

**Effektivität der endoskopischen
Ballondilatation bei
Morbus Crohn-assoziierten Darmstenosen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von
Rueda Guzmán (geb. Schwarzenauer), Anna Franziska
2016

Dekan: Professor Dr. Ingo B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Götz
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. R. Ladurner

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Morbus Crohn..... | 2 |
| 1.1.1 | Ätiologie und Pathogenese..... | 3 |
| 1.1.2 | Klinik | 6 |
| 1.1.3 | Diagnostik | 7 |
| 1.1.3.1 | Endoskopie..... | 8 |
| 1.1.4 | Medikamentöse Therapie | 9 |
| 1.2 | Stenosen bei Morbus Crohn | 11 |
| 1.2.1 | Definition | 11 |
| 1.2.2 | Inzidenz und Pathogenese | 12 |
| 1.2.3 | Diagnostik und Therapie | 13 |
| 1.2.4 | Endoskopische Ballondilatation | 15 |
| 1.3 | Fragestellung | 16 |
| 2 | Patienten und Methoden | 17 |
| 2.1 | Patienten..... | 17 |
| 2.1.1 | Ein- und Ausschlusskriterien..... | 17 |
| 2.2 | Endoskopische Ballondilatation | 17 |
| 2.3 | Studiendesign | 20 |
| 2.3.1 | Erhebung epidemiologischer Daten..... | 20 |
| 2.3.2 | Erhebung anamnestischer Daten | 21 |
| 2.4 | Statistik..... | 23 |
| 3 | Ergebnisse | 25 |
| 3.1 | Patientenkollektiv | 25 |
| 3.1.1 | Epidemiologische und anamnestische Daten | 25 |
| 3.1.2 | Dilatations-bezogene Daten | 27 |
| 3.1.3 | Stenose-bezogene Daten | 28 |
| 3.2 | Technischer Erfolg..... | 30 |
| 3.2.1 | Technischer Erfolg und Operationsrate | 31 |
| 3.3 | Langzeitergebnis und Re-Interventionen | 32 |
| 3.3.1 | Einflussfaktor endoskopische Entzündungsaktivität | 35 |
| 3.3.2 | Histologische Entzündungsaktivität | 35 |
| 3.3.3 | Einflussfaktor Medikamenteneinnahme | 36 |
| 3.3.4 | Einflussfaktor Nikotinkonsum..... | 37 |
| 3.3.5 | Weitere Einflussfaktoren..... | 38 |
| 3.4 | Rezidiv-Freiheit / Kaplan-Meier-Analyse..... | 46 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.5 | Patienten-Zufriedenheit..... | 47 |
| 3.6 | Komplikationen | 48 |
| 4 | Diskussion | 50 |
| 4.1 | Diskussion der Ergebnisse | 50 |
| 4.1.1 | Diskussion der Langzeitergebnisse..... | 50 |
| 4.1.2 | Diskussion der Einflussfaktoren..... | 52 |
| 4.2 | Diskussion der Komplikationsrate..... | 61 |
| 4.3 | Diskussion der Patientenzufriedenheit..... | 62 |
| 4.4 | Diskussion der Methoden..... | 62 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 64 |
| A | Anhang..... | 66 |
| | Tabellenverzeichnis | 70 |
| | Bilderverzeichnis..... | 71 |
| | Literaturverzeichnis | 72 |
| | Danksagung..... | 79 |
| | Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift | 80 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| Abkürzung | Erläuterung |
|--------------|--|
| 5-ASA | 5-Acetylsalizylsäure (<i>5-amino salicylic acid</i>) |
| ATG16L1 | <i>Autophagy-related gene 16-like 1</i> |
| bFGF | <i>Basic fibroblast growth factor</i> |
| CARD15 | <i>Caspase Recruitment Domain 15</i> |
| CD 4+ | <i>Cluster of differentiation 4 positive</i> |
| CD 8+ | <i>Cluster of differentiation 8 positive</i> |
| CDAI | <i>Crohn`s Disease Activity Index</i> |
| CDEIS | <i>Crohn`s Disease Endoscopic Index of Severity</i> |
| CED | Chronisch entzündliche Darmerkrankungen |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomographie |
| CTGF | <i>Connective tissue growth factor</i> |
| CU | Colitis ulcerosa |
| DAMPs | <i>Damage-associated molecular patterns</i> |
| EGF | <i>Epidermal growth factor</i> |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| HMC-CoA | Hydroxy-Methylglutaryl-Coenzym-A |
| IGF | <i>Insulin-like growth factor</i> |
| IL 6 | Interleukin 6 |
| IL 12 | Interleukin 12 |
| IL 13 | Interleukin 13 |
| IL 23 | Interleukin 23 |
| INF γ | Interferon γ |
| IRGM | <i>Immunity-related GTPase family M protein</i> |
| JAK | Janus Kinase |
| MAdCAM-1 | Mucosal addressin cell adhesion molecule-1 |
| MC | Morbus Crohn |
| MMP | Matrix Metalloproteinasen |
| MR | Magnetresonanz |
| mTOR | <i>Mammalian Target of Rapamycin</i> |
| NOD2 | <i>Nucleotide oligomerization domain-2</i> |
| NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| PAMPs | <i>Pathogen-associated molecular patterns</i> |
| PDGF | <i>Platelet derived growth factor</i> |
| PET-CT | Positronen Emmisions Tomographie |
| PTPN2 | <i>Protein Tyrosine Phosphatase, non-receptor type 2</i> |

| | |
|--------------|--|
| RICK | <i>Receptor interacting protein-like (RIP-like) interacting caspase-like apoptosis regulatory protein (CLARP) kinase</i> |
| SES-CD | <i>Simple Endoscopic Score for Crohn`s disease</i> |
| STAT | <i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i> |
| TGF β | <i>Transforming growth factor β</i> |
| TIMPs | <i>Tissue inhibitors of metalloproteinases</i> |
| TLR | <i>Toll-like receptor</i> |
| TNF α | <i>Tumornekrosefaktor α</i> |
| TNF-AK | <i>Tumornekrosefaktor-Antikörper</i> |
| VCAM-1 | <i>Vascular cell adhesion molecule -1</i> |
| VEGF | <i>Vascular endothelial growth factor</i> |

1 Einleitung

Mit derzeit mehr als 320 000 Betroffenen in Deutschland stellen der Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU) die beiden großen Gruppen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) dar [1].

Der klinische Verlauf bei Morbus Crohn Patienten manifestiert sich oft sehr unterschiedlich. Um in Studien vergleichbare Patientengruppen zu erhalten, wurde die Wien-Klassifikation etabliert. Später wurde sie zur Montreal-Klassifikation weiter entwickelt. Die Einteilung erfolgt hierbei nach Patientenalter bei Krankheitsbeginn (Age), Befalls-Lokalisation (Localisation) und Krankheitsverhalten (Behaviour) [2].

| Age (Alter bei Krankheitsbeginn) | |
|---|--|
| A1 | < 16 Jahre bei Diagnose |
| A2 | 17 - 40 Jahre |
| A3 | > 40 Jahre |
| Localisation (Lokalisation) | |
| L1 | Terminales Ileum |
| L2 | Kolon |
| L3 | Ileokolon |
| L4 | Oberer Gastrointestinaltrakt (GI Trakt) |
| Behaviour (Verhalten) | |
| B1 | nicht strikturierend, nicht penetrierend |
| B2 | strikturierend |
| B3 | penetrierend |
| p | Perianale Beteiligung |

Tabelle 1 - Montreal-Klassifikation

Eine gefürchtete Komplikation des Morbus Crohn ist die Entwicklung von Strikturen. Zum Diagnosezeitpunkt bestehen sie bereits bei mindestens 4,6% bis 11% der MC-Patienten [3, 4]. Im Rahmen der Montreal-Klassifikation wird ihr Anteil oft unterschätzt, da Patienten, die neben Strikturen gleichzeitig auch Fisteln aufweisen, innerhalb dieser Klassifikationen unter die Kategorie „fistulierender“ Verlauf (B3) fallen.

Von den Patienten mit einem rein entzündlichen Verlauf bei Diagnosestellung entwickeln etwa 12% innerhalb von fünf Jahren [5] und ca. 27% innerhalb von zehn Jahren eine oder multiple Strikturen [3]. Damit gehören Strikturen zu den häufigsten Komplikationen und Operationsindikationen bei Morbus Crohn [6, 7].

Die Rezidivraten nach Striktur-Resektion sind hoch, so dass oft erneute chirurgische Eingriffe drohen. Dies beinhaltet für die Betroffenen das Risiko, ein Kurzdarm-Syndrom zu entwickeln [8].

Um rezidivierende Resektionen zu vermeiden, wurden alternative Methoden wie die Strikturoplastik und die endoskopische Ballondilatation entwickelt. Bei der endoskopischen Ballondilatation gibt es bislang keine standardisierte Methode. Auch konnten bislang kaum Faktoren identifiziert werden, die das Langzeitergebnis beeinflussen.

1.1 Morbus Crohn

Der Morbus Crohn ist eine entzündliche Darmerkrankung, die den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann und sich durch einen diskontinuierlichen transmuralen Befall auszeichnet. Die Inzidenz zeigt eine altersspezifische Verteilung mit einem Maximum zwischen dem 15. und 24. Lebensjahr [9]. In Deutschland liegt sie für den Morbus Crohn bei circa 6-7 pro 100 000 Einwohner pro Jahr [10]. Die Prävalenz der Erkrankung liegt in Deutschland bei circa 100-200 pro 100 000 Einwohnern, wobei eine leicht ansteigende Tendenz beobachtet wurde [1, 11, 12]. In epidemiologischen Studien konnte ein leichtes Nord-Süd-Gefälle beobachtet werden. Zudem wurde eine höhere Inzidenz in Ländern mit einem westlichen Lebensstil und höherem Bruttoinlandsprodukt gefunden [13].

Die häufigste Befalls-Lokalisation des Morbus Crohn ist das terminale Ileum, meist im Rahmen einer kombinierten Ileokolitis. Ein isolierter Dünndarmbefall findet sich zu Beginn in 40% der Fälle, während eine alleinige Kolonmanifestation nur bei 20% auftritt. Das histomorphologische Bild reicht, je nach Stadium, von Leukozytenansammlungen im Stroma über Epithelnekrosen bis zu transmuralen Entzündungsinfiltraten. In 50% der Fälle finden sich epitheloidzellige Granulome in tieferen Schichten der Darmwand [9].

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Eine abschließende Klärung der Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gelang bisher noch nicht. Als gesichert gilt eine multifaktorielle Genese, bei welcher neben der genetischen Prädisposition auch Umweltfaktoren und die Zusammensetzung der Darmflora eine Rolle spielen [14]. Diese Faktoren tragen u.a. zu einer gestörten Barrierefunktion des Darmepithels und zu einer überschießenden Immunantwort gegenüber der normalen kommensalen Darmflora bei.

Genetik

In den letzten Jahren gelang durch Genomweite-Assoziationsstudien ein enormer Erkenntnisgewinn im Bereich der Pathogenese. Bislang wurden über 160 Genloci identifiziert, welche mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert sind, 30 davon sind für den Morbus Crohn spezifisch [15]. Viele dieser Gene kodieren für Moleküle, die an der Barrierefunktion oder der angeborenen Immunantwort beteiligt sind [16]. Alle bislang bekannten Genmutationen erhöhen jedoch lediglich das Risiko für die Krankheitsentwicklung und bedingen diese nicht absolut. Dies geht aus den Erkenntnissen der Zwillingsforschung hervor. Die Konkordanz bei monozygoten Zwillingen beträgt somit nur 20% bis 60% [17-20].

Intestinale Barriere

Bei der Aufrechterhaltung der intestinalen Barriere gegenüber der Darmflora und pathogenen Keimen sind die intraluminale Muzinschicht, Darmepithelzellen, Zellen der Submukosa und des mesenterialen Fettgewebes beteiligt. Klinische Beobachtungen ergaben, dass Agentien, wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), bakterielle oder virale Infektionen, welche die intestinale Barriere in ihrer Integrität verletzen, häufig Trigger für den Krankheitsbeginn darstellen [16].

Eine erhöhte Permeabilität des Darmepithels bei Morbus Crohn-Patienten konnte bei Patienten mit dem „Risiko-Gen“ PTPN 2 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 2) gefunden werden. Es schwächt die „Wirkung“ von Interferon γ (INF γ) und Tumornekrosefaktor α (TNF α), indem es regulatorisch auf die STAT 1 und STAT 3 (Signal Transducers and Activators of Transcription) wirkt [21]. Ist diese Funktion mutationsbedingt beeinträchtigt, so wird u.a. vermehrt Claudin 2 exprimiert und hierdurch die Permeabilität der epithelialen Barriere erhöht [22].

Immunologische Prozesse

Sowohl die angeborene Immunantwort mit epithelialer Barriere und phagozytierenden Zellen der Lamina propria (Makrophagen, dendritische Zellen, Neutrophile), als auch die adaptive Immunität mit verschiedenen T-Zell-Populationen muss gegenüber dem intestinalen Mikrobiom und gegenüber anderen (alimentären) Antigenen, eine gewisse Toleranz entwickeln [23]. Es gibt eine steigende Evidenz dafür, dass diese Toleranz bzw. Regulation bei Morbus Crohn Patienten gestört ist [24-27].

Ein wichtiger Bestandteil der angeborenen Immunantwort ist die Antigenpräsentation und Erkennung, u.a. durch Toll-like receptors (TLR) und die nucleotide oligomerization domain (NOD2) [28]. NOD 2 ist ein Protein, das vom CARD 15 (caspase recruitment domain protein 15) Gen kodiert wird. Es wird von epithelialen Zellen und antigenpräsentierenden Zellen exprimiert und stellt eine Art intrazellulären Bakteriensensor (Muramyl-Dipeptid-Sensor) dar. Muramyl-Dipeptid ist ein Spaltprodukt des Peptidoglykans, welches wiederum ein Bestandteil der Bakterienzellwände ist. Menschen mit einer homozygoten Mutation des CARD 15/NOD2 Gens haben ein 20- bis 40-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko [29].

Über die Aktivierung der RICK (receptor interacting protein-like interacting caspase-like apoptosis regulatory protein kinase) trägt NOD2 zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF κ B (nuclear factor kappa B) bei, der die Expression proinflammatorischer Zytokine stimuliert [30].

Eine NF κ B-Aktivierung findet auch durch eine TLR2-Aktivierung statt. Im Mausmodell wurde bei NOD2-defizienten Mäusen ein erhöhter IL 12 Spiegel festgestellt. Es wird daher angenommen, dass NOD2 zwar zu einer leichten NF κ B-Aktivierung führt, die TLR Aktivierung durch Peptidoglykane jedoch hemmt [31]. Bei einer NOD2-Mutation wird somit eine verstärkte NF κ B Aktivierung über den TLR2-Signal-Weg hervorgerufen und führt damit zu einer vermehrten Aktivierung der Th1 Zellen.

Weitere Funktionen der NOD 2 sind die Induktion der α Defensin-Produktion der Panethzellen und die Stimulierung der T-Zell-Antwort [32-34]. Der Einfluss auf die Defensin-Produktion ist dabei umstritten. Simms et al. 2008 fanden einen stärkeren Einfluss durch das Ausmaß der Inflammation, unabhängig vom NOD2 Status [35].

Auch Mutationen der Gene IRGM (Immunity-related GTPase family M protein) und ATG16L1 (autophagy-related gene 16-like 1) werden häufig bei MC-Patienten beobachtet. Beide sind für die Autophagosom Funktion von Bedeutung und spielen somit bei der „Bakterienerkennung“ ebenso eine wichtige Rolle [36-38]. NOD 2 stimuliert die ATG16L1-Rekrutierung in die Zellmembran und triggert somit die Autophagozytose [39].

Die Aktivierung des „erworbenen“ Immunsystems erfolgt durch die Antigen-Präsentation an naive T-Zellen. Diese differenzieren sich hierdurch weiter u.a. zu Th1, Th2 oder Th17 Effektorzellen. Hierbei sind in letzter Zeit die Th17 Zellen zunehmend in den Blickpunkt gerückt. Th17 Zellen sind keine einheitliche Zellpopulation. Einige haben eine protektive Funktion, andere (IL 17A- und Interferon γ -produzierende) wirken inflammatorisch. Th17 Zellen sind auch in der Mukosa gesunder Individuen vorhanden und schützen gegen bakterielle Infektionen und Pilzinfektionen [40]. Sie werden durch Interleukin 6 (IL 6) und transforming growth factor β (TGF β) aktiviert. Interleukin 23 (IL 23) stimuliert ihre Reifung zu sekretorischen Th17 Zellen.

IL 23 trägt neben der Aktivierung der Th17 Zellen auch zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems bei. Eine Veränderung des Interleukin 23 Rezeptors erhöht das Erkrankungsrisiko [41-44]. Interleukin 23 hat eine gemeinsame Untereinheit (p40) mit Interleukin 12 (IL 12), was insbesondere bei der Entwicklung neuer Therapieansätze von Bedeutung ist. Interleukin 12 fördert die Differenzierung der CD4+ Zellen zu Th1-Effektorzellen, stimuliert die natürlichen Killerzellen und die CD8+ Zellen [45].

Ein Teil der adaptiven Immunantwort ist die Einwanderung von Leukozyten in entzündetes Gewebe. Damit die T-Zellen in das entzündete Darmgewebe vordringen können, besitzen sie verschiedene Integrine wie $\alpha 4\beta 7$. Mit Hilfe dieser binden sie an Zell-Adhäsionsmoleküle wie MAdCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1) und VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) die von Endothelzellen exprimiert werden. Diese Adhäsionsmoleküle sind bei MC-Patienten durch die vermehrte Interleukin-Stimulation oft über-exprimiert. Integrine dienen als „Angriffspunkte“ neuer Behandlungsmöglichkeiten [46]. Hierauf wird im Kapitel „medikamentöse Therapie“ (Kap. 1.1.4) eingegangen.

Mikrobiom

Bei der o.g. Veränderung des Mikrobioms werden sowohl qualitative als auch quantitative Veränderungen festgestellt. Ein Zusammenhang der Darmflorazusammensetzung mit NOD2 und ATG16L1 Mutationen wurde in Studien belegt [47]. Die mukosale Homöostase, d.h. das Gleichgewicht zwischen aktivierenden und regulatorischen Zellen, wird durch einige Bakterien beeinflusst, indem sie Suppressorzellen aktivieren. Einige Studien liefern nun Hinweise darauf, dass eben eine Verminderung dieser Bakterien zu einer erhöhten Entzündungsaktivität führt [48].

Umweltfaktoren

Zu den identifizierten Umweltfaktoren, die das Erkrankungsrisiko erhöhen, gehören unter anderem das Rauchen, eine vorangegangene Appendektomie, verschiedene Medikamente, Ernährungsgewohnheiten und die Umweltverschmutzung [14]. Der Einfluss des Rauchens ist hierbei der am umfangreichsten erforschte und bislang am besten belegte Risikofaktor [43].

Wie bereits erwähnt, entsteht eine Dysregulation des angeborenen als auch erworbenen Immunsystems meist erst durch das Zusammentreffen mehrerer Risikofaktoren [28].

1.1.2 Klinik

Die klinische Manifestation kann bei MC-Patienten sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Meist stehen eine chronische Diarrhoe, Bauchschmerzen und Gewichtsverlust im Vordergrund. Weitere Symptome sind Abgeschlagenheit, Gelenkschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Blutbeimengungen im Stuhl, Fieber, Abszesse oder Fisteln.

Es wird zwischen dem inaktiven, akut rezidivierenden, steroid-refraktären und dem steroid-abhängigen Verlauf unterschieden. Der akut rezidivierende Verlauf zeichnet sich meist durch ein primär gutes Ansprechen auf die Steroidtherapie aus. Die Patienten bleiben länger in Remission und haben weniger als zwei Schübe pro Jahr. Beim steroid-abhängigen Verlauf kann die Prednisolondosis drei Monate nach Beginn der Therapie nicht unter 10 mg/d reduziert werden (bzw. die Budesoniddosis nicht unter 3 mg/d) [49]. Sprechen die Patienten kaum oder gar nicht auf die Steroidtherapie an, spricht man vom steroidrefraktären Verlauf. Je nach Verhalten wird zudem ein rein entzündlicher, penetrierender oder stenosierender Krankheitsverlauf unterschieden. Diese Einteilung

ist ein Teil der Wien- und der hieraus entwickelten Montreal-Klassifikation (s.o.), welche der Gruppenbildung im Rahmen von Studien dienen [2, 50]. Da sich das Krankheitsverhalten im Verlauf häufig ändert und zum Beispiel von einem rein entzündlichen Verlauf in einen strikturierenden oder fistulierenden übergeht, wird diese Einteilung von einigen Autoren in Frage gestellt [3].

Anhand des Crohn`s Disease Activity Index (CDAI) kann die Krankheits-Aktivität beurteilt werden. Der CDAI erfasst sowohl Patientenangaben zum subjektiven Befinden als auch klinische und laborchemische Befunde. Anhand der erreichten Punktezahl wird die Einteilung in Remission (< 150 Punkte), milde Aktivität (150-219 Punkte), mäßige Aktivität (220-450 Punkte) und schwere Aktivität (> 450 Punkte) vorgenommen. Diese Einteilung dient der besseren Vergleichbarkeit und Endpunkt-Definition in Studien [51].

1.1.3 Diagnostik

Bei der Diagnostik des Morbus Crohn gibt es keinen Goldstandard. Die Diagnose basiert auf der Kombination unterschiedlicher Untersuchungsergebnisse. Das wichtigste Instrument zur Diagnosesicherung stellt die Endoskopie mit Biopsieentnahme dar, worauf im nächsten Kapitel noch eingegangen wird.

Neben der Diagnosestellung sollten das Befallsmuster und die Erkrankungsschwere beschrieben werden, da diese für die Auswahl der medikamentösen Therapie maßgebend sind.

Die Anamnese umfasst Fragen nach Symptombeginn und Dauer, Auslandsreisen, der vorangegangenen Medikation, Lebensmittelunverträglichkeiten und Risikofaktoren wie Rauchen, vorangegangenen Infektionen, einer Appendektomie oder einer positiven Familienanamnese. Fragen nach nächtlichen Symptomen helfen zur Abgrenzung gegenüber einem Reizdarmsyndrom.

Zur körperlichen Untersuchung gehören die Messung der Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Temperatur), die Untersuchung des Abdomen, die orale Inspektion und rektale digitale Palpation. Die Dokumentation des Body Mass Index wird in den europäischen Leitlinien empfohlen [49].

Typische laborchemische Veränderungen bei Morbus Crohn Patienten stellen die Anämie oder Thrombozytose dar. Durchgeführt werden sollte in jedem Fall eine Bestimmung des C-reaktiven-Protein (CRP) und eine mikrobiologische Stuhluntersuchung. Das fäkale Calprotectin gewinnt in der Diagnostik zunehmend an Bedeutung und weist besonders bei Kindern in der Erstdiagnostik eine hohe Sensitivität und Spezifität für entzündliche Darmerkrankungen auf [52].

Die bildgebende Diagnostik umfasst die Abdomensonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Die Abdomensonographie eignet sich als Screeninguntersuchung und zur Verlaufskontrolle. Eine höhere Sensitivität kann durch eine Ultraschalluntersuchung mit Gabe oraler Kontrastmittel erzielt werden [53].

Computertomographie- oder Magnetresonanztomographie erfassen auch das Ausmaß der Entzündung. Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung sollte der Magnetresonanztomographie der Vorzug gegeben werden. Wird hierbei, trotz des dringenden Verdachts einer Dünndarmbeteiligung, kein entsprechendes Korrelat gefunden, kann die Kapselendoskopie in Erwägung gezogen werden. Alternativ kommt, vor allem wenn Biopsien benötigt werden, auch eine Doppelballon-Enteroskopie in Betracht.

1.1.3.1 Endoskopie

Die Endoskopie dient bei den CED der Diagnosesicherung, Verlaufsbeurteilung, Tumorstreue und gelegentlich der Durchführung therapeutischer Interventionen. Zur histologischen Diagnosesicherung sollten jeweils mindestens zwei Biopsien aus sechs verschiedenen Darmsegmenten (vom terminalen Ileum bis Rektum) entnommen werden [54]. Die Probeentnahmen erfolgen dabei im Idealfall sowohl an entzündlich veränderten als auch an den nicht beteiligten Arealen [49].

Typische makroskopische Befunde sind, je nach Stadium, unspezifische Erytheme, kleine aphthoide Läsionen, longitudinale serpiginöse Ulzerationen und das sogenannte Pflastersteinrelief. Ein Hauptmerkmal ist dabei der diskontinuierliche Befall. Die am häufigsten betroffene Stelle ist das terminale Ileum. Das makroskopische Bild kann bei einer bereits begonnen Therapie jedoch verändert sein und die Differentialdiagnose zur Colitis ulcerosa erschweren.

In der Remissionsphase finden Verlaufskontrollen bei erneuten Beschwerden statt. Endoskopische Kontrollen werden aufgrund der mangelnden Korrelation zwischen Klinik und endoskopischem Befund beim Morbus Crohn nur empfohlen, wenn eine Änderung des Therapieschemas in Erwägung gezogen wird oder im ersten Jahr nach einer operativen Resektion [54].

Der Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) und der „Simple Endoscopic Score for Crohn's disease“ (SES-CD) dienen der endoskopischen Aktivitätsbeurteilung. Aufgrund mangelnder Validierung liegt bislang noch keine generelle Empfehlung vor, ab welchem Grenzwert von einer endoskopischen Remission gesprochen werden kann [51].

1.1.4 Medikamentöse Therapie

Eine kausale Therapie des Morbus Crohn gibt es bislang nicht. Die medikamentöse Therapie hat daher das Ziel, die Symptome zu lindern und Komplikationen vorzubeugen. Aktuell werden unterschiedliche Medikamentenklassen eingesetzt. Bei der Auswahl des Therapieschemas müssen verschiedene Aspekte bedacht werden. In erster Linie wird differenziert, ob das Therapieziel die Remissionsinduktion oder der Remissionserhalt ist. Eine wichtige Rolle bei der Medikamentenwahl spielen zudem das Befallsmuster, die Entzündungsaktivität, extraintestinale Manifestationen und das Ansprechen auf vorangegangene Behandlungen.

Der Stellenwert häufig eingesetzter Aminosalizylate ist in den letzten Jahren immer weiter in den Hintergrund gerückt, da ihre Wirksamkeit nicht ausreichend belegt werden konnte [55]. Herrlinger et al. 2014 halten aufgrund der Studienergebnisse von Tromm et al. 2011 einen Therapieversuch mit Mesalazin bei einem moderat aktiven Morbus Crohn für gerechtfertigt, wenn eine Unverträglichkeit gegen Budesonid besteht [56, 57]. Sulfasalazin kann bei der Crohn-Colitis gegeben werden.

Kortikosteroide werden sowohl lokal als auch systemisch zur Remissionsinduktion angewandt. Sie eignen sich nicht zur Remissionserhaltung [58]. Bei einer lokal begrenzten Beteiligung des terminalen Ileum oder des rechtsseitigen Kolon wird häufig Budesonid 9 mg/d verabreicht. Sind andere Darmabschnitte betroffen oder handelt es sich um einen schweren Schub, werden Kortikosteroide systemisch (oral oder par-

enteral) verabreicht [59]. Bei der Anwendung von Budesonid ist mit einer geringeren Rate an systemischen Nebenwirkungen zu rechnen. Nebenwirkungen wie einer steroidbedingten Osteoporose oder einem Diabetes muss ggf. medikamentös gegengesteuert werden.

Eine weitere Medikamentengruppe stellen die Immunsuppressiva Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat dar. Sie kommen unter anderem bei Steroidunverträglichkeit, steroidabhängigen Verläufen sowie zur Remissionserhaltung zum Einsatz. Immunsuppressiva sollten jedoch auch bei einem ausgedehnten Dünndarmbefall mit einer mittleren bis starken Entzündungsaktivität rasch in Erwägung gezogen werden.

Die zu den Biologika zählenden Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörper (TNF-AK) werden bei sehr schweren Verläufen oder zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt der o.g. Immunsuppressiva eingesetzt. Sie eignen sich auch, um die Steroide zu reduzieren oder bei steroidrefraktären Verläufen. In Deutschland sind bislang Infliximab und Adalimumab zugelassen. Vor ihrer Anwendung muss eine Tuberkulose oder schwere Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden. Ebenso sollte vor ihrem Einsatz über operative Alternativen nachgedacht werden. Aktuell steht in der Diskussion, ob ein früher Einsatz der TNF-AK, d.h. eine sogenannte „Top-down“-Strategie prognostisch gegenüber der sogenannten „Step-up“-Strategie (stufenweiser Einsatz von Steroiden, Immunsuppressiva, Biologika) von Vorteil ist oder in vielen Fällen eine Übertherapie bedingt [60].

Vedolizumab, ein $\alpha 4\beta 7$ -Antikörper ist seit Juli 2014 durch die European Medicines Agency zugelassen. Sein Wirkmechanismus besteht darin, das Einwandern der T-Zellen in die Mukosa zu verhindern [61].

Ein zukünftiger Therapieansatz bietet die Hemmung der T-Zell-Aktivierung durch den Einsatz von Antikörpern (Ustekinumab) gegen die o.g. p40 Untereinheit von IL 23 und IL 12. Weitere Entwicklungen stellen die Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren (z.B. Tofacitinib) oder IL-6-Rezeptor-Antikörper (z.B. Tocilizumab) dar [62]. Durch die Hemmung der Janus Kinasen 1 und 3 schwächt Tofacitinib die Wirkung einiger Interleukine und supprimiert hierdurch die Differenzierung der Th1 und Th2 Zellen als auch die Zytokin-Produktion der Th17 Zellen [63].

Bei der Remissionserhaltung darf nicht unerwähnt bleiben, dass die Raucherentwöhnung hier einen zentralen Stellenwert einnehmen sollte. Cosnes et al. 2001 konnte einen deutlich positiveren Krankheitsverlauf bei Patienten feststellen, die das Rauchen aufgaben [64]. Zudem wurde in multiplen Studien bereits gezeigt, dass sich das Rauchen negativ auf die Remissionserhaltung, Komplikations- und Operationsrate auswirkt [65].

1.2 Stenosen bei Morbus Crohn

1.2.1 Definition

Stenosen oder Strikturen sind persistierende Lumen-Verengungen, welche im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten können. Kennzeichnend sind zudem häufig prästenotische Dilatationen und eine obstruktive Symptomatik der Patienten. Die Engungen können unterschiedliche Schweregrade, bis zum vollständigen Verschluss, aufweisen. Sie können durch fibrotische oder entzündliche Veränderungen des Gewebes oder durch ein Mischbild aus Fibrose und Entzündung bedingt sein.

Paine und Shen 2013 [66] schlagen in ihrer Übersichtsarbeit zudem folgendes Klassifizierungs-Schema vor:

| Kriterien | Klassifikation |
|-----------------------|---|
| Ätiologie | Primär versus sekundär (anastomotisch), Benigne versus maligne |
| Anzahl | Singuläre versus multiple Stenosen |
| Grad | Niedrig- versus hochgradige Stenosen |
| Form | Netz- versus Spindelförmig |
| Länge | Kurz- versus langstreckig |
| Lokalisation | Ösophagus, Pylorus, Dünndarm, Ileocecalklappe Anastomose, Kolon, Rektum, Anus |
| Begleit-Erscheinungen | Fibrose, Ödem, proximale Dilatation, Ulzeration, Fistel mit / ohne Abszess, (ab-) gewinkelt, vorhergehende Strikturoplastik |

Tabelle 2 - Stenosen-Klassifizierung aus Paine und Shen et al. 2013 (eigene Übersetzung)

1.2.2 Inzidenz und Pathogenese

Etwa ein Drittel aller Morbus Crohn-Patienten entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Stenose. Strikturen können dabei im gesamten Magen-Darm-Trakt auftreten, kommen jedoch am häufigsten im Ileocoecbereich vor. Sie stellen neben Fisteln die häufigste Operationsindikation dar.

Die Pathogenese der Stenosen-Entstehung ist ein komplexer Vorgang welcher bislang nur in Teilen verstanden ist. Mesenchymale Zellen wie Fibroblasten, glatte Muskelzellen und Myofibroblasten wandern in die defekte, entzündete Darmschleimhaut ein und sezernieren extrazelluläre Matrix. Dies ist ein physiologischer Vorgang, der bei Verletzungen der Schleimhaut funktionieren muss. Liegt jedoch eine chronische Entzündung vor, kommt es zu einer vermehrten Aktivierung der mesenchymalen Zellen durch profibrotische Mediatoren wie Zytokine, Wachstumsfaktoren und bakterielle Produkte. Hieraus folgt eine vermehrte Akkumulation und Proliferation der Myofibroblasten als auch eine zunehmende Apoptose-Resistenz [67] und eine pathologische Zunahme der Matrixproduktion [68]. Einen Nachschub an mesenchymalen Zellen liefert die Transition endothelialer zu mesenchymalen Zellen [69]. Die „Homöostase“ zwischen Produktion und Abbau der extrazellulären Matrix (ECM) ist durch ein Ungleichgewicht zwischen Matrix Metalloproteinasen (MMPs) und den tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) gestört. Die beginnende fibrotische Umwandlung führt zu einer vermehrten Steifigkeit des Gewebes. Diese Steifigkeit bzw. verminderte Elastizität ist wiederum ein unabhängiger Stimulator der mesenchymalen Zellen [70], welcher persistiert, auch wenn keine akute Entzündung mehr vorliegt. Zu den o.g. profibrotischen Stimulatoren der mesenchymalen Zellen zählen u.a. folgende Mediatoren: Transforming growth factor β (TGF β), connective tissue growth factor (CTGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), epidermal growth factor (EGF), platelet derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor (IGF), mammalian target of rapamycin (mTOR), das Renin-Angiotensin-System (insbesondere Angiotenin II), pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), damage-associated molecular patterns (DAMPs), tumor necrosis factor α (TNF α) und Interleukine [71].

Der TGF β -Smad-Signalweg spielt dabei eine entscheidende Rolle. Die Smad-Proteine leiten die extrazellulären TGF β -Signale in den Zellkern weiter und aktivieren die Trans-

kription bestimmter Gene. Hierdurch werden in Folge Myofibroblasten, Kollagen, CTGF und TIMPs aktiviert und MMPs inhibiert [67].

Als Risikofaktoren für einen komplizierenden Verlauf des MC werden ein Alter unter 40 Jahren bei Krankheitsbeginn, eine bereits beim ersten Schub notwendige Steroidtherapie und eine perianale Entzündungslokalisation angesehen [72]. Obwohl genetische, serologische und klinische Faktoren identifiziert wurden, die mit einem erhöhten Risiko der Strikturbildung in Zusammenhang stehen, ist bisher kein Marker bekannt, der einen stenosierenden Krankheitsverlauf mit hinreichender Sicherheit voraussagen kann [73].

1.2.3 Diagnostik und Therapie

Die Diagnostik zur Feststellung intestinaler Strikturen bei klinischem Verdacht umfasst endoskopische Methoden und schnittbildgebende Methoden wie die Computertomographie-Enterographie oder Magnetresonanztomographie-Enterographie und die Sonographie.

Bei der Therapie von Stenosen wird zwischen entzündlichen und fibrotischen Stenosen unterschieden. Differenzierungsmöglichkeiten anhand bildgebender Verfahren sind aktuell Gegenstand der Forschung. Vielversprechende Entwicklungen sind hierbei die Ultraschall-Elastographie [74], Magnet-Resonanz-Techniken [75] oder die Kombination unterschiedlicher bildgebender Verfahren [76].

Während die fibrotischen Stenosen kaum auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, zeigen kleine Fallserien gute Erfolge bei entzündlichen Stenosen [77].

Eine spezifisch antifibrotische Therapie existiert bislang noch nicht. In den letzten Jahren wurden im Bereich anderer fibrosierender Organerkrankungen, wie der Glomerulosklerose, Lungenfibrose, Sklerodermie oder Leberzirrhose multiple therapeutische Ansatzpunkte identifiziert und teilweise bereits vielversprechende medikamentöse Therapien entwickelt. Da die Mechanismen, die zur fibrotischen Umwandlung eines Gewebes führen, in den verschiedenen Organen sehr ähnlich sind, wird sich die Forschung darauf konzentrieren, die hier gewonnenen Erkenntnisse und Therapien auf die Morbus Crohn Patienten zu übertragen. Im Fokus einer möglichen zukünftigen antifibrotischen Therapie stehen bislang Transforming growth factor (TGF β)

Antagonisten, Hydroxy-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA) -Reduktase Inhibitoren, mTOR-Hemmer und Inhibitoren verschiedener Entzündungsmediatoren (z.B. IL13, PDGF, VEGF-A) [78]. Als problematisch erweist sich hierbei die Tatsache, dass es bislang keinen serologischen Marker und kein bildgebendes Verfahren gibt, die den Fortschritt der Fibrosierung anzeigen und anhand derer die Therapie überwacht werden könnte.

Ist die Stenose nicht reversibel, kommen als lumen-wiederherstellende Interventionen die Resektion, Strikturoplastik oder Ballondilatation in Betracht.

Nachteil der Resektion ist, dass sie zu einer Verkürzung des Darmes führt und im wiederholten Fall die Entwicklung eines Kurzdarmsyndroms droht. Die Rezidivrate nach einer Resektion wird mit 40% in vier Jahren angegeben [79].

Strikturoplastiken bieten eine sichere Alternative [80]. Zu ihren Indikationskriterien zählen:

- Multiple Strikturen über einen längeren Darmabschnitt
- Eine vorangegangene Dünndarmresektion von > 100 cm
- Patienten mit Kurzdarm-Syndrom
- Duodenale Stenosen / Strikturen
- Rezidivierende Stenosen innerhalb von 12 Monaten
- Anastomosen-Stenosen
- Wachstumsverzögerungen

Nicht durchgeführt werden sollten Strikturoplastiken bei Perforationen, Peritonitis, Sepsis, dem Verdacht einer malignen Stenose oder bei unzureichender chirurgischer Erfahrung [81]. Die Komplikationsrate wird mit 13% angegeben. Yamamoto et al. 2007 berichten in einer Metaanalyse über eine 5-Jahres Rezidivrate von 28% [82].

Eine detailliertere Beschreibung der endoskopischen Ballondilatation erfolgt in Kapitel 1.2.4.. Einen möglichen Behandlungsalgorithmus stellt das unten stehende Flussdiagramm dar, angelehnt an Rieder et al. 2013 [68].

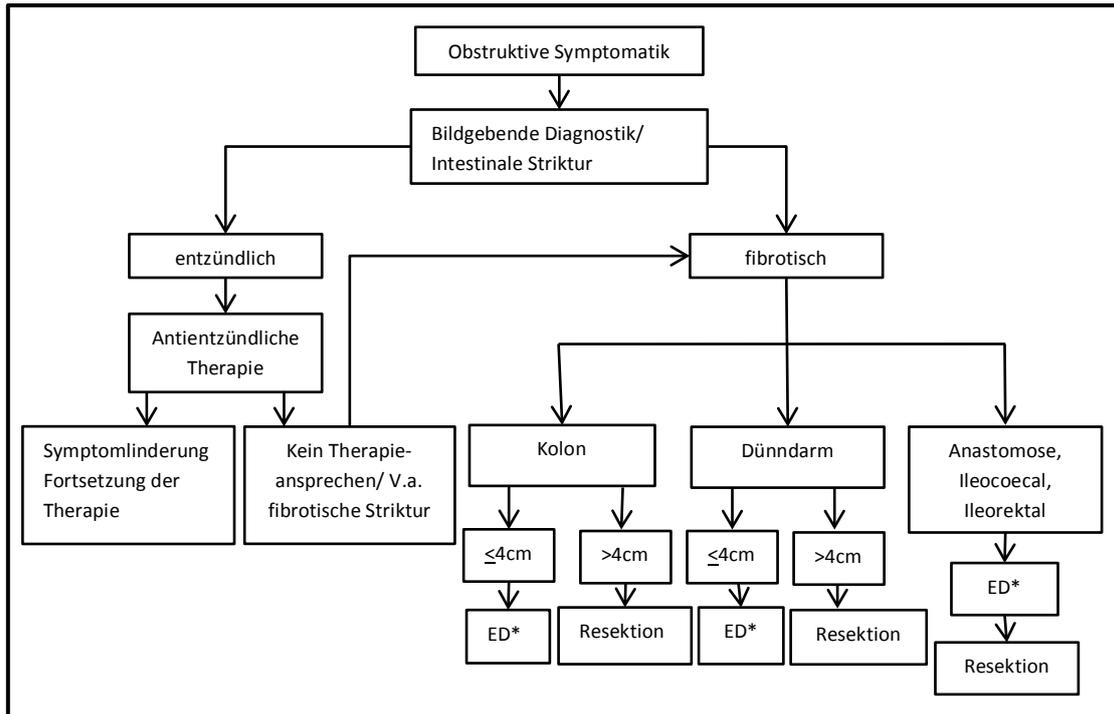


Abbildung 1 - Flussdiagramm: Möglicher therapeutischer Algorithmus nach Rieder et al.2014 (eigene Übersetzung), * ED : Endoskopische Dilatation

1.2.4 Endoskopische Ballondilatation

Die ersten Publikationen zu Ballondilatationen bei Morbus Crohn-assoziierten Strikturen wurden erstmals Anfang der 1980er Jahre veröffentlicht [83, 84]. Heutzutage gilt sie als eine sichere Alternative zur Resektion oder Strikturoplastik und wird in den europäischen Leitlinien empfohlen [54]. Bei der endoskopischen Dilatation wird ein Ballon unter Sicht oder Durchleuchtung in das stenosierte Darmsegment eingeführt und durch Insufflation aufgedehnt. Die Ballondurchmesser bewegen sich dabei zwischen 8 mm und 25 mm. Meist wird eine sequentielle Aufdehnung durchgeführt, um das Perforationsrisiko zu minimieren. Im Vergleich zur chirurgischen Resektion bleibt die Darmlänge bei der Dilatation erhalten und es besteht somit kein Risiko für die Entwicklung eines Kurzdarmsyndroms. Als Vorteil gegenüber der Strikturoplastik gelten die geringere Invasivität und das geringere Narkoserisiko, da keine Vollnarkose notwendig ist. Eine standardisierte Technik gibt es bislang nicht. Einige Studien versuchten die Erfolgsrate durch adjuvante Techniken wie Steroidinjektionen, Infliximabinjektionen, Inzisionen oder Stent-Platzierungen zu verbessern [85]. Eine ausreichende Evidenz für eine allgemeine Empfehlung liegt noch nicht vor [54].

Das beste Ergebnis wird bei einer Stenosenlänge bis maximal 4 cm und bei Anastomosen-Stenosen erzielt [86]. Andere Einflussfaktoren auf das Langzeitergebnis, wie die Begleitmedikation, das Rauchen oder die Entzündungsaktivität sind noch nicht ausreichend evaluiert.

1.3 Fragestellung

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, die Effektivität endoskopischer Ballondilatationen bei Morbus Crohn-assoziierten Stenosen in der Interdisziplinären Endoskopie des Universitätsklinikum Tübingen darzustellen. Zielgrößen hierbei waren die dauerhafte Beschwerdefreiheit, die Wiederholung des endoskopischen Eingriffs, die Vermeidung chirurgischer Eingriffe und die Komplikationsrate. Zudem sollten Einflussfaktoren, wie die endoskopische Entzündungsaktivität, das Rauchen oder die Medikamenteneinnahme, auf die Effektivität der endoskopischen Dilatation identifiziert werden. Ein weiterer zentraler Gesichtspunkt war, die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung und ihrem Ergebnis zu untersuchen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Patienten, welche vom 31.12.2004 bis 30.01.2013 eine endoskopische Ballondilatation erhalten hatten, wurden anhand der Operationen- und Prozedurschlüssel (OPS) aus dem Datenbanksystem des Universitätsklinikums Tübingen ausgewählt (OPS Nummern: 5-489.b, 5-469.b3, 5-469.h3, 5-469.j3, 5-489.2, 5-499.0). Primär wurden alle endoskopischen Dilatationsbehandlungen unabhängig von der Indikation erfasst. In einem zweiten Schritt wurden die Patientenakten nach der Diagnose „Morbus Crohn“ gesichtet und überprüft, ob die Dilatation aufgrund einer symptomatischen Stenose durchgeführt wurde.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien gehörten die gesicherte Diagnose eines Morbus Crohn, ein Patientenalter über 18 Jahre sowie die endoskopisch durchgeführte Ballondilatation aufgrund einer symptomatischen Striktur, welche mit dem Endoskop nicht passierbar war. Ein weiteres Kriterium für die schriftliche oder telefonische Befragung war die Einwilligung des Patienten, beziehungsweise die Einwilligung einer hierzu bevollmächtigten Person.

Eine Operation, welche nicht primär wegen einer Restenosierung oder obstruktiven Symptomatik erfolgte, jedoch zur Resektion des betroffenen Darmabschnittes führte, galt als Ausschlusskriterium.

2.2 Endoskopische Ballondilatation

Alle Patienten wurden über die Intervention aufgeklärt und vorbereitend wie bei einer konventionellen Ileokoloskopie abgeführt. Waren die Abführmaßnahmen aufgrund der Striktur erschwert, erfolgten sie teilweise über mehrere Tage unter stationären Bedingungen. Eine CT bzw. MRT Bildgebung erhielten die Patienten präinterventionell nicht

routinemäßig. Zur Sedierung wurde Propofol alleine oder in Kombination mit Midazolam verabreicht. In einigen Fällen erhielten die Patienten zusätzlich Buscopan intravenös. Bei allen Interventionen wurde ein Microvasive Rigiflex Through The Scope Ballon (TTS, Boston Scientific Microvasive, MA, USA) oder Cook Ballon (Cook Endoscopy, Winston-Salem, NC, USA) verwendet. Die Durchmesser bewegten sich hierbei zwischen 10 mm und 20 mm. Der Ballon wurde jeweils unter Sicht in der Stenose platziert und mit Wasser oder Kontrastmittel insuffliert, bis der vom Hersteller angegebene Ballondruck und hierdurch der gewünschte Durchmesser in mm erreicht wurde. Je nach Beschaffenheit der Stenose erfolgte die Dilatation unter Durchleuchtung und/oder vorheriger Kontrastmitteldarstellung. Als technischer Erfolg wurde die Passage des Endoskops durch die Stenose nach der Dilatation definiert. Als klinischer Erfolg wurde gewertet, wenn im Verlauf bzgl. der Stenose keine weitere Intervention notwendig wurde, die Gabe antientzündlicher Medikation war jedoch erlaubt. Es erfolgte keine Kortikosteroidinjektion in die Stenose. Eine Biopsie wurde nicht routinemäßig durchgeführt. Zum Zeitpunkt der ersten Dilatation erfolgte bei 21 Interventionen zeitgleich eine Biopsie. Zur Überwachung blieben die Patienten einige Stunden im Aufwachraum oder über Nacht stationär. Bei anhaltenden Schmerzen bzw. Verdacht auf Perforation wurde eine Abdomenübersicht mit der Frage nach freier Luft durchgeführt.

Die folgenden Abbildungen 2-1 bis 4 stellen den Dilatationsvorgang dar.

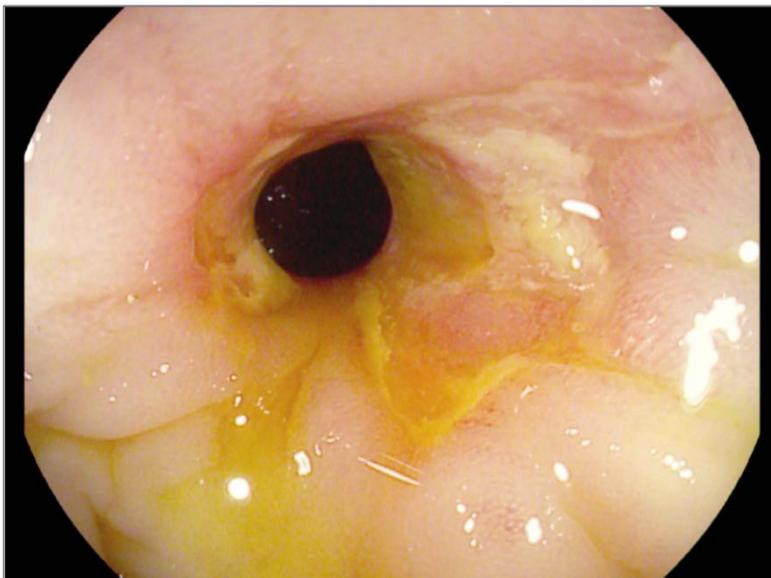


Abbildung 2-1 Stenose



Abbildung 2-2 Insufflation des Ballons

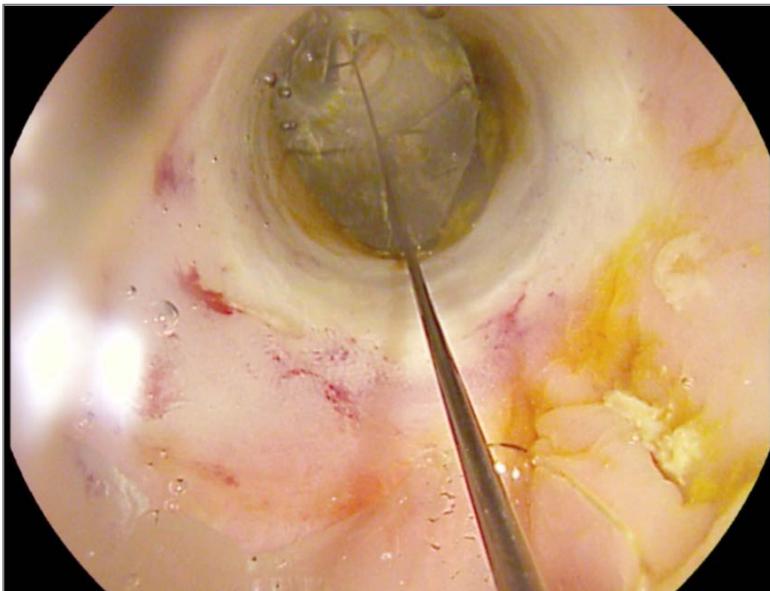


Abbildung 2-3 Blick durch den Ballon

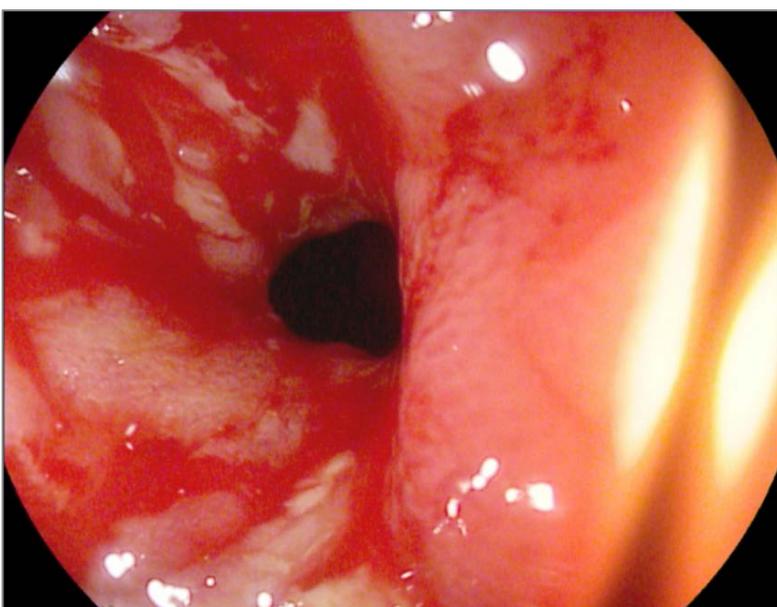


Abbildung 2-4 Geweitete Stenose mit erwartetem Schleimhauteinriss nach Dilatation

2.3 Studiendesign

Die Auswertung des technischen Erfolges, der Langzeitergebnisse und Komplikationen erfolgte retrospektiv. Hierzu wurden die Krankenakten der eingeschlossenen Patienten gesichtet und Fragebögen an die Patienten versandt. Die zuständige Ethik-Kommission der Universität Tübingen genehmigte den Prüfplan unter der Bearbeitungsnummer 196/2013BO2. Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert, indem jedem Patienten eine fünfstellige Nummer zugeordnet wurde (siehe Fragebogen im Anhang).

2.3.1 Erhebung epidemiologischer Daten

Aus den Krankenakten wurden patientenbezogene, stenose- und prozedurbezogene Daten erfasst. Zu den patientenbezogenen Daten gehörten:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Vor-Operation
- Diagnosezeitpunkt
- Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der ersten Dilatation
- C-reaktives Protein (CRP)-Wert
- Thrombozyten

Prozedurbezogen wurde erfasst:

- Ballondurchmesser
- Komplikationen (Perforationen und transfusionspflichtige Blutungen)
- Datum der ersten Dilatation und Re-Dilatationen
- Technischer Erfolg (Passage des Endoskopes nach Dilatation)

Die stenosebezogenen Daten umfassten:

- Strikturlänge
- Striktur-Qualität (postoperativ vs. de-novo)
- Anzahl der Stenosen
- Lokalisation
- Endoskopische Entzündungsaktivität im Bereich der Stenose

Die endoskopische Entzündungsaktivität im Bereich der Stenose wurde retrospektiv und ohne Kenntnis der Patientendaten anhand ausgewählter Endoskopiebilder beurteilt. Hierbei wurden die Bilder der ersten Dilatation eines jeden Patienten ohne Angaben weiterer Patientendaten durch einen erfahrenen Untersucher, Prof. Dr. Götz, gesichtet und in die Kategorien „keine entzündliche Aktivität“, „akute entzündliche Aktivität“ und „chronisch entzündliche Aktivität“ eingeteilt. Zudem wurde beurteilt, ob aufgrund des endoskopischen Befundes eine medikamentöse Therapie indiziert erschien.

Die Stenosenlänge wurde aus dem Untersuchungsbericht der Ballondilatation entnommen. Lag keine Längenangabe vor, so wurden die Berichte der MR-Sellink oder CT- Untersuchungen gesichtet. Lagen zum selben Zeitpunkt differierende Angaben vor, berücksichtigten wir die Längenangabe des Endoskopieberichtes, da bekannt ist, dass die Schnittbildgebungen gelegentlich die Stenosenlänge überschätzen. Alle Angaben wurden direkt in das Statistik Programm SPSS 22 übernommen. Aus den oben genannten Daten wurden das Patientenalter, die Erkrankungsdauer, das Zeitintervall zwischen Diagnosezeitpunkt und erster Dilatation, erster Dilatation und Re-Intervention, als auch zwischen erster Dilatation und Operation berechnet.

2.3.2 Erhebung anamnestischer Daten

Für die Erhebung der anamnestischen Daten wurde ein Fragebogen entwickelt (siehe Anhang). Die Versendung der Fragebögen diente der Erfassung auswärtig durchgeführter Interventionen bzw. Operationen als auch der Präzisierung der Daten und der Optimierung des Nachbeobachtungszeitraumes. Die ersten drei Fragen erfassten dabei Dilatations- und Komplikationsbehandlungen sowie Operationen, welche an anderen Krankenhäusern durchgeführt wurden. Die vierte Frage, nach einer vorangegangenen Operation, diente der Bestimmung des Zeitintervalls zwischen Operation und Auftreten der Stenose. Hierbei wurde nur das Operations-Jahr abgefragt. Bei der Auswertung in SPSS wurde jeweils der 01.07. des angegebenen Jahres als Operationszeitpunkt festgelegt. Wenn zusätzlich der Monat angegeben wurde, legten wir den ersten des jeweiligen Monats als Operations-Datum fest. In wenigen Fällen, konnte das genaue Datum der Operation im Datenbanksystem (in SAP) der Universitätsklinik eingesehen werden. Waren mehrere Operationen vorausgegangen, so wurde das aktuellere Datum zur Aus-

wertung herangezogen. Bei der Datumangabe des Diagnosezeitpunktes (Frage Nr. 7) wurde ebenso verfahren.

Die fünfte, sechste und achte Frage dienen der Erfassung der Medikamenteneinnahme, des Nikotinkonsums und zur Feststellung der Patientenzufriedenheit.

Medikamenteneinnahme

Die Angaben zur Medikamenten-Einnahme wurden anhand der Arztbriefe kontrolliert. Bei differierenden Angaben im Fragebogen wurde das in der Krankenakte dokumentierte Medikament zur Auswertung herangezogen. Die Medikamente wurden in fünf Gruppen eingeteilt: 1. Keine Medikation 2. 5-Aminosalicylsäure, 3. Steroide, 4. Azathioprin/Methotrexat (AZA/MTX), 5. Tumor-Nekrose-Faktor- Antikörper. Wurden mehrere Medikamente aus unterschiedlichen Gruppen eingenommen, so wurde das Präparat aus der jeweils „höheren“ Gruppe (in oben genannter Reihenfolge) bei der Auswertung berücksichtigt. Die Medikamenteneinnahme wurde jeweils zum Zeitpunkt der ersten Dilatation erfasst, jedoch nicht im Verlauf.

Zufriedenheit

Um eine möglichst valide Aussage zur Patientenzufriedenheit zu erhalten, wurde nicht allein nach der Zufriedenheit gefragt, sondern auch, ob sich der Patient aus heutiger Sicht erneut für die Dilatation entscheiden würde.

Nachuntersuchungszeitraum

Die Berechnung des Nachuntersuchungszeitraumes erfolgte aus dem Zeitintervall vom Datum der ersten Ballondilatation bis zum letzten Patientenkontakt. Als letztes Kontaktdaten wurde das Datum beim Ausfüllen des Fragebogens gewertet bzw. der Tag mit dem letzten telefonischen Kontakt. Gelang es nicht, die Patienten per Post oder telefonisch zu erreichen, wurde der Zeitpunkt der aktuellsten Nachuntersuchung, die innerhalb des Universitätsklinikums Tübingen dokumentiert werden konnte, zur Berechnung herangezogen.

2.4 Statistik

Eine Beratung bezüglich der geeigneten Testverfahren für unsere Fragestellung erfolgte freundlicherweise durch Frau Naumann vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen (Institutsleitung: Prof Dr. rer. nat. Martus). Die Daten wurden in das Statistik Programm IBM SPSS (Version 22) übernommen. Alle Berechnungen, wie die des Alters, des Nachbeobachtungszeitraumes etc. erfolgten mit o.g. Programm. Ebenso wurden die Kaplan-Meier-Analysen und der exakte (zweiseitige) Test nach Fisher in SPSS durchgeführt. Ein Ergebnis wurde als „signifikant“ erachtet wenn $p \leq 0,05$ war. Eine Anpassung des Signifikanzniveaus wurde mittels Bonferroni-Holm-Prozedur durchgeführt. Demnach wurde ein $p = 0,0166$ als signifikant angenommen, da drei Parameter (Entzündungsaktivität, Rauchen, medikamentöse Therapie) zur Berechnung herangezogen wurden.

Zur Beschreibung der quantitativen Angaben berechneten wir, je nach Verteilung, die Mediane mit Minima und Maxima oder die Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen. Bei Werten mit starker Streuung wurde dem Median der Vorzug gegeben, auch wenn es sich um intervallskalierte Daten handelte, um eine „Verzerrung“ durch Ausreißer zu vermeiden.

Die Kaplan-Meier-Analyse diente der Berechnung der operationsfreien bzw. interventionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit. Als primäre Endpunkte wurden die operationsfreie und reinterventionsfreie Zeit festgelegt.

Der Fisher-Test diente der Untersuchung des signifikanten Zusammenhangs zweier unabhängiger Variablen. Im Gegensatz zum besser bekannten Chi Quadrat Test eignet sich der Fisher-Test besonders bei kleinen Stichproben. Es handelt sich zudem um einen nicht-parametrischen Test, der eine Normalverteilung der Werte nicht voraussetzt. Mit dem Fisher-Test untersuchten wir den Zusammenhang der Operationshäufigkeit jeweils mit der Medikamenteneinnahme, dem Nikotinkonsum und der endoskopischen Entzündungsaktivität. Da kein gesichertes Vorwissen über die Einflussfaktoren besteht, wurde ein zweiseitiger Test durchgeführt.

Von einer multivariaten Analyse­methode, wie der Cox Regression wurde aufgrund der kleinen Fallzahl abgesehen. Hierdurch würden die Schätzer zu ungenau und die Konfidenzintervalle zu groß [87].

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Epidemiologische und anamnestische Daten

Bei der Auswertung des Datenbanksystems der Universitätsklinik Tübingen wurden 46 M. Crohn-Patienten mit 69 Stenosen identifiziert, welche eine oder mehrere Ballondilatationen erhielten. In allen Fällen lag mindestens eine Morbus Crohn-bedingte Striktur vor. Zehn Patienten hatten mehr als eine Stenose (zwei bis acht Stenosen). Die jeweils ersten (von uns erfassten) Ballondilatationen erfolgten zwischen dem 01.01.2005 und 31.01.2013. Die Durchsicht der Arztberichte ergab, dass lediglich zwei Patienten bereits zuvor eine Dilatationsbehandlung erhalten hatten. Der mediane Nachuntersuchungszeitraum (follow-up) betrug 57,5 Monate (min.5-max.104 Monate).

19 Patienten (41%) waren Frauen und 27 Männer (59%). Das Patientenalter lag zum Zeitpunkt der ersten Dilatation zwischen 27 und 83 Jahren (medianes Alter: 47,5 Jahre).

Die mediane Erkrankungsdauer betrug 222 Monate (min.1-max.420 Monate).

Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 27,5 Jahre (13-83 Jahre).

Allen 46 Patienten wurde ein Fragebogen zugesandt. 33 Patienten (72%) antworteten schriftlich. Zehn Patienten (22%), welche nicht schriftlich antworteten, wurden telefonisch befragt. In einem Fall beantwortete die Ehefrau stellvertretend die Fragen, da der Patient zum Zeitpunkt der Datenerhebung an einer Demenzerkrankung litt.

Eine Patientin war verstorben und der Fragebogen wurde unbeantwortet von den Angehörigen zurückgesandt. Die Patientin konnte dennoch in die Auswertung des klinischen Erfolgs einbezogen werden, da sie noch 27 Monate nach der Dilatationsbehandlung in der Universitätsklinik behandelt wurde und eine ausreichende Dokumentation vorlag.

In einem Fall war die Kontaktaufnahme nicht möglich und es konnten keine Angaben zur Zufriedenheit und zum Nikotinkonsum erhoben werden. Die Patientin war 44 Monate nach der Intervention noch ambulant weiterbetreut worden, so dass ausreichend Information vorhanden war, um sie in die Auswertung des klinischen Erfolgs einzubeziehen.

Ein Patient, welcher schriftlich geantwortet hatte, wurde aufgrund eines Rektumkarzinoms bereits zehn Tage nach der Dilatationsbehandlung operiert. Die Stenose wurde hierbei ebenso reseziert. Die Auswertung erfolgte hier nur in Bezug auf das Kriterium des technischen Erfolges. Aus der übrigen Auswertung wurde dieser Patient ausgeschlossen.

Insgesamt konnten klinische Folgedaten von allen 46 Patienten erhoben werden (klinische Follow-up Quote 100%).

16 Patienten (35%) gaben an, zum Zeitpunkt der Dilatationsbehandlung geraucht zu haben und 29 waren Nichtraucher (63%). Bei einer Patientin konnte hierzu keine Information erhoben werden.

61% der Patienten (28/46) wurden vor der ersten Dilatationsbehandlung mindestens einmal aufgrund der Morbus Crohn Erkrankung operiert. Das mediane Zeitintervall zwischen Operation und erster Dilatation betrug 12 Jahre (min.0-max.44 Jahre).

Die Verteilung der Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der jeweils ersten Dilatation ist aus Abbildung 3-1 ersichtlich:

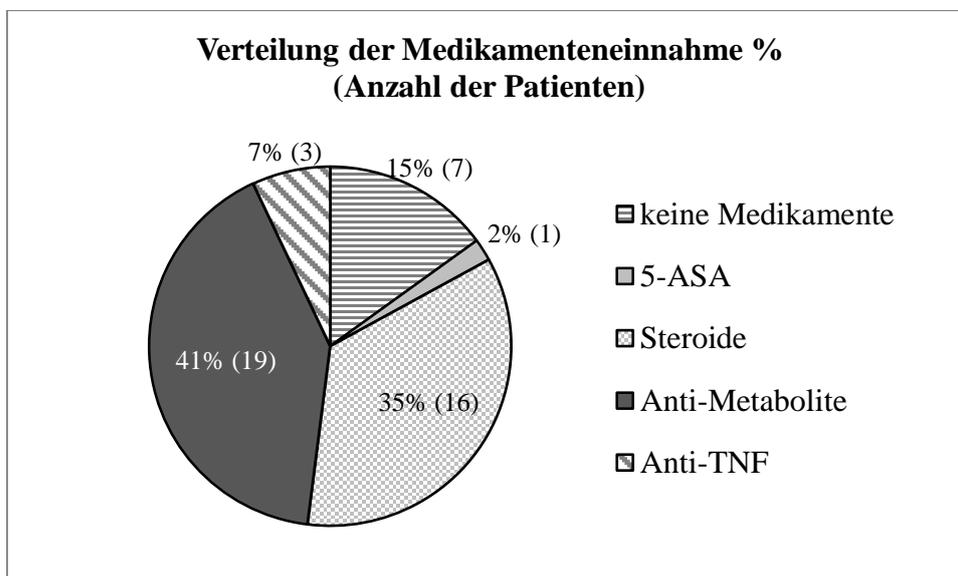


Abbildung 3-1 Medikamenteneinnahme - nur das jeweils „stärkste“ Medikament in o.g. Reihenfolge wurde berücksichtigt

Der CRP-Wert war in 35 von 45 Fällen verfügbar, die Bestimmung war in zehn Fällen am Tag der Dilatation, in sechs Fällen nach der Intervention (min.1-max.35 Tage) und 19 Mal vor der Dilatation (min.1-max.57 Tage) erfolgt. Der mediane Abstand zur Inter-

vention betrug 2 Tage (min.0-max.57 Tage). Der CRP-Wert lag zwischen 0,01 mg/dl und 10,32 mg/dl (im Median bei 0,56 mg/dl), bei einem Normwert bis 0,5 mg/dl.

Die Thrombozytenanzahl war bei 43 der 45 Patienten dokumentiert. Die Bestimmung war in 18 Fällen am Tag der Dilatation, 23 Mal vor der Dilatation (min.1-max.57 Tage) und in zwei Fällen nach der Dilatation (1 Tag und 45 Tage) erfolgt. Der mediane Abstand zur ersten Intervention betrug 1 Tag (min.0-max.57 Tage). Die Thrombozytenwerte lagen zwischen 148 000 und 682 000/ μ l (medianer Thrombozytenwert 348 000/ μ l). Der Normwert beträgt 150 000-450 000/ μ l.

3.1.2 Dilatations-bezogene Daten

Bei den 46 eingeschlossenen Patienten der Universitätsklinik wurden 114 Ballondilatationen durchgeführt. Vier weitere Ballondilatationen wurden auswärtig in einem Kreis-krankenhaus durchgeführt. Die Befunde wurden angefordert und in die Auswertung einbezogen, so dass insgesamt 118 Ballondilatationen in die Auswertung einbezogen werden konnten.

Die Dilatationsweiten wurden jeweils für die erste Dilatation der 69 Stenosen erfasst (Tabelle 3). Die Ballon-Durchmesser lagen hierbei zwischen 10 und 20 mm. Die Verteilung hierbei sah wie folgt aus: Am häufigsten, d.h. in 25 Fällen (36%) wurden 15 mm-Durchmesser verwendet, gefolgt von 18 mm (25%) und 12 mm (14%).

| Ballon Durchmesser (mm) | Anzahl von n = 69 (Prozent) |
|-------------------------|-----------------------------|
| 10 | 2 (3) |
| 11 | 4 (6) |
| 12 | 10 (14) |
| 13,5 | 5 (7) |
| 15 | 25 (36) |
| 16,5 | 2 (3) |
| 17 | 1 (2) |
| 18 | 17 (25) |
| 20 | 3 (4) |

Tabelle 3 - Ballondurchmesser

In Tabelle 4 sind die Ballondurchmesser der jeweils ersten Dilatation in Bezug zur Stenosenlokalisation aufgeführt:

| | 10-12 mm | 13-15 mm | 16-18 mm | 20 mm |
|---|----------|----------|----------|-------|
| Duodenum | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Ileum /Jejunum | 5 | 12 | 4 | 1 |
| Ileocecalklappe/ Ileokolische Anastomose | 5 | 8 | 12 | 2 |
| Kolon / Rektum | 5 | 8 | 3 | 0 |
| Ileorektal | 0 | 1 | 0 | 0 |

Tabelle 4 - Ballondurchmesser (der jeweils ersten Dilatation) in Bezug zur Stenosenlokalisation

3.1.3 Stenose-bezogene Daten

46 Patienten wiesen 69 Stenosen auf. Bei 26 Stenosen (38%) handelte es sich um eine (sekundäre) Anastomosen-Stenose. Die restlichen 43 Stenosen (62%) waren nicht-anastomotisch (primäre Stenosen). Der relativ geringe Anteil an Anastomosen-Stenosen ergab sich daraus, dass einige Patienten mehrere, d.h. bis zu sieben weitere fibrotisch und entzündlich-bedingte Stenosen aufwiesen. Nur jeweils die erste Stenose (die am weitesten distal liegende Stenose) betrachtend, lag der Anteil der Anastomosen-Stenosen bei 54% (25/46). Bei einem Anteil von 61% voroperierten Patienten waren also nicht in allen Fällen die Anastomosen Ort der Strikturbildung. Die Lokalisationsverteilung der Strikturen ist in Tabelle 5 aufgeführt. Von den Patienten mit multiplen Stenosen wurde hier jeweils die endoskopisch zuerst erreichte (distale) Stenose berücksichtigt.

| Lokalisation | Stenosen-Anzahl von 69 (Prozent) |
|--------------------------|----------------------------------|
| Ileokolisch | 27 (39) |
| Ileal | 19 (28) |
| Kolon | 15 (22) |
| Duodenum | 3 (4) |
| Jejunum | 3 (4) |
| Rektal | 1 (1,5) |
| Ileorektal (Anastomose) | 1 (1,5) |

Tabelle 5 - Stenosenlokalisierung

Die Lokalisationsverteilung bei den zehn Patienten mit multiplen Stenosen ist detailliert in Tabelle 6 dargestellt.

| Stenosenanzahl | Lokalisation (Anzahl) | Patientenanzahl mit dieser Konstellation |
|----------------|-------------------------------|--|
| 2 | Ileokolisch (1), Ileal (1) | 5 |
| 2 | Duodenal (2) | 1 |
| 3 | Jejunal (3) | 1 |
| 4 | Kolon (4) | 1 |
| 6 | Ileal (6) | 1 |
| 8 | Kolon (8) | 1 |

Tabelle 6 - Stenosenlokalisierung bei Patienten mit multiplen Stenosen

Die Stenosenlänge wurde endoskopisch nur in 23 Endoskopieberichten (33%) beschrieben. In neun weiteren Fällen konnte die Strikturlänge durch Angaben aus Magnetresonanz- oder CT-Untersuchungen ergänzt werden, so dass insgesamt in 32 von 68 Fällen (46%) eine Längenbeschreibung vorlag. Die minimale Länge betrug 0,5 cm und die maximale Länge 9,8 cm (Mediane Länge 2,3 cm).

Anhand der Endoskopiebilder wurden die Stenosen in 18/45 Fällen (40%) als entzündungsfrei eingestuft, in 17/45 Fällen (38%) als akut entzündet und in 10/45 Fällen (22%) als chronisch entzündet. Eine Intensivierung oder ein Beginn der medikamentösen Therapie wurde anhand der Bilder in 13/45 Fällen empfohlen. Bei zehn dieser 13 Fälle handelte es sich um „akut-entzündlich“- und in drei Fällen um „chronisch-entzündlich“-veränderte Schleimhaut.

3.2 Technischer Erfolg

Bei 12 von 118 Dilatationen wurde kein Passageversuch beschrieben. Von den übrigen 106 Dilatationsbehandlungen waren 90% der Interventionen (95/106) i.S. der Definition technisch erfolgreich. Bei 10% (11/106) konnte das Endoskop nicht durch die dilatierte Stenose vorgeschoben werden. Jeweils nur die erste Dilatationsbehandlung betrachtend, waren bei 76% der Patienten (35/46) alle Dilatationen technisch erfolgreich. Bei 20% der Patienten (9/46) war mindestens eine Intervention technisch nicht erfolgreich und bei zwei Patienten wurde kein Passageversuch beschrieben.

Bei vier der neun Patienten ohne technisch erfolgreiche Dilatation gelang das Vorschieben des Endoskopes aufgrund einer Knickbildung oder instabilen Gerätelage nicht. Aus der Krankenakte des ersten Patienten ging hervor, dass er über ein Jahr symptomfrei blieb. Nach einem Jahr erfolgte erneut eine Ballondilatation derselben Stenose, wonach diese passierbar war. Bei dem zweiten Patienten lagen zwei Stenosen vor, welche Jahre später bei einer erneuten Dilatation passierbar waren. Der dritte und vierte Patient gaben im Fragbogen an, keine weitere Ballondilatation oder Operation benötigt zu haben. Sie waren mit der Intervention zufrieden. Diese Angaben wurden seitens der Patienten über ein Jahr nach der Intervention gemacht.

Vier weitere Passageversuche verliefen frustan. Eine Patientin gab im Telefonat an, seit der Intervention beschwerdefrei zu sein. Die Angabe erfolgte neun Monate nach der Intervention. In einem anderen Fall war keine Passage möglich, die Patientin blieb jedoch über zwei Jahre „interventionsfrei“ und war mit der Behandlung zufrieden. Bei einer weiteren Patientin lagen multiple Stenosen im Dünndarm vor. Eine operative Resektion erfolgte sieben Monate nach der Ballondilatation. Ein Patient wurde vier Monate nach dem frustanen Passageversuch erneut dilatiert, hierbei wurde kein Gerätevorschub beschrieben, jedoch erfolgten im Verlauf weitere Dilatationen und der Patient blieb operationsfrei.

Ein Patient mit acht Stenosen wurde 2006 erfolgreich dilatiert. Fünf Jahre später erfolgte die erneute Dilatation einer Stenose, jedoch konnte das Gerät nicht vorgeschoben werden und weiter oralwärts liegende Stenosen konnten nicht erreicht werden. Es erfolgte ein Monat später die Ileocökalresektion mit 30 cm Ileumresektion.

Bei zwei Patienten wurde weder eine Gerätepassage noch ein frustraner Passage-Versuch beschrieben. Im ersten Fall erfolgte drei Monate nach der Dilatation, bei Vorliegen einer entero-enteralen Fistel, die Resektion. Im zweiten Fall handelte es sich um eine Tandem-Stenose welche acht Monate später operiert wurde.

Über einen Zusammenhang der Länge und des technischen Erfolges kann keine zuverlässige Aussage gemacht werden, da die Stenosenlänge nur in 32 Fällen dokumentiert war. Nur bei sechs der elf technisch nicht erfolgreichen Dilatationen waren Längenangaben vorhanden und lagen zwischen 1 cm und 5 cm, wie in unten stehender Tabelle aufgeführt.

| Länge (cm) | Anzahl |
|------------|--------|
| 1 | 1 |
| 1,5 | 2 |
| 2 | 2 |
| 5 | 1 |

Tabelle 7 - Stenosenlängen der technisch nicht erfolgreichen Dilatationen

3.2.1 Technischer Erfolg und Operationsrate

Stellt man die Patienten-Gruppen mit technisch erfolgreichen und technisch nicht erfolgreichen Interventionen gegenüber, so sah die Operationsrate in beiden Gruppen anteilig wie folgt aus:

| Intervention | Technisch erfolgreich n = 34 Patienten (100%) | Technisch nicht erfolgreich n = 9 Patienten (100%) | Kein Passageversuch beschrieben |
|-----------------|---|--|---------------------------------|
| Keine Operation | 20 (59%) | 5 (56%) | 0 |
| Operation | 14 (41%) | 4 (44%) | 2 |

Tabelle 8 - Operationen bei technisch erfolgreichen / nicht erfolgreichen Dilatationen

Ein Patient mit technisch erfolgreicher Dilatation wurde ausgeschlossen da er aufgrund eines Rektumkarzinoms bereits zehn Tage nach der Dilatation operiert wurde. Das Karzinom wurde im Rahmen der Endoskopie bereits makroskopisch vermutet und bioptisch gesichert.

Zusammengefasst lässt Tabelle 8 den Schluss zu, dass eine technisch erfolgreiche Dilatation (post-dilatationem gelungene Gerätepassage) keine Voraussetzung für einen klinischen Erfolg (gemessen als Möglichkeit des Verzichts auf eine nachfolgende Operation) darstellt.

3.3 Langzeitergebnis und Re-Interventionen

Wie in Abbildung 3-2 dargestellt, benötigten 16 der 45 Patienten (36%) nach der ersten Dilatation keine weitere Intervention (Operation oder Dilatation). Bei 18 Patienten waren erneute Dilatationsbehandlungen notwendig. Davon wurden neun im weiteren Verlauf operiert. Vier dieser neun Patienten erhielten zuvor weitere Dilatationsbehandlungen. Ein Patient, welcher drei Monate nach der Re-Dilatation eine Strikturoplastik erhalten hatte, wurde vier Jahre später auswärtig erneut dilatiert und im sechsten Jahr nach der ersten Ballon-Dilatation bzw. fünf Jahre nach der Strikturoplastik erneut operiert (Segment-Resektion). Sechs der 18 Patienten, welche eine Redilatation erhalten hatten, wurden erneut z.T. mehrfach redilatiert (zwischen ein und acht Mal), benötigten jedoch keine Resektion. Insgesamt konnte bei 25 Patienten (56%) eine chirurgische Intervention langfristig vermieden werden.

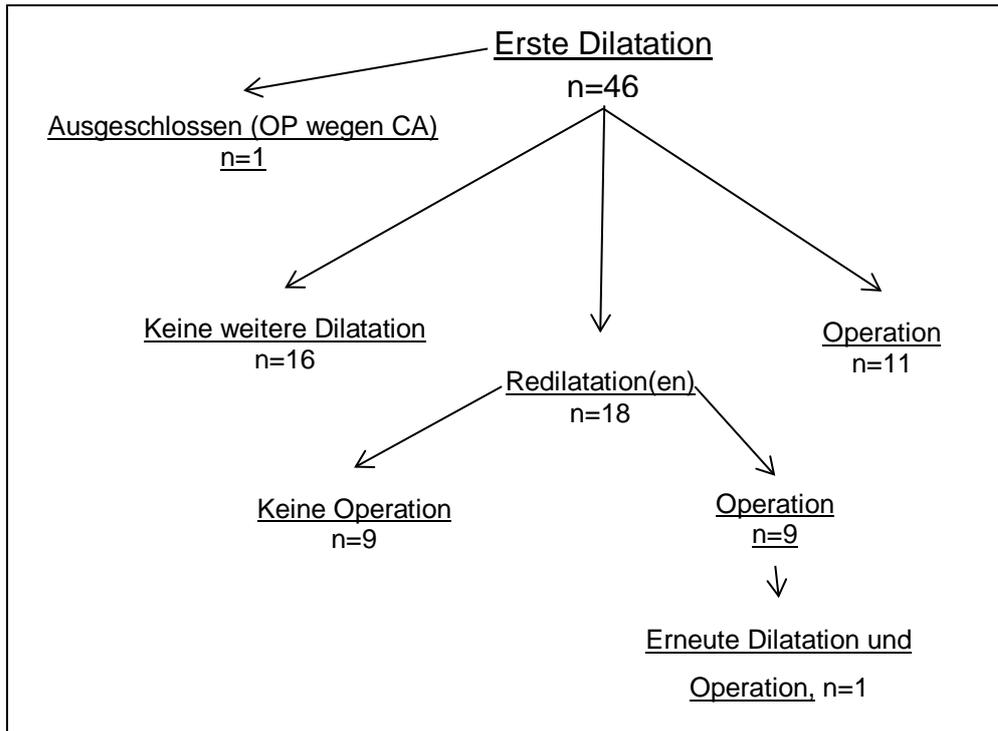


Abbildung 3-2 Flussdiagramm - Langzeitverlauf nach erster endoskopischer Dilatation

Die prozentualen Anteile/Häufigkeiten, mit denen die entsprechenden Folgeinterventionen durchgeführt werden mussten, sind aus Abbildung 3-3 zu entnehmen.

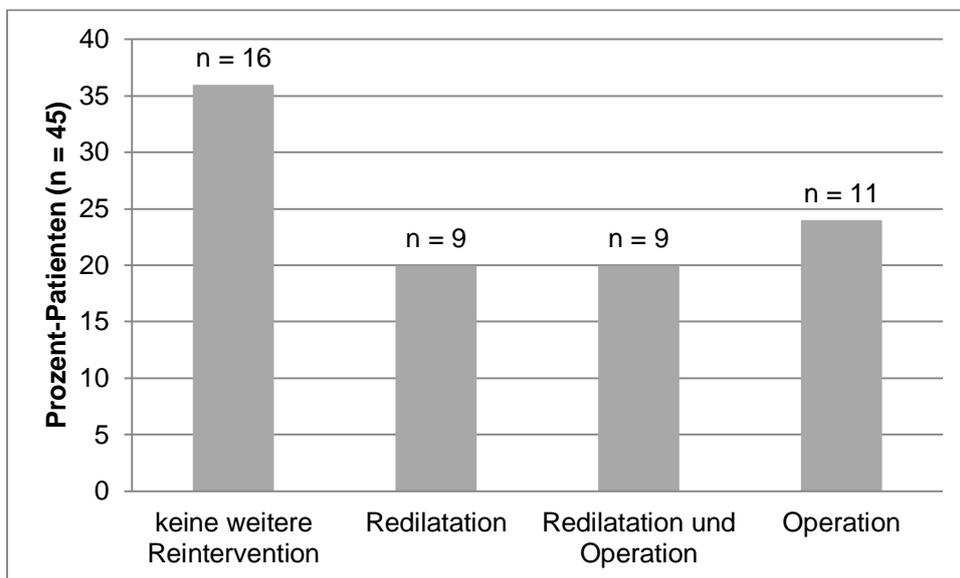


Abbildung 3-3 Reinterventionshäufigkeiten

Die mediane Zeit bis zur ersten Re-Dilatation der 18 Patienten betrug fünf Monate (min.1-max.84 Monate). Zehn Patienten erhielten insgesamt 1-9 weitere Dilatationen (2. bis 10. Dilatationsbehandlung).

Das längste Zeitintervall von der ersten bis zur letzten Dilatation betrug 84 Monate (min.1-max.84 Monate; Median 43,5 Monate).

Elf Patienten wurden bereits nach der ersten Dilatation operiert. Das mediane Zeitintervall zwischen Dilatation und Operation lag für diese Patienten bei neun Monaten (min.0-max.90 Monate).

Die Nachbeobachtungszeit der 16 Patienten, welche keine weitere Intervention benötigten betrug im Median 26,5 Monate (min.5-max.69 Monate).

Die Operationsindikationen für die elf Patienten mit „sofortiger“ Operation sind aus der folgenden Tabelle zu ersehen:

| | OP Indikation laut Operationsbericht / Entlassbericht Chirurgie |
|----|--|
| 1 | Nur kurzzeitiger Erfolg |
| 2 | Nur kurzzeitiger Erfolg, 1 Monat später Durchwanderungsperitonitis |
| 3 | Therapierefraktärer Verlauf, rezidivierendes Fistelleiden |
| 4 | Kaum Aussicht auf längerfristigen Erfolg bei florider Entzündung und schlechtem Therapieansprechen |
| 5 | rezidivierendes Fistelleiden |
| 6 | Fistelleiden, lag bei Dilatation bereits vor-jedoch nicht direkt an Stenosenregion |
| 7 | Vollwand Perforation im Rahmen der Dilatation |
| 8 | Akute Vorststellung mit Ileus-Symptomatik 19 Monate nach Dilatation |
| 9 | Fistelleiden (im MR Sellink bestand bereits bei Dilatation der Verdacht einer beginnenden Fistelung). Es handelte sich hierbei um eine entero-enterale Fistel im Anastomosen (Stenosen)- Bereich |
| 10 | technisch kein Vorschub möglich bei Schlingenbildung und filiformer Stenose im neoterminalen Ileum |
| 11 | nur kurzfristige Besserung |

Tabelle 9 - Operationsindikationen laut OP-Bericht / Arztbrief

Bei einem Patient wurde bereits drei Monate vor der Dilatation im MR Sellink eine entero-enterale Fistel zwischen Ileum und Sigma beschrieben bei einer Stenose im Ileocoecalbereich. Der Verdacht einer beginnenden Fistelbildung (entero-enteralen

Fistel) bestand bei einer weiteren Patientin ebenso bereits zum Dilatationszeitpunkt. Hierbei handelte es sich um eine Fistel zwischen Ileum und Colon ascendens und eine Anastomosostenose nach Ileoscendostomie.

3.3.1 Einflussfaktor endoskopische Entzündungsaktivität

Fasst man jeweils die Patienten mit aktiver und chronischer endoskopischer Entzündung zusammen, ergibt sich folgende Kreuztabelle:

| | Aktive/chronische Entzündung, n = 27 Patienten (100%) | Keine endoskopische Entzündung, n = 18 Patienten (100%) |
|-----------------|--|---|
| Keine Operation | 14 (52%) | 11 (61%) |
| Operation | 13 (48%) | 7 (39%) |

Tabelle 10 - aktive / chronische Entzündung und Operationshäufigkeit

Im Fishers Test ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Operationshäufigkeit und aktiver/chronischer endoskopischer Entzündungsaktivität ($p = 0,76$).

Stellt man die Patienten mit akuter Entzündung den Patienten mit chronischer Entzündung und ohne Entzündungsaktivität gegenüber, sieht die Häufigkeitsverteilung wie folgt aus:

| | Akute Entzündung, n=17 Patienten (100%) | Chronische Entzündung/ Keine akute Entzündung, n=28 Patienten (n=100%) |
|-----------------|--|--|
| Keine Operation | 8 (47%) | 17 (61%) |
| Operation | 9 (53%) | 11 (39%) |

Tabelle 11 - akute Entzündung - Operationshäufigkeit

Auch hier ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen akuter Entzündung und Operationshäufigkeit ($p = 0,54$).

3.3.2 Histologische Entzündungsaktivität

Zum Zeitpunkt der ersten Dilatation erfolgte bei 21 Interventionen zeitgleich eine Biopsie. In vier Fällen wurde keine Entzündung nachgewiesen, zwölf Mal wurde eine

leichte bis mittelgradige Entzündung festgestellt und in fünf Biopsaten lag eine schwere Entzündungsaktivität vor. Aus unten stehender Tabelle geht hervor, in wie weit die Biopsie-Befunde mit der Beurteilung des Endoskopiebefundes übereinstimmen. Hierbei muss angemerkt werden, dass die Entnahme nicht immer direkt an der Striktur erfolgte.

| | Biopsie | | | |
|-------------------------|------------------|--|--------------------|--------|
| Endoskopische Aktivität | Keine Entzündung | Leichte bis mittelgradige Entzündungsaktivität | Schwere Entzündung | Gesamt |
| Keine Aktivität | 3 | 2 | 0 | 5 |
| Akute Entzündung | 1 | 7 | 2 | 10 |
| Chronische Entzündung | 0 | 3 | 3 | 6 |
| Gesamt | 3 | 12 | 5 | 21 |

Tabelle 12 - Entzündungsaktivität endoskopisch und nach Biopsiebefund

3.3.3 Einflussfaktor Medikamenteneinnahme

Der Einfluss der Medikamenteneinnahme wurde nur kumulativ (d. h. Einnahme vs. keine Einnahme) untersucht. Der Einfluss der unterschiedlichen Medikamentengruppen auf die Operationshäufigkeit wurde aufgrund der kleinen Gruppen nicht getestet.

Im zweiseitigen Test nach Fisher untersuchten wir den Unterschied der Patientengruppen mit und ohne medikamentöse Therapie, ungeachtet der Wirkstoffgruppe. Die Operationsrate in der Patientengruppe mit anti-inflammatorischer Therapie war höher als in der Patientengruppe ohne medikamentöse Therapie ($p = 0,027$) wie in Abbildung 3-4 zu sehen ist. Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur ist das Ergebnis nicht signifikant, da $p > 0,0166$. Hierbei ist anzumerken, dass der follow-up Zeitraum für die Patientengruppe ohne medikamentöse Therapie mit 36,5 Monaten (min.7-max.69 Monate) im Median deutlich kürzer war als für die Patienten mit medikamentöser Therapie. Für letztere Gruppe lag der mediane Nachbeobachtungszeitraum bei 61 Monaten (min.5-max.104 Monate).

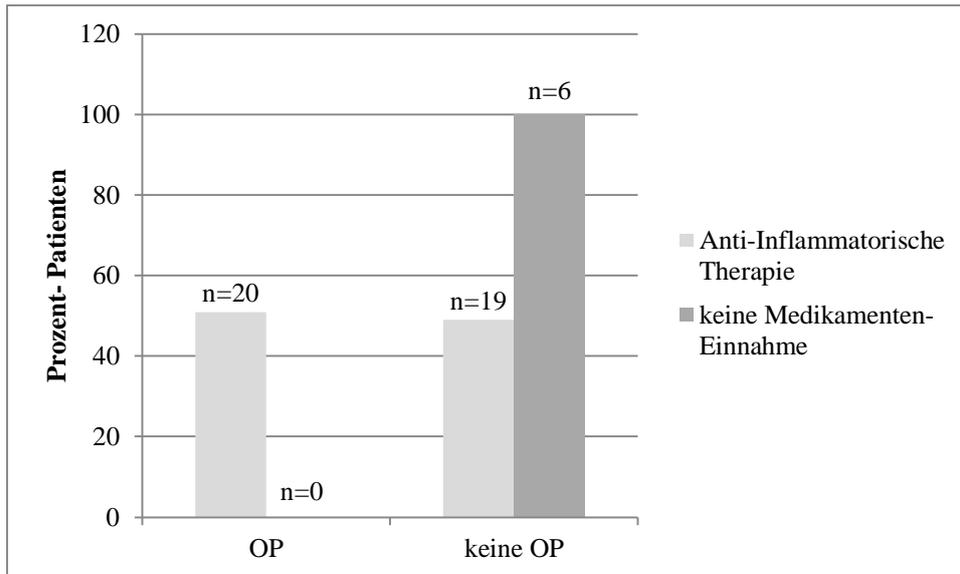


Abbildung 3-4 Medikamenteneinnahme bei im Verlauf operierten vs. nicht operierten Patienten

| Medikamente | Operation | |
|-------------|-----------|----|
| | nein | ja |
| nein | 6 | 0 |
| ja | 19 | 20 |

Tabelle 13 - Kreuztabelle - medikamentöse Therapie und Operationen

81% der Patienten (13/16), die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, benötigten im weiteren Verlauf eine erneute Intervention (Dilatation oder Operation), unter den Patienten mit Azathioprin oder Methotrexat-Therapie lag der Anteil bei 68% (13/19). Nur die Operationshäufigkeit betrachtend, lag der Anteil bei den kortikosteroid-behandelten Patienten bei 50% (8/16) und bei den Patienten mit AZA/MTX-Therapie bei 47% (9/19). In der Patientengruppe ohne medikamentöse Therapie waren es dagegen 0% (0/6). Mit 5-ASA wurde nur ein Patient behandelt, dieser wurde im weiteren Verlauf operiert. Nur drei Patienten wurden zum Dilatationszeitpunkt mit anti-TNF behandelt, wovon zwei im weiteren Verlauf operiert wurden.

3.3.4 Einflussfaktor Nikotinkonsum

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nikotinkonsum und der Operationshäufigkeit festgestellt werden ($p = 1,0$). Die Testung wurde erneut mit dem

zweiseitigen Test nach Fisher durchgeführt. Die Kreuztabelle mit den jeweiligen Gruppengrößen ist unten zu sehen (Tabelle 14).

| Nikotinkonsum | Operation | |
|---------------|-----------|------|
| | ja | nein |
| nein | 13 | 15 |
| ja | 7 | 9 |

Tabelle 14 - Nikotinkonsum und Operationshäufigkeit-jeweilige Patientenanzahl

Die follow-up Zeiträume betragen für die Nichtraucher im Median 56 Monate (min.5-max.104 Monate) und für die Raucher im Median 61 Monate (min.9-max 102 Monate).

3.3.5 Weitere Einflussfaktoren

Anastomosen-Stenosen vs. de novo-Stenosen

Die Qualität der jeweils ersten Stenose betrachtend, lagen folgende Operationshäufigkeiten vor:

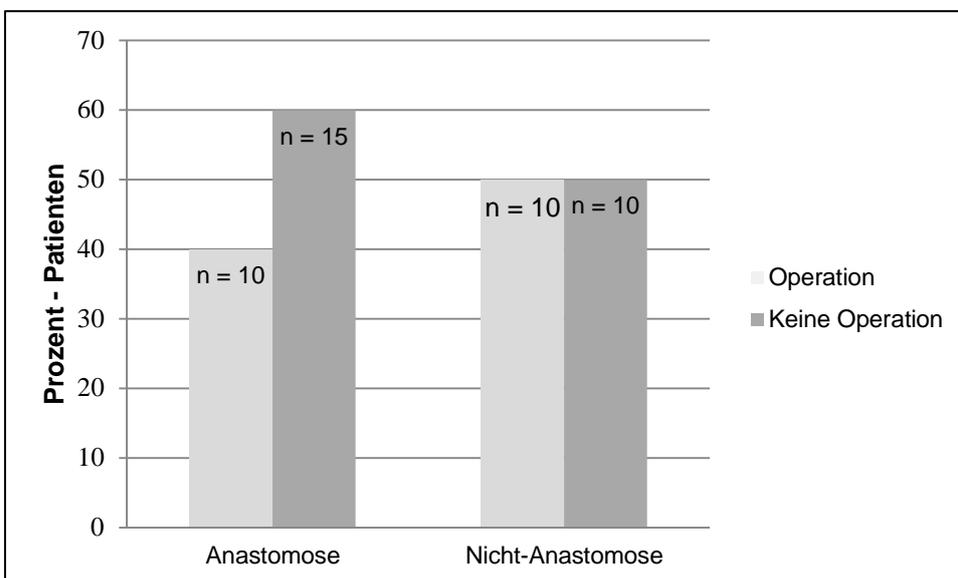


Abbildung 3-5 Anteilig operierte Patienten mit Anastomosen vs. de novo Stenosen

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 61 Monate (min.7-max.104 Monate) für die Patienten mit Anastomosen-Stenosen, für die Patienten mit primären Stenosen 49 Monate (min.9-max.102 Monate).

Um einen möglichen verzerrenden Effekt durch Patienten mit multiplen Stenosen auszuschließen, führten wir diese Berechnung erneut für alle 35 Patienten durch, welche nur eine Stenose hatten. Hintergrund ist, dass bei den Operationen im Nachhinein nicht mehr genau nachvollzogen wurde, aufgrund welcher Stenosen die Operation durchgeführt wurde. Das Ergebnis der 35 Patienten mit nur einer Striktur sah nahezu identisch aus:

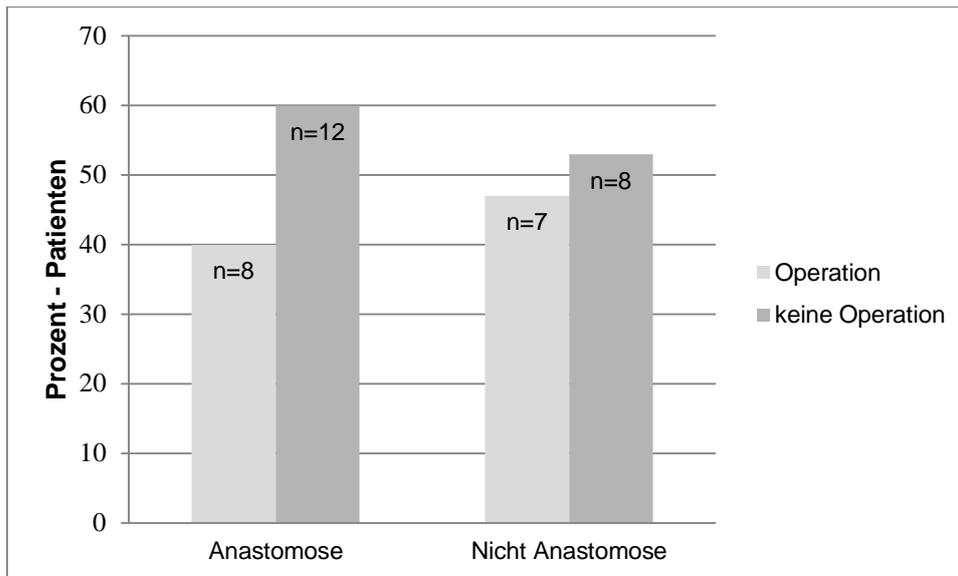


Abbildung 3-6 Operationshäufigkeit der Patienten mit nur einer Stenose (n=35)- Anastomosenstenosen vs. de-novo Stenosen

Unterteilt man die operierten Patienten (n = 20) in eine Gruppe mit Anastomosenstenosen (n = 10) und eine Gruppe ohne Anastomosenstenosen (n = 10), dann gab es kaum einen Unterschied der medianen Zeitintervalle zwischen erster Dilatation und Operation (14 Monate (min.3–max.50) versus 15 Monate (min.0-max.90)).

Stenosen-Länge

Patienten-bezogen war die Stenosenlänge bei 29 der 45 Patienten (64%) dokumentiert. Unterteilt man diese 29 Patienten in zwei Gruppen mit und ohne nachfolgende Operation (n=13 und n=16), findet sich in der operationsfreien Gruppe ein geringerer Patientenanteil mit Stenosen > 4 cm. Anders ausgedrückt, wurden von den sieben Patienten mit Stenosenlängen > 4 cm fünf (70%) im weiteren Verlauf operiert, von den 22 Patienten mit Stenosenlängen \leq 4 cm hingegen nur acht Patienten (36%) (siehe Abbildung 3-7). Für erstere Patientengruppe (Stenosen > 4 cm) lag das follow-up im

Median bei 45 Monaten (min.17-max.65 Monate), für letztere (Stenosen ≤ 4 cm) bei 62 Monaten (min.7-max.93 Monate).

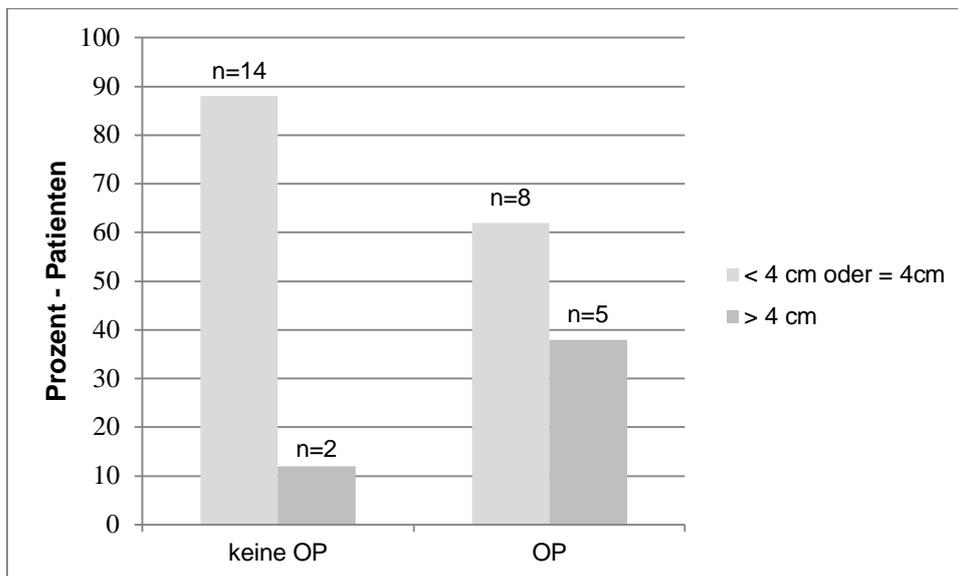


Abbildung 3-7 Operationshäufigkeit bei Patienten mit Stenosenlängen größer oder kleiner/gleich 4cm

Bei zwei der 29 Patienten lagen multiple Stenosen vor. Im Nachhinein konnte nicht nachvollzogen werden, welche der Strikturen für die Operation verantwortlich war. Wir schlossen in beiden Fällen jeweils die längere Stenose in die Auswertung ein.

Die Berechnung der medianen Stenosenlängen ergab 3,5 cm versus 1,8 cm für die Patientengruppe mit bzw. ohne nachfolgende Operation. Die zugehörigen Minima/Maxima lagen bei 1 cm/9,8 cm und 0,5 cm/6 cm.

Einschränkend kann hier angemerkt werden, dass eine vom Untersucher als zu lang eingeschätzte Stenose a priori eine Dilatationsbehandlung unwahrscheinlich macht.

Stenosenanzahl

Zehn Patienten hatten mehr als eine Stenose. Fünf (50%) dieser Patienten wurden im Verlauf operiert und fünf blieben operationsfrei. Bei den Patienten mit nur einer Stenose blieben 20 von 35 Patienten (57%) operationsfrei.

Stenosen-Lokalisation

Die Lokalisation der Stenosen teilte sich in den Patientengruppen mit und ohne nachfolgende Operation wie folgt auf:

Patientenbezogen:

| | | Lokalisation | | | | | | | |
|---------------|-------------|--------------|---------|-------|-------------|-------|------------|--------|--------|
| | | Duodenal | Jejunal | Ileum | Ileokolisch | Kolon | ileorektal | rektal | Gesamt |
| OP | nein | 0 | 0 | 7 (1) | 14 (3) | 3 (1) | 1 | 0 | 25 |
| | ja | 2 (1) | 1 (1) | 2 | 13 (2) | 1 (1) | 0 | 1 | 20 |
| Gesamt | | 2 | 1 | 9 | 27 | 4 | 1 | 1 | 45 |

Tabelle 15 - Stenosenlokalisationen (anteilige Patientenzahl mit multiplen Stenosen ist in Klammern angefügt)

Hier muss angemerkt werden, dass bei den Patienten mit multiplen Stenosen wieder nicht genau nachvollzogen werden konnte, aufgrund welcher Stenose die Operation notwendig wurde. Die oben dargestellte Tabelle bezieht sich daher auf die jeweils distal gelegene Stenose. Die anteilige Patientenzahl mit multiplen Stenosen ist in Klammern angefügt. Eine Detaildarstellung dieser Patienten bietet Tabelle 16.

| OP | Stenosenanzahl | Lokalisation |
|-------------|----------------|----------------------------|
| Nein | 6 | Ileal (6) |
| Nein | 2 | Ileokolisch (1), Ileal (1) |
| Nein | 2 | Ileokolisch(1), ileal (1) |
| Nein | 2 | Ileokolisch (1), ileal (1) |
| Nein | 4 | Kolon (4) |
| Ja | 2 | Duodenal (2) |
| Ja | 3 | Jejunal (3) |
| Ja | 2 | Ileokolisch (1), ileal (1) |
| Ja | 2 | Ileokolisch(1), ileal (1) |
| Ja | 8 | Kolon (8) |

Tabelle 16 - Stenosenlokalisationen bei Patienten mit multiplen Stenosen

Geschlecht

Während das Verhältnis bei den Männern ausgeglichen war, mit jeweils 13 operationsfreien Verläufen und 13 operierten Patienten, lag das Verhältnis bei den Frauen nahezu bei 2:1 (siehe Tabelle 17).

| | | Operation | | Gesamt |
|--------------------|----------|-----------|------|--------|
| | | ja | nein | |
| Geschlecht | männlich | 13 | 13 | 26 |
| | weiblich | 12 | 7 | 19 |
| Gesamtsumme | | 25 | 20 | 45 |

Tabelle 17 - Anteilig operierte Frauen / Männer

Die Frauen standen hierbei mit einer Nachbeobachtungszeit von im Median 54 Monaten (min.7-max.104 Monate) kürzer unter Beobachtung als die Männer mit 62,5 Monaten (min.5 Monate-max.102 Monate).

Alter

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der ersten Dilatation lag in der Gruppe mit Operation bei 46,5 Jahren (min.27-max.75 Jahren) und in der operationsfreien Gruppe bei 48 Jahren (28 bis 83 Jahren).

In beiden Patientengruppen mit bzw. ohne nachfolgende Operation unterschied sich das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Morbus-Crohn-Diagnose) kaum (27,5 vs. 26 Jahre).

Krankheitsverlauf

Bei den 20 Patienten, welche im Verlauf eine operative Versorgung benötigten, lag das mediane Zeitintervall zwischen Diagnosezeitpunkt und erster Dilatation bei 200 Monaten (min.1-max.401 Monate). Bei den operationsfreien Patienten war es entsprechend länger mit 246 Monaten (min.3-max.420) wie Abbildung 3-8 verdeutlicht.

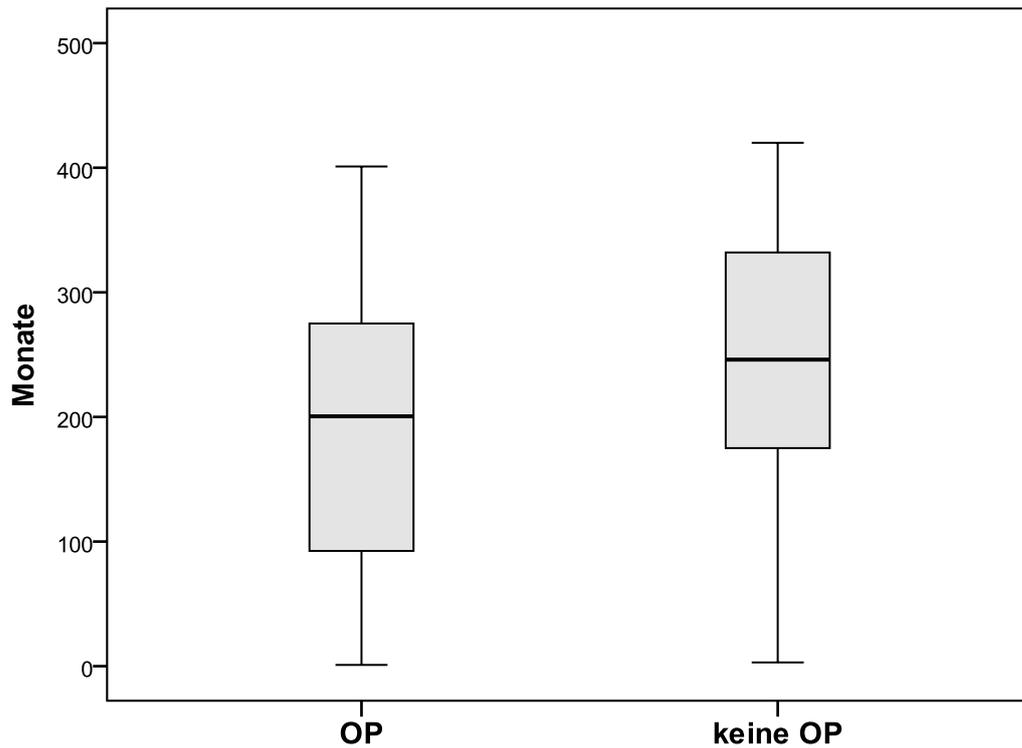


Abbildung 3-8 Boxplot Diagramm: Zeitpunkte der Erstdiagnose bis zur ersten Dilatation für Patienten mit/ohne nachfolgende Operation (Boxplot mit Median, 25%- und 75%-Perzentile, Minima und Maxima)

CRP-Wert

Bei 18 Patienten war der CRP Wert über den Normwert 0,5 mg/dl erhöht. Wie aus unten stehendem Boxplot Diagramm (Abbildung 3-9) deutlich wird, unterschieden sich die CRP- Werteverteilungen kaum zwischen der Patientengruppe, welche im weiteren Verlauf operiert werden musste (Median 0,40 mg/dl; n = 18) und der Patientengruppe, die operationsfrei blieb (Median 0,6 mg/dl; n = 16).

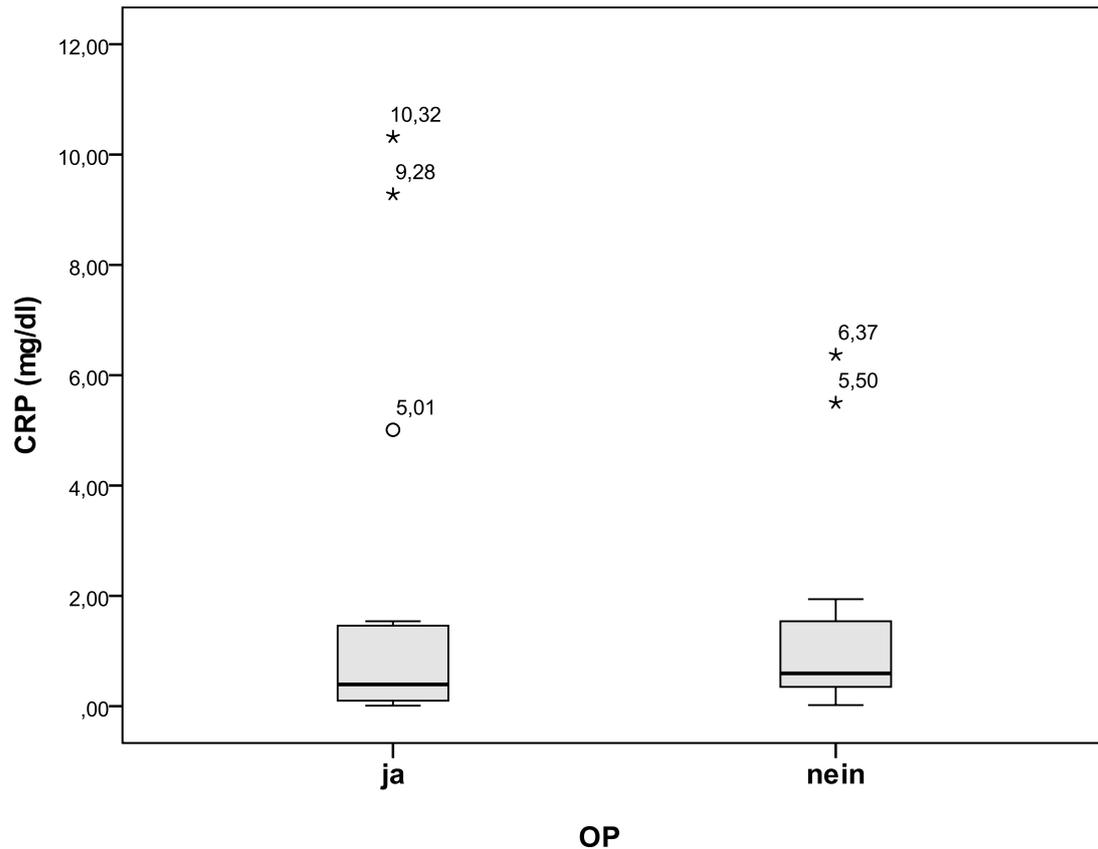


Abbildung 3-9 Boxplot Diagramm: Mediane (50%-Perzentil) der CRP Werte der Patienten mit und ohne nachfolgende Operation. (Box wird durch 25%-Perzentil und 75%Perzentil begrenzt, Kreise markieren Ausreißer, Sterne markieren Extremwerte).

Thrombozytenwert

Die Thrombozyten waren bei sechs Patienten erhöht. Anteilig wurden fünf von sechs (83%) im weiteren Verlauf operiert und nur ein Patient blieb operationsfrei. Von den 37 Patienten ohne Thrombozytose wurden hingegen nur 42% (15/36) operiert (Abbildung 3-10).

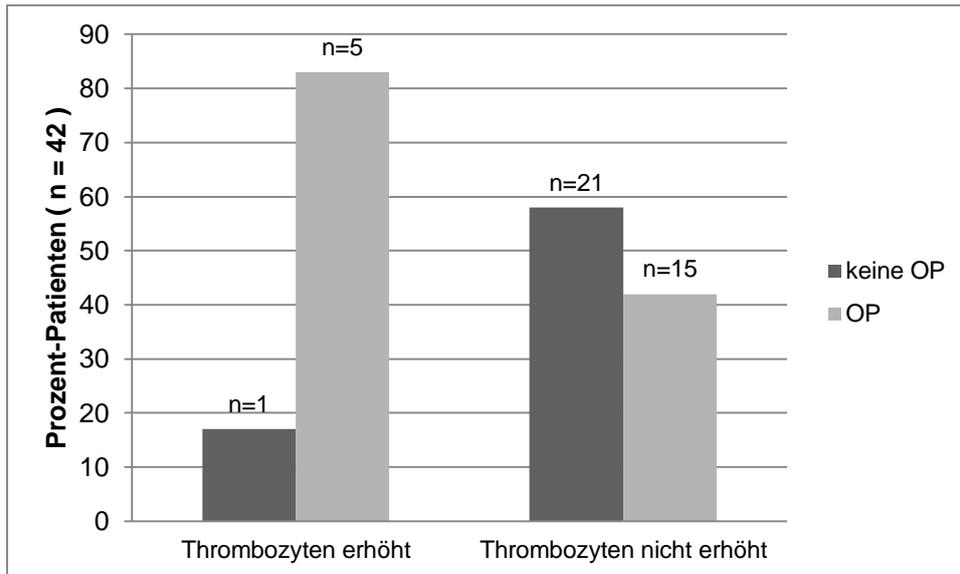


Abbildung 3-10 Operationshäufigkeit bei Patienten mit/ohne Thrombozytose

Wie bei den CRP Werten ergab sich auch bei den medianen Thrombozytenwerten kaum ein Unterschied zwischen der Patientengruppe mit (n = 20) bzw. ohne (n = 22) nachfolgende Operation (332 000 versus 346 000/ μ l).

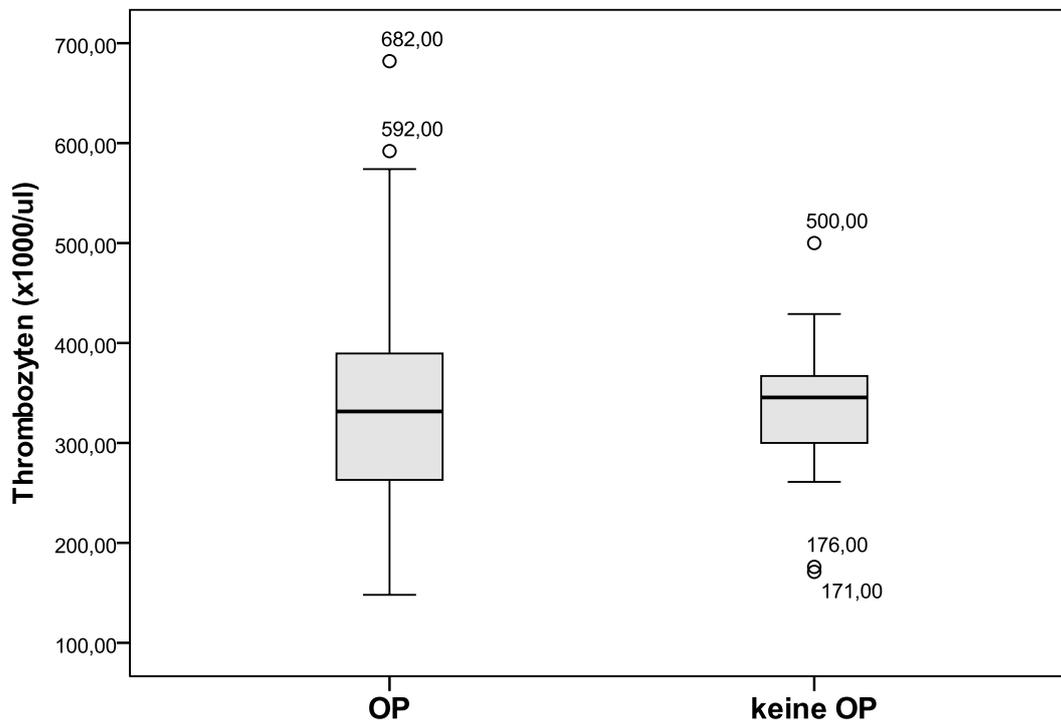


Abbildung 3-11 Boxplot Diagramm-Thrombozyten-Werteverteilung bei Patienten mit/ohne nachfolgende Operation (50% Perzentile und Box Begrenzung durch 25% und 75% Perzentil, Kreise markieren Ausreißer)

3.4 Rezidiv-Freiheit / Kaplan-Meier-Analyse

Während des Nachuntersuchungszeitraumes von 4,8 Jahren im Median, benötigten 16 Patienten (35,5%) keine weitere Dilatation oder Operation. 18 Patienten (40%) wurden redilatiert. Elf Patienten (24%) wurden bereits nach der ersten Dilatation operiert, wobei es sich in einem Fall um die chirurgische Versorgung einer Komplikation (Perforation) handelte (s.u.). Die Operation als Endpunkt wählend, ergab eine mediane ereignisfreie Zeit von 59,1 Monaten (min.0-max.104 Monate) nach der Kaplan-Meier-Analyse. Die mediane ereignisfreie Zeit mit Endpunkt Reintervention (Operation oder Dilatation) betrug 18,3 Monate (min.0-max.84,3 Monate) (siehe Abbildung 3-13).

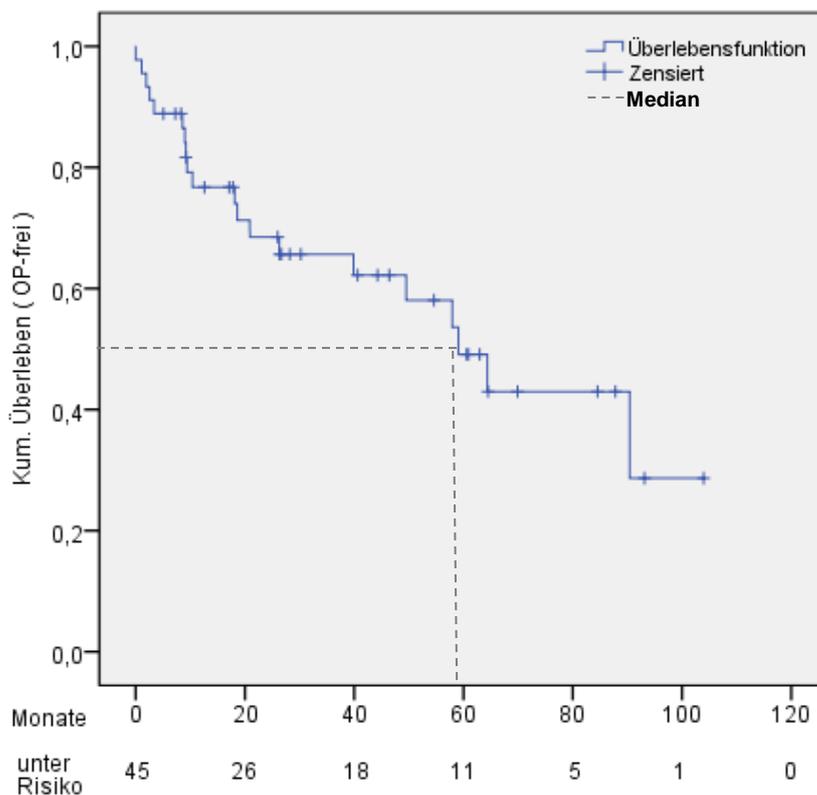


Abbildung 3-12
Kaplan-Meier-
Kurve mit End-
punkt Operation

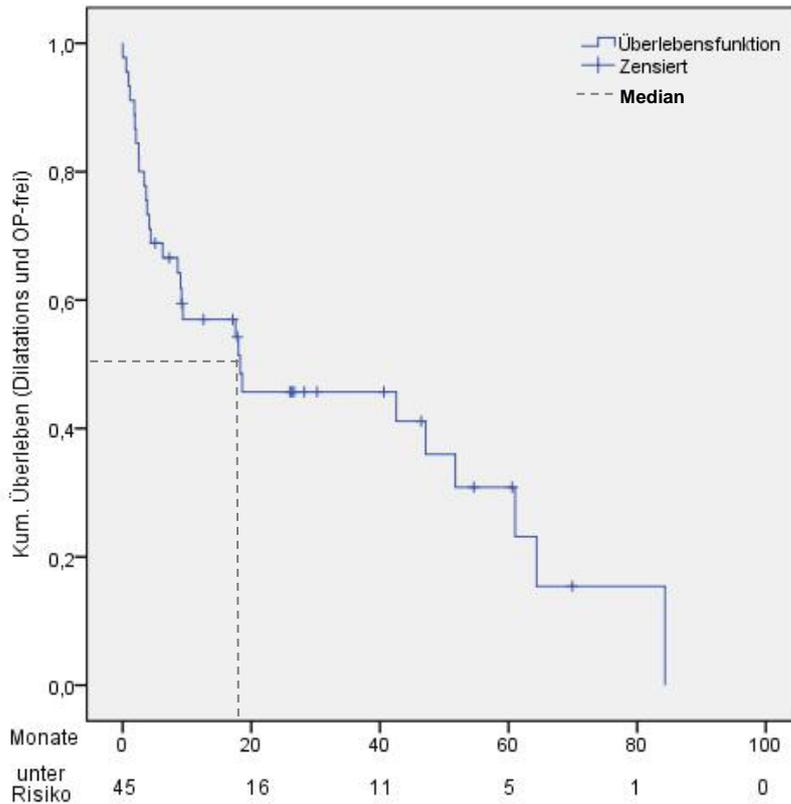


Abbildung 3-13
Kaplan- Meier-
Kurve – mit
Endpunkt Re-
intervention

3.5 Patienten-Zufriedenheit

Auf die Frage nach der Zufriedenheit und ob die Patienten sich aus heutiger Sicht erneut für die Behandlung entscheiden würden, erhielten wir 42 Ja/Nein Antworten. Ein Patient gab an, er könne die Frage nicht beantworten, eine Patientin war verstorben und eine Patientin konnte nicht kontaktiert werden. 34 von 42 Patienten beantworteten die Frage nach der Zufriedenheit mit „ja“. Im Fall des demenzkranken Patienten gab die Ehefrau an, ihr Mann sei mit der Intervention zufrieden gewesen, so dass wir von 35 zufriedenen Patienten (78% bzw. 83% bezogen auf 42 gültige Antworten) ausgehen. Ein Patient, der wie bereits erwähnt, aufgrund des Rektum Karzinoms operiert und aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurde, war ebenso mit der Dilatation zufrieden. Sieben Patienten (17%) waren unzufrieden mit dem Ergebnis. Von diesen sieben Patienten wurden vier bereits innerhalb von acht Wochen nach der Dilatation operiert. In einem Fall kam es zur Darmperforation. In einem Fall schien die Patientin unzu-

reichend aufgeklärt und beklagte, dass die Behandlung nicht „definitiv“ sei und am Ende in jedem Fall die Operation stünde.

Bezogen auf alle 45 Patienten sieht die Verteilung wie folgt aus:

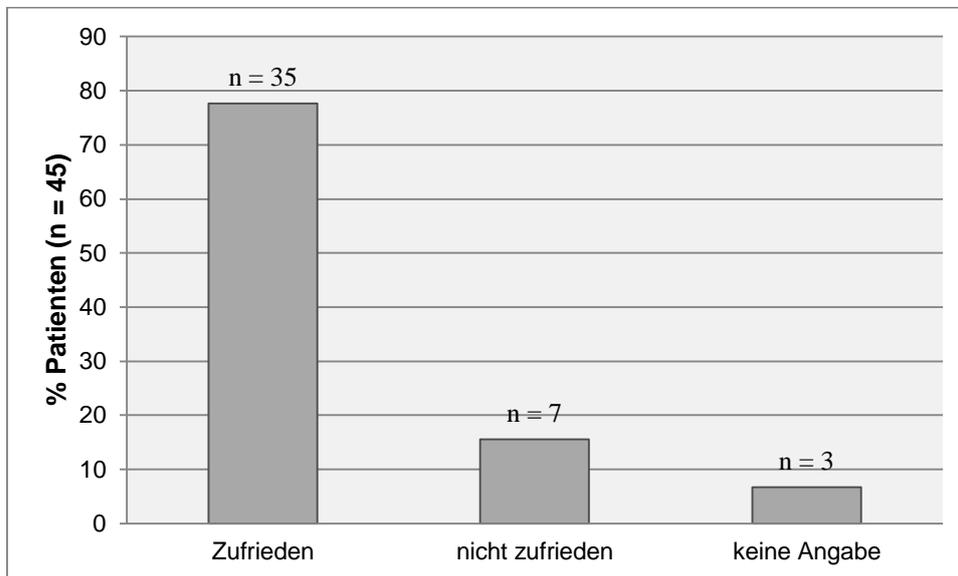


Abbildung 3-14 Patientenzufriedenheit

Das durchschnittliche reinterventionsfreie Zeitintervall betrug bei den 36 zufriedenen Patienten 24 Monate (min.1-max.84 Monate; Median: 17,5 Monate), hingegen bei den Patienten, die mit der Behandlung unzufrieden waren, nur 11 Monate (min.0-max.43 Monate; Median: 3 Monate). 100% der unzufriedenen Patienten (7/7) benötigten im weiteren Verlauf eine chirurgische Intervention.

3.6 Komplikationen

Insgesamt traten bei zwei Patienten (4,6%) Komplikationen auf. Prozedurbezogen liegt die Komplikationsrate entsprechend niedriger bei 1,7% (2/118). Ein Patient erlitt eine Darmwanddissektion und erhielt in Folge eine anteriore Rektumresektion mit Seit-zu-End-Descendorektostomie und Anlage eines protektiven Ileostomas. Dieses konnte vier Monate später rückverlagert werden. Hierbei handelte es sich um die erste Dilatationsbehandlung der im Rektum liegenden primären Stenose. Der Ballondurchmesser lag bei 18 mm. Die Schleimhaut im Bereich der Stenose wurde als akut entzündet beschrieben.

In einem anderen Fall trat eine retroperitoneale Darmperforation auf. Hier handelte es sich um die dritte Dilatation derselben Striktur. Die Patientin wurde stationär antibiotisch behandelt. Eine operative Versorgung war nicht notwendig. Insgesamt erhielt diese Patientin sieben weitere Dilatationen. Sie war mit der Behandlung zufrieden. Es handelte sich hierbei um eine ileorektal gelegene Anastomosenstenose. Der Ballondurchmesser lag bei dieser Intervention bei 20 mm. Die Schleimhaut im Bereich der Striktur war, dem Endoskopiebild zu entnehmen, nicht entzündet.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Diskussion der Langzeitergebnisse

Der Langzeiterfolg der Dilatationsbehandlungen wird im Wesentlichen daran gemessen, ob bei den behandelten Patienten im weiteren Verlauf eine Operation vermieden werden kann. Die Langzeitergebnisse berichten hier über 41% bis 100% operationsfreie Patienten in unterschiedlich großen Kohorten mit sehr unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträumen [66].

Nach einem follow-up von 2,8 Jahren berichtet Hassan et al. 2007 in einer Metaanalyse über 58% operationsfreie Patienten [86]. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit 56% operationsfreien Patienten in unserer Kohorte, wobei wir mit 4,8 Jahren einen deutlich längeren Nachbeobachtungszeitraum aufweisen können.

Sehr gute Langzeitergebnisse berichten De Angelis et al. 2013, Thienpont et al. 2010, Dear et al. 2001 und Stienecker et al. 2009 mit 73% bis 92,6% operationsfreien Patienten und Nachbeobachtungsintervallen von im Mittel 3,4 Jahren bis 6,8 Jahren [88-91]. Die guten Ergebnisse können teilweise durch die Zusammensetzung und Eigenschaften der einzelnen Patienten-Kohorten (hoher Anastomosenanteil) [88, 89] oder durch die Anwendung strenger Ausschlusskriterien erklärt werden [89, 91] .

Im Gegensatz zu den hier aufgeführten Studien mit sehr guten Langzeitergebnissen, waren die Ausschlusskriterien in unserer Studie weniger streng (s.o.). Die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien bedingen zumindest in Teilen die sehr heterogenen Studienkollektive und tragen somit zu den unterschiedlichen Langzeitergebnissen bei. Als Beispiel sei hier der hohe Anteil an primären Stenosen (62%) in unserem Kollektiv genannt. Unser Vorgehen, großzügige Einschlusskriterien anzuwenden, erscheint uns vor dem Hintergrund des relativ guten Ergebnisses, gerechtfertigt. Bei den Patienten unserer Kohorte, welche in Folge operiert wurden, lag das Zeitintervall von der ersten

Dilatation bis zur Operation bei 1 bis 90 Monaten, im Median bei 18 Monaten. (Hierbei wurde der Patient mit Darmperforation ausgeschlossen). Bhalme et al. 2014 berichtet über einen ähnlich langen Zeitraum von im Median 12 Monaten zwischen erster Dilatation und Operation [92]. Bei unseren Patienten, welche mehrfache Dilatationen erhielten, lag das Intervall zwischen erster Dilatation und Operation im Bereich von 9 bis 59 Monaten, im Median bei 26 Monaten. Von einem klinischen Erfolg kann auch hier in gewisser Weise gesprochen werden, im Sinne einer Verschiebung einer offenen Intervention (und auf die Lebenszeit eventuell dem Einsparen von Operationen), jedoch nicht als Erfolg im Sinne unserer eng gewählten Definition. Durch die Anwendung (zu) strenger Ausschlusskriterien kann einigen Patienten die Chance genommen werden, durch die Ballondilatation den Aufschub oder die Vermeidung einer chirurgischen Intervention zu erfahren. Zudem muss erwähnt werden, dass auch der Langzeiterfolg der Strikturoplastiken Limitationen aufweist. Tichansky et al. 2000 berichtet in einer Metaanalyse über eine Rezidivrate nach Strikturoplastik von 25% innerhalb von zwei Jahren [93].

Der technische Erfolg (Passage des Endoskopes nach Dilatation) in unserer Studie ist mit 90 % vergleichbar mit den bislang publizierten Ergebnissen, bei welchen die Erfolgsraten zwischen 45% und 97% liegen [66]. In einer Metaanalyse von Hassan et al. 2007 wird der technische Erfolg mit 86% angegeben [86].

Der technische Erfolg als prädiktiver Faktor für das Langzeitergebnis wurde in verschiedenen Studien untersucht. Die Ergebnisse hierzu sind sehr heterogen.

Couckuyt et al. 1995 und Scimeca et al. 2011 beschrieben einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Langzeiterfolg und der Passage des Endoskopes nach der Dilatation [94, 95]. Sabaté et al. 2003 konnten keinen Zusammenhang zwischen der Operationsbedürftigkeit und dem technischen Erfolg finden. Auch bei Hassan et al. 2007 ergab die Fallanalyse ihres Reviews keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,6$) [86, 96]. In unserer Kohorte waren die Anteile mit 59% und 56% operationsfreien Patienten in den Patientengruppen mit bzw. ohne technischen Erfolg nahezu identisch. Da die Passage auch nach erfolgreichen Dilatationen, in einigen Fällen lediglich aufgrund einer Knickbildung nicht möglich ist, muss dies nicht zwingend etwas über die Prognose aussagen. Aus diesem Grund legten Thomas-Gibson et al. 2003 in ihrer Studie

eine großzügigere Beurteilung des technischen Erfolges fest und sahen diesen auch gegeben, wenn eine deutliche Erweiterung des Darmlumen klar ersichtlich war [97].

4.1.2 Diskussion der Einflussfaktoren

Entzündungsaktivität

Die endoskopische Entzündungsaktivität ist ein wichtiger prognostischer Faktor für den Krankheitsverlauf [98]. Multiple Studien konnten einen Zusammenhang der mukosalen Heilung mit einem günstigeren Krankheitsverlauf nachweisen [98, 99]. Die Annahme, dass die endoskopische Aktivität auch einen Einfluss auf das Ergebnis der Ballondilatation hat, wäre vor diesem Hintergrund schlüssig. Die Bedeutung der Entzündungsaktivität für die Prognose nach Dilatationsbehandlung ist bislang jedoch noch nicht belegt. Viele Studien widmeten sich diesem Thema, wobei sehr unterschiedliche Instrumentarien zur Beurteilung der Aktivität verwendet wurden. Einige Autoren untersuchten den Zusammenhang der Langzeitergebnisse mit der klinischen Krankheitsaktivität [88], andere verwendeten endoskopische Scores [89, 92] und wieder andere das Vorhandensein von Ulcera im Bereich der Striktur [100, 101].

Die klinische Krankheitsaktivität korreliert bekannter Weise nicht mit dem endoskopischen Befund und eine einheitliche Definition der mukosalen Heilung existiert noch nicht [102]. Unsere Einteilung in endoskopisch akute, chronische vs. nicht aktive Entzündung im Bereich der Stenose erfolgte anhand der Endoskopiebilder. Wir fanden keine signifikant höhere Operationsrate bei den Patienten mit einer endoskopisch beschriebenen Entzündungsaktivität. Dabei spielte es keine Rolle, ob die Stenosen mit einer akut entzündeten und chronisch entzündeten Schleimhaut gegen Stenosen ohne Entzündungszeichen verglichen wurden oder lediglich die akut entzündeten gegen die Gruppen „chronisch“ und „nicht entzündet“. Entsprechend fanden Sabaté et al. 2003 im Log rank Test und der Cox Regression keinen Einfluss von Ulcera auf die Rezidivrate [96]. Atreja et al. 2014 und Krauss et al. 2014 konnten keinen signifikanten Zusammenhang der Entzündung im Strikturbereich und der operationsfreien Zeit nachweisen [96, 103, 104]. Dementgegen beschrieben Hoffmann et al. 2008 ein signifikant schlechteres Langzeitergebnis bei Ulcerationen im Strikturbereich [101].

Thienpont et al. 2010 und Bhalme et al. 2014 untersuchten den Einfluss der endoskopischen Aktivität auf das Langzeitergebnis, indem der endoskopische Befund anhand des Rutgeerts-Scores bewertet wurde. Die Aktivität im Bereich der de-novo-Stenosen teilte Bhalme zudem in die drei Gruppen „milde, mäßige und schwere“ Entzündungsaktivität ein. Ein signifikanter Einfluss der Entzündungsaktivität auf das Langzeitergebnis konnte hierbei nicht festgestellt werden [89, 92].

Scimeca et al. 2011 fanden keinen signifikanten Zusammenhang der „schweren Krankheitsaktivität“ mit dem operationsfreien Nachuntersuchungsintervall. Wie die Krankheitsaktivität erfasst wurde, ist hier nicht genauer aufgeführt [95].

Die o.g. Studienergebnisse im Ganzen betrachtet, zeigt sich eine Tendenz dahingehend, dass die Entzündungsaktivität keinen großen Einfluss auf die Langzeitergebnisse nach endoskopischer Ballondilatation hat. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass allein durch die Erfassung der klinischen Aktivität oder der „oberflächlichen“ Entzündung der Mukosa ein bereits vorhandener transmuraler fibrotischer Umbau (der letztendlich zur Strikturentstehung führt) nicht adäquat abgebildet wird. In aller Regel besteht eine Kombination aus akut entzündlichen Veränderungen und chronischen Umbauprozessen, die durch Aufblick auf die Mukosaoberfläche nur unvollständig wiedergegeben werden kann. Zudem handelt es sich in allen Studien um die Erfassung einer „Momentaufnahme“ zum Zeitpunkt der Dilatation, die nicht zwangsläufig etwas über den weiteren Verlauf der Erkrankung bzw. Entzündungsaktivität aussagen muss. Der Prozess der Stenosen- und Strikturentstehung kann in einigen Fällen Jahre dauern. Dies wird auch dadurch verdeutlicht, dass viele Studien über lange Zeiträume zwischen dem Diagnosezeitpunkt oder vorangegangener Operation und dem Auftreten der Stenose berichten [96].

Es bleibt jedoch kritisch anzumerken, dass unsere Studie hier auch Schwächen aufweist. Der mediane Nachuntersuchungszeitraum der Patienten mit „chronisch entzündeter“ Darmschleimhaut war beispielsweise mit 42 Monaten kürzer als für die Patientengruppe „ohne“ und mit „akut entzündeter“ Schleimhaut (60 und 58 Monate). Zudem stellt die Beurteilung der Entzündungsaktivität anhand der Endoskopiebilder eine Limitation dar. Es kann nur schwer nachvollzogen werden, ob die entscheidenden Befunde in der Fotodokumentation ausreichend erfasst wurden. Die Untersuchung des Einflussfaktors

Entzündungsaktivität im Rahmen einer Cox-Regression war aufgrund der geringen Fallzahl und Ereignisse (Rezidive) nicht möglich. Hier bedarf es sicherlich weiteren (prospektiven) Studien mit größeren Fallzahlen um den Einfluss der Entzündungsaktivität genauer zu untersuchen.

Medikamenteneinnahme

Honzawa et al. 2013 postuliert, dass die präinterventionelle Gabe von Immunmodulatoren das klinische Ergebnis nach endoskopischen Ballondilatationen verbessern kann. In ihrer Studie wurde bei Patienten, die bereits vor der Intervention behandelt wurden, eine geringere Re-dilatationsrate beschrieben. Die Anzahl an Folgeoperationen unterschied sich in beiden Gruppen nicht [105].

Brooker et al. 2003 diskutieren einen möglichen positiven Effekt der Azathioprin-Medikation, da drei der sieben erfolgreich behandelten Patienten zeitgleich mit der Dilatation eine Azathioprin-Medikation begannen [85]. In unserer Kohorte unterschied sich die Operationshäufigkeit zwischen den Azathioprin/Methotrexat-behandelten Patienten und den Patienten mit Steroidtherapie praktisch nicht (47% vs. 50%). Ein Unterschied konnte jedoch in Bezug auf die gesamten Interventionshäufigkeiten (Dilatationen und Operationen) festgestellt werden. So waren diese in der Gruppe mit Azathioprin/Methotrexat-Therapie mit 68% geringer als unter den Patienten mit Steroidtherapie. Bei ihnen lag der Anteil interventionsbedürftiger Patienten bei 80%. Die Nachuntersuchungszeiträume dieser beiden Gruppen unterschieden sich mit 5,7 und 5,8 Jahren nicht.

Thienpont et al. 2010 bildeten fünf Therapiegruppen (5-ASA, Antimetabolite, Anti-TNF, Steroide, keine Medikamente) und verglichen dabei jeweils die Reinterventionsraten. Unter Berücksichtigung der unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträume für die einzelnen Patientengruppen, konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Auch in der Cox-Regressionsanalyse ergab sich kein erhöhtes Rezidiv-Risiko [89]. Ferlitsch et al. 2006 untersuchten jeweils den Zusammenhang der Steroideinnahme und Azathioprineinnahme mit der Interventions- bzw. Operationshäufigkeit und fanden hierbei ebenso wenig einen signifikanten Zusammenhang [106]. Auch Atreja et al. 2014, Sabaté et al. 2003 und Scimeca et al. 2011 konnten keinen Einfluss der Medikamenteneinnahme auf die Operationshäufigkeit nachweisen [95, 96, 104].

Zur optimalen Untersuchung des Effektes einer begleitenden medikamentösen Therapie bedürfte es im Idealfall einer prospektiven, randomisierten und verblindeten Studie mit entsprechender Kontrollgruppe. Die bei uns beobachteten Patienten-Subgruppen waren zu klein, um hier valide Ergebnisse erwarten zu können. Aus diesem Grund nahmen wir lediglich die Einteilung in „medikamentöse“ vs. „keine medikamentöse Therapie“ vor. Hier war auffällig, dass alle sechs Patienten ohne antiinflammatorische Therapie im Langzeitverlauf operationsfrei blieben. Dies ließe am ehesten den Schluss zu, dass es sich hierbei um Patienten mit einer sehr geringen entzündlichen Aktivität handelte. Betrachtet man diese Fälle jedoch einzeln, wurde der Endoskopiebefund bei vier der sechs Patienten als „akut-entzündlich“ verändert eingestuft. Teilweise wurde die Empfehlung gegeben, eine medikamentöse Therapie zu beginnen. Inwieweit dies umgesetzt wurde, konnte nicht zuverlässig überprüft werden. In einem Fall bestand eine Unverträglichkeit gegenüber multiplen immunsupprimierenden Medikamenten, in einem anderen Fall sollte zuvor ein augenärztliches Konsil erfolgen. Eine Patientin nahm keine Medikamente und berichtete bei der Nachuntersuchung über eine rasche Besserung der Beschwerden nach der Intervention. Bei zwei der sechs Patienten wurde eine medikamentöse Therapie als „nicht indiziert“ erachtet, da es sich einmal um „chronisch-entzündete“ Schleimhaut handelte und im anderen Fall die Schleimhaut entzündungsfrei war. Hier muss kritisch angemerkt werden, dass sich die follow-up Zeiträume beider Gruppen mit im Median 36,5 und 61 Monaten deutlich unterschieden und allein hierdurch einer Verzerrung nicht auszuschließen ist.

Rauchen

Der Einfluss des Rauchens auf den Krankheitsverlauf wurde in multiplen Studien untersucht. Ein negativer Einfluss auf den Krankheitsverlauf ist demnach evident. Bei Rauchern mit Morbus Crohn wurde häufiger ein strikturierender oder penetrierender Verlauf beobachtet und es wurde ein erhöhtes Operationsrisiko und eine höhere postoperative Rezidivrate beschrieben [64, 107, 108]. Auch fand sich ein geringeres Ansprechen auf eine Biologikatherapie unter Rauchern [65]. Schlüssig erscheint daher das Ergebnis von Gustavsson et al. 2013 und Hoffmann et al. 2008, wonach das Rauchen auch ein Risikofaktor für die Entwicklung von Rezidivstenosen nach der endoskopischen Dilatation darstellt [101, 109]. Auch Sabaté et al. 2003 fanden ein höheres Risiko für die Operationsbedürftigkeit unter den Rauchern [96]. Dem entgegen konnten Atreja et al.

2014, Thomas-Gibson et al. 2003, Morini et al. 2003, Bhalme et al. 2014 und Scimeca et al. 2011 keinen Zusammenhang zwischen dem Rauchverhalten und Langzeitergebnis nach endoskopischer Dilatation finden [92, 95, 97, 104, 110].

Von den 16 Patienten die angaben, zum Zeitpunkt der ersten Dilatation geraucht zu haben, wurden in unserer Kohorte nur sieben (44%) im weiteren Verlauf operiert. Unter den 28 Nichtrauchern waren es 13 (46%) operierte Patienten. Betrachtet man nicht nur die Operationen, sondern alle Reinterventionen, so blieben in der Gruppe der Raucher 44% (7/16) „reinterventionsfrei“ unter den Nichtrauchern nur 32% (9/28). Ein Zusammenhang zwischen dem Rauchverhalten und Operationsrisiko ließ sich nicht feststellen. Dies könnte unserer Erfassung des Rauchverhaltens geschuldet sein. Der Zigarettenkonsum wurde lediglich zum Zeitpunkt der ersten Dilatation erfasst. Patienten, die das Rauchen im weiteren Verlauf aufgaben, wurden so ebenfalls als Raucher eingestuft. Mahid et al. 2007 empfehlen aufgrund der heterogenen Erfassung in Studien die Einteilung in „Nie“ (never) - Raucher, „anhaltende“ (current)-Raucher und „ehemalige“ (former) - Raucher. Diese Einteilung wurde auch von Gustavsson et al. 2013 vorgenommen [65, 109].

Betrachtet man die Nicht-Raucher-Gruppe unserer Kohorte genauer, so fällt zudem auf, dass sechs Patienten multiple Stenosen (2-8 Stenosen) aufwiesen, während in der Raucher-Gruppe nur vier Patienten waren, die jeweils zwei Stenosen hatten. Der Anteil an primären Stenosen war unter den Nichtrauchern jedoch nur geringfügig höher (65% vs. 60%).

Die mediane follow-up Zeit lag für die Raucher bei 61 Monaten (min.9-max.102 Monate) und die Nichtraucher bei 56 Monaten (min.5-max 104 Monate), so dass hier nicht von einer Verzerrung zu Gunsten der Raucher ausgegangen werden kann.

Auch wenn in unserer Kohorte kein negativer Einfluss des Rauchverhaltens auf das Ergebnis der endoskopischer Ballondilatation belegt werden konnte, liegt genug Evidenz vor, um eine Raucherentwöhnung generell bei allen Morbus Crohn Patienten anzustreben [58].

Anastomosen versus De-novo-Stenosen

40% (10/25) der Patienten mit Anastomosen-Stenosen benötigten im Langzeitverlauf eine erneute operative Versorgung. Im Vergleich waren es hierzu 50% (10/20) in der

De-Novo-Gruppe. Bezogen auf alle Patienten mit jeweils nur einer Stenose blieb die Operationsrate in der Anastomosengruppe bei 40%, in der De-Novo-Gruppe lag sie hingegen bei 47%. Dies zeigt eine leichte Tendenz für ein besseres Ergebnis der sekundären Strikturen. Die Entzündungsaktivität unterschied sich in beiden Gruppen dabei nur sehr gering. Als akut entzündlich verändert wurden zehn der 25 (40%) Anastomosen-Strikturen und sieben von 20 (35%) der De-Novo-Stenosen beschrieben.

Ein besseres Ergebnis der Patienten mit Anastomosen-Stenosen wurde in vielen Studien berichtet [97, 111]. Einige Autoren sehen dies in Zusammenhang mit einer größeren Länge der De-Novo-Stenosen. Mueller et al. 2010 berichten über eine signifikant höhere Rezidiv.- bzw. Operationsrate der De-Novo-Stenosen im Ileocökalbereich. Die in Folge operierten Strikturen waren dabei signifikant länger als die im Langzeitverlauf erfolgreich dilatierten Strikturen [112]. Bei uns war diesbezüglich kein ausgeprägter Unterschied feststellbar. Die Länge der jeweils ersten Stenose betrug bei den anastomotischen Strikturen im Median 2,0 cm (min.0,75 cm-max.7 cm) im Gegensatz zu einer medianen Länge von 2,5 cm (min. 0,5 cm-max.9,8 cm) der De-Novo-Strikturen, wobei die Länge der Strikturen insgesamt nur unzureichend, d.h. bei 33% der Stenosen dokumentiert war.

Die bislang größte Studie, mit 128 Patienten und 169 Stenosen, die explizit das Langzeitergebnis primärer Strikturen untersuchte, konnte keinen Unterschied zu Anastomosenstrikturen feststellen. Dies galt sowohl in Hinblick auf die Operationsrate, Redilationsrate oder beides [104].

Sabate et al. 2003 konnte keinen Einfluss der Stenosen-Art auf das Langzeitergebnis nachweisen. Er postuliert jedoch, dass dies an der kleinen Patientenzahl liegen könne und daran, dass sich in der untersuchten Kohorte die Stenosenlängen der primären Strikturen nicht von den Längen der Anastomosenstrikturen unterscheiden, während die primären Strikturen sonst im Allgemeinen länger seien [96].

Scimeca et al. 2011, De Angelis et al. 2013, Hassan et al. 2007 und Atreja et al. 2014 wiesen keine signifikanten Unterschiede im Langzeitergebnis nach [86, 88, 95, 104].

Stenosenlänge

Obwohl viele Studien keinen Einfluss der Strikturlänge auf das Langzeitergebnis nachweisen konnten [89, 95, 96, 103, 106], identifizierte sie Hassan et al. 2007 in einer

Metaanalyse mit 347 Patienten als einzigen signifikanten Einflussfaktor für das Langzeitergebnis [86].

Mueller et al. 2010 fanden, wie oben bereits erwähnt, einen signifikanten Strikturenlängenunterschied in der Patientengruppe mit nachfolgender Operation und in der operationsfreien Gruppe (7,5 vs. 2,5 cm) [112]. Couckuyt et al. 1995 beschrieben einen signifikanten Zusammenhang der Länge mit dem technischen Erfolg als auch dem technischen Erfolg mit einem guten Langzeitergebnis [94].

Dass die Stenosenlänge einen Einfluss auf das Ergebnis der Ballondilatationen hat, kann durch die technischen Bedingungen beeinflusst sein. Bei einer Ballonlänge von ca. 5,5 cm muss eine längerstreckige Stenose sequentiell dilatiert werden.

Wir unterteilten die Patienten entsprechend dem Ergebnis von Hassan et al 2007 in eine Gruppe mit Stenosenlängen > 4 cm und eine Gruppe mit Stenosen ≤ 4 cm. Die Operationsraten lagen hier bei 50% vs. 40%, bei Nachbeobachtungszeiten von im Median 45 und 62 Monaten (s.o.).

Obwohl dies die These unterstreicht, dass Strikturen < 4 cm ein besseres Langzeitergebnis liefern, halten wir einen Dilatationsversuch bei längeren Stenosen für gerechtfertigt. Die endoskopische Dilatation sollte hier nicht als konkurrierendes Verfahren zur operativen Therapie angesehen werden. Die Dilatationsbehandlungen stellen eine minimalinvasive Behandlung dar, durch welche ein operativer Eingriff hinausgezögert oder unter Umständen vermieden werden kann.

Stenosen-Lokalisation

Während Couckuyt et al. 1995 ein besseres Ergebnis der Ballondilatationen ileokolischer Anastomosen-Strikturen beschreibt, wird die ileokolische Lokalisation bei De Angelis et al. 2013 und Mueller et al. 2010 als ein Risikofaktor für einen operativen Eingriff beschrieben [88, 94, 112]. Ein erhöhtes Perforationsrisiko beschreiben Couckuyt et al. 1995 für ileosigmoidale und ileorektale Anastomosen.

Atreja et al. 2014, Ferlirtsch et al. 2006 und Gustavsson et al. 2013 konnten keinen signifikanten Zusammenhang der Stenosenlokalisierung und der Reinterventionshäufigkeit feststellen.[104, 106, 109]

Aus unseren Daten ließ sich keine Tendenz ableiten, da sich die Gruppengrößen sehr stark unterschieden und Patienten mit multiplen Stenosen eingeschlossen waren. Hier war oft im Nachhinein nicht feststellbar, aufgrund welcher Stenose, in welcher Lokalisation, eine Operation erfolgte.

Geschlecht

Keine der uns bekannten, bislang publizierten Studie, zum Ergebnis der endoskopischen Ballondilatationen konnten das Geschlecht als einen Einflussfaktor für das Langzeitergebnis identifizieren [89, 94-96, 104, 106].

Die Inzidenz und klinische Manifestation betrachtend, liegen im Kindesalter eindeutig geschlechtsspezifische Unterschiede vor. So erkrankten Jungen < 10 Jahren häufiger während Mädchen häufiger Komplikationen erleiden [113]. Im Erwachsenenalter wird für den Morbus Crohn in den westlichen Ländern lediglich eine leicht höhere Inzidenz für das weibliche Geschlecht beschrieben [114].

In unserer Kohorte war die Operationsrate bei den Frauen mit 63% (12/19 Patientinnen) etwas höher als bei den Männern mit 50% (13/26). Dies könnte durch kleine Gruppenunterschiede bedingt sein. Unter den Frauen war die Stenosenqualität (primäre/sekundäre Stenose) etwa gleich verteilt, während der Anastomosenanteil bei den Männern etwas höher lag (59%). Eine akut entzündete Schleimhaut wiesen auf den Endoskopiebildern 42% der Frauen und 35% der Männer auf. Mit einer Verzerrung aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungszeiträume kann dieser Effekt nicht erklärt werden, da die Männer mit 62,5 Monaten (Median) länger unter Beobachtung standen als die Frauen mit 54 Monaten (Median).

Krankheitsverlauf

Blomberg et al. 2003 postulieren, dass die Dilatationsbehandlungen bei Patienten mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf weniger Aussicht auf Erfolg haben. So findet sich in ihrer Subgruppenanalyse der Patienten mit erfolgreicher Behandlung ein deutlich längeres Zeitintervall zur vorangegangenen Resektion (Median 7 Jahre) als bei den Patienten mit frühen Rezidiven (Median 1,6 Jahre).

Im Gegensatz hierzu beschreibt Bhalme et al. 2014 einen signifikanten Zusammenhang der (längeren) Krankheitsdauer mit der Operationsrate [92]. In unserer Kohorte konnten wir zwischen der Patientengruppe mit bzw. ohne nachfolgende Operation nur einen

relativ kleinen Unterschied der Krankheitsdauer (zum Zeitpunkt der ersten Dilatation) feststellen (200 vs. 246 Monate). Diese Erfassung hat ihre Einschränkung darin, dass für alle Patienten die Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der ersten Dilatation erfasst wurde. Dies ist jedoch nicht in allen Fällen gleichbedeutend mit der Zeit bis zum Auftreten der ersten Stenose. Bei 38 % handelte es sich um Anastomosenstenosen. Obwohl wir die Gründe für die vorangegangenen Operationen nicht zuverlässig nachvollziehen konnten, ist es wahrscheinlich, dass einige Patienten bereits aufgrund einer Stenose operiert worden sind. Um zuverlässig herauszufinden, ob sich die Krankheitsverläufe der Patienten mit nachgehender Operation bzw. ohne Operation nach Dilatationsbehandlung unterscheiden, müsste für jeden Patient der Zeitraum von der Erstmanifestation oder Diagnose bis zum Auftreten der ersten Strikturen erfasst werden.

CRP

Die CRP-Werte waren in unserer Kohorte nur in 34 Fällen dokumentiert. Es ergab sich in der operationsfreien Gruppe und der Patientengruppe mit nachfolgender Operation kaum ein Unterschied der medianen Entzündungswerte. Thienpont et al. 2010 beschrieben ebenso keinen signifikanten Zusammenhang der Langzeitergebnisse mit dem CRP Wert [89]. Bislang wurde auch noch kein eindeutiger Zusammenhang des CRP Wertes mit der endoskopischen oder klinischen Aktivität nachgewiesen. Multiple Studien untersuchten den Zusammenhang des CRP Wertes mit den endoskopischen Aktivitäts-Indices (CDEIS, CD-SES und Rutgeerts Score) und lieferten dabei unterschiedliche, teils widersprüchliche Ergebnisse [115]. Fäkale Marker, wie das Calprotectin weisen hier eine bessere Korrelation auf. Der prädiktive Wert der fäkalen Marker ist nach unseren Kenntnissen, in Zusammenhang mit der endoskopischen Dilatation, noch nicht untersucht worden.

Neben dem Zusammenhang mit der endoskopischen Aktivität bleibt auch der Zusammenhang des CRP Wertes mit der klinischen Aktivität umstritten. Immer wieder finden sich Patienten mit einer starken klinischen Symptomatik und niedrigen CRP Werten [116].

Im Gegensatz zu den o.g. Ergebnissen findet Bhalme et al. 2014 einen signifikanten Zusammenhang der CRP Erhöhung mit der Operationsrate [92].

Bislang gibt es nur wenige Studien die den CRP Wert als prädiktiven Faktor für das Langzeitergebnis endoskopischer Ballondilatationen untersuchen (s.o.). Leider war auch in unserer Studie die Dokumentation bzw. Bestimmung des CRP Wertes unvollständig, so dass sich keine validen Aussagen hierzu treffen lassen.

Thrombozyten

Morowitz et al. 1968 beschrieb erstmals eine reaktive Thrombozytose bei Patienten mit klinisch aktiver chronisch entzündlicher Darmerkrankung [117]. Harries et al. 1983 beschreibt eine Korrelation der Thrombozytose mit der klinischen Krankheitsaktivität [118]. Bislang sind uns keine Studien bekannt, die einen Zusammenhang der Thrombozytenzahlen mit den Langzeitergebnissen endoskopischer Ballondilatationen untersuchen. Fünf (83%) der sechs Patienten mit erhöhten Thrombozytenzahlen aus unserer Kohorte wurden im weiteren Verlauf operiert, hingegen nur 42% der Patienten ohne Thrombozytose. Dies ist ein interessanter Aspekt, der das Thema der Krankheitsaktivität als Einflussfaktor auf das Langzeitergebnis aufgreift. Hier bedarf es weiteren, im Idealfall prospektiven Studien, um dies genauer zu beleuchten.

4.2 Diskussion der Komplikationsrate

Die in unserer Kohorte beobachtete Komplikationsrate entspricht der im allgemeinen berichteten Rate von 2% prozedurbezogenen und 5% patientenbezogenen Komplikationen [86]. Als Risikofaktoren wurde neben großen Ballondurchmessern die ileosigmoidale und ileorektale Lokalisation beschrieben [94, 109, 119]. Bei den beiden Patienten, welche in unserer Kohorte eine Komplikation erfuhren, handelte es sich zwar nicht um die größten verfügbaren Ballon-Durchmesser, aber um die größten der von uns verwendeten Durchmesser.

Dear und Hunter 2001 berichten über 71 komplikationslose Dilatationen bei Ballondurchmessern bis maximal 18 mm. Trotz des relativ kleinen Durchmessers waren nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 45 Monaten 16 der 22 Patienten operationsfrei [90].

Einige Autoren postulieren ein erhöhtes Perforationsrisiko durch die Überprüfung des technischen Erfolges. Sie postulieren, dass durch das Vorschieben des Koloskopes nach Dilatation, Scherkräfte ausgeübt werden, die zur Perforation führen können [106, 120].

Um Perforationen zu vermeiden, sollten die Ballondurchmesser nur langsam stufenweise erhöht werden. Die Sedierung sollte so gering als möglich sein, da ggf. auch die Rückmeldung durch den Patienten hilfreich sein kann [92, 97, 112].

4.3 Diskussion der Patientenzufriedenheit

Bislang wurde in keiner Studie zur endoskopischen Ballondilatation die Patientenzufriedenheit erfasst. Lediglich Blomberg et al. berichtet über eine hohe Akzeptanz seitens der Patienten, wobei keine direkte Erhebung der Patientenzufriedenheit erfolgte.

Nach fast fünf Jahren Nachbeobachtung gaben in unserer Kohorte 78% der Patienten an, mit der Behandlung zufrieden zu sein und sich aus heutiger Sicht erneut dafür zu entscheiden. Bezogen auf alle gültigen Ja/nein Antworten lag die Quote bei 83% zufriedenen Patienten. 34% (12/35) der zufriedenen Patienten wurden im weiteren Verlauf operiert. Dies macht deutlich, dass die endoskopische Dilatation eine bei den Patienten gut akzeptierte Behandlung ist, auch wenn der Erfolg zum Teil nur intermittierend ist. Sicherlich wären die meisten Patienten unserer Kohorte nicht unmittelbar von der Entwicklung eines Kurzdarmsyndroms betroffen gewesen. Obwohl in einigen Fällen alternativ die Durchführung einer Strikturoplastik möglich gewesen wäre, waren die meisten Patienten dankbar, dass ein chirurgischer Eingriff vermieden werden konnte bzw. dass ein Versuch unternommen wurde, diesen zu umgehen. So wünschte selbst eine Patientin mit vorangegangener Sigmaperforation eine erneute Dilatationsbehandlung.

4.4 Diskussion der Methoden

Es gibt bislang keine prospektiven randomisierten Studien, die den Einfluss unterschiedlicher Faktoren, wie der Medikamenten-Einnahme, auf das Langzeitergebnis untersuchen.

Unsere Studie weist auch hier Limitationen auf. Durch das retrospektive Studiendesign gelang die Erfassung einiger möglicher Einflussfaktoren zum Teil nur unzureichend.

Die Erfassung der Patienten durch den OPS Schlüssel bedeutet, dass der technische Erfolg unter Umständen zu positiv beurteilt wurde, da Patienten, bei denen der Dilatationsversuch frustan verlief ggf. im System nicht erfasst wurden. Zur sicheren Identifikation von Einflussfaktoren bedarf es weiterer prospektiver Studien mit möglichst großen Fallzahlen, um multivariate Analysemethoden korrekt anwenden zu können.

5 Zusammenfassung

Stenosen sind eine der häufigsten Komplikationen bei Morbus Crohn. So entwickelt ein Drittel der Patienten innerhalb von zehn Jahren nach Diagnosestellung eine Striktur [121]. Auch nach einer Resektion oder Strikturoplastik benötigen ca. 30% der Patienten innerhalb von fünf Jahren eine Reoperation [81]. Unsere Daten bestätigen, dass die endoskopischen Ballondilatationen hier eine sichere und effektive Alternative darstellen.

In unserer Kohorte von 46 Patienten mit 69 Stenosen und 118 Ballondilatationen konnte bei 56% der Patienten im Langzeitverlauf eine chirurgische Intervention komplett vermieden werden. Die mittlere Zeit aller Patienten bis zu einer (Re-) Operation lag bei knapp fünf Jahren. Die Komplikationsrate entsprach mit 5% den bisher publizierten Ergebnissen.

Komplikationsraten können gering gehalten werden, indem die Ballondurchmesser nicht zu groß gewählt werden und besondere Vorsicht an „Prädilektionsstellen“ wie ileorektalen oder ileosigmoidalen Anastomosen gegeben wird.

Erstmalig erfassten wir die Patientenzufriedenheit im Langzeitverlauf und konnten mit 78% bzw. 83% eine hohe Akzeptanz seitens der Patienten belegen. Dabei war der Anteil zufriedener Patienten höher als die Erfolgsrate (Rate der operationsfreien Patienten). Die Ballondilatation stellt für viele die Möglichkeit dar, einen (erneuten) operativen Eingriff zu umgehen oder hinauszuzögern. Couckuyt et al. 1995 vermutete bereits eine solch hohe Akzeptanz, da selbst Patienten nach Perforation erneute Dilatationsbehandlungen wünschten [94].

Um die Frage nach den „geeigneten“ Patienten beantworten zu können, sollten Faktoren identifiziert werden, die das Langzeitergebnis beeinflussen.

Als Prognose-beeinflussend ist bislang die Strikturenlänge der einzige allgemein anerkannte Faktor. Dennoch sollte die Länge deswegen nicht als absolute Kontraindikation gewertet werden. Wir konnten weder die endoskopische Entzündungsaktivität, noch das Rauchen oder die Medikamenteneinnahme als prognose-beeinflussende Faktoren nach

Dilatationsbehandlung identifizieren. Diese Faktoren wurden in den bislang publizierten Studien oft unterschiedlich beurteilt und entsprechend heterogen sind die Studienergebnisse. Hier bedarf es einer weiteren Evaluierung mit einer einheitlichen Dokumentation und größeren Patienten-Kohorten.

Zusammengefasst zeigen unsere Daten, dass die endoskopische Ballondilatation eine sichere Erstlinientherapie bei M. Crohn-assoziierten Stenosen darstellt, die von den Patienten gut akzeptiert wird.

A Anhang

Fragebogen

CODE-

NR.: _____

1. Benötigten Sie nach Ihrer letzten endoskopischen Dilatationsbehandlung (Aufdehnung im Rahmen einer Darmspiegelung) am Universitätsklinikum Tübingen weitere Ballondilatationen Ja Nein

Falls ja, wie lange nach der ursprünglichen Dilatation ?

2. Erbrachte die Ballondilatation (Aufdehnung) keine ausreichende Linderung der Beschwerden, so dass Sie aufgrund der Darmverengung operiert werden mussten ?

Ja Nein

Falls ja, wie lange nach der ursprünglichen Dilatation?

3. Gab es nach der Ballondilatation Komplikationen wie eine schwere Darmverletzung, Blutung oder starke Schmerzen? Ja Nein

Wenn ja, welche ? _____

4. Sind Sie vor der ersten Dilatationsbehandlung aufgrund einer Darmverengung bereits einmal operiert worden? Ja Nein

Wenn ja, wann ?

5. Waren Sie zum Zeitpunkt der Behandlung Raucher ?

Ja Nein

6. Nahmen Sie zum Zeitpunkt der Dilatation und danach Medikamente für Ihren Morbus Crohn ein ?

Wenn ja welche ? _____

7. In welchem Jahr wurde bei Ihnen die Diagnose Morbus Crohn gestellt ?

8. Waren Sie mit der Behandlung so zufrieden, dass Sie sich aus heutiger Sicht erneut für die Ballondilatation entscheiden würden ?

Ja Nein

9. Haben Sie allgemeine Kommentare im Zusammenhang mit Ihrer Erkrankung und der durchgeführten Ballondilatation (Aufdehnungsbehandlung)?

| Fall-Nr. | Stenosen Anzahl | Komplikationen | Follow – up | Zeitspanne bis Rezidiv (Monat und Therapie-methode) |
|----------|-----------------|----------------|-------------|--|
| 1 | 1 | Karzinom | | ausgeschlossen |
| 2 | 1 | keine | 27 | Kein Rezidiv |
| 3 | 3 | Keine | 52 | OP nach 9 Monaten |
| 4 | 1 | Keine | 26 | Kein Rezidiv |
| 5 | 8 | keine | 86 | Redilatation nach 4, 15 und 57 Monaten, OP nach 58 Monaten |
| 6 | 1 | Keine | 75 | OP nach 2 Monaten |
| 7 | 2 | Keine | 85 | Redilatation nach 4, 59 und 76 Monaten |
| 8 | 1 | Keine | 9 | OP nach 1 Monat |
| 9 | 1 | Keine | 76 | Redilatation nach 2,6,14,22,31 und OP nach 50 Monaten |
| 10 | 2 | Keine | 66 | Redilatation nach 18 Monaten (2.Dilatation wg. anderer Stenose), OP nach 26 Monaten |
| 11 | 1 | Keine | 84 | Redilatation nach 9 Monaten, OP nach 10 Monaten |
| 12 | 4 | Keine | 8 | Redilatation nach 1 Monat |
| 13 | 2 | Keine | 72 | OP nach 3 Monaten |
| 14 | 2 | Keine | 61 | Redilatationen nach 4 und 60 Monaten |
| 15 | 1 | Keine | 7 | Kein Rezidiv |
| 16 | 1 | Keine | 17 | Kein Rezidiv |
| 17 | 1 | Keine | 61 | Kein Rezidiv |
| 18 | 1 | Keine | 41 | Kein Rezidiv |
| 19 | 1 | Keine | 65 | OP nach 64 Monaten |
| 20 | 1 | Keine | 93 | Redilatationen nach 47, 64 und 76 Monaten |
| 21 | 1 | Keine | 44 | Redilatationen nach 2 und 44 Monaten |
| 22 | 1 | Keine | 9 | Kein Rezidiv |
| 23 | 1 | Keine | 30 | Kein Rezidiv |
| 24 | 1 | Keine | 68 | OP nach 9 Monaten |
| 25 | 1 | Perforation | 60 | OP nach 0 Monaten (Perforation) |
| 26 | 1 | Keine | 69 | Kein Rezidiv |
| 27 | 1 | Keine | 61 | Redilatation nach 43 Monaten, OP nach 59 Monaten |
| 28 | 1 | keine | 93 | Redilatation nach 6 und OP nach 9 Monaten, Redilatationen in einem anderen Krankenhaus nach 56, 57, 61 und 67 Monaten und OP nach 72 Monaten |
| 29 | 1 | Keine | 45 | Redilatation nach 2,5,15 und 38; OP nach 40 Monaten |
| 30 | 1 | Keine | 90 | OP nach 19 Monaten |
| 31 | 1 | Keine | 64 | Redilatation nach 61 Monaten |
| 32 | 1 | Keine | 55 | OP nach 3 Monaten |
| 33 | 1 | Keine | 88 | Redilatation nach 84 Monaten |
| 34 | 1 | Keine | 26 | Kein Rezidiv |
| 35 | 1 | Keine | 102 | OP nach 90 Monaten |
| 36 | 1 | Keine | 104 | Re-dilatation nach 18,32,45 Monaten |
| 37 | 1 | Keine | 28 | Kein Rezidiv |

| | | | | |
|----|---|-------------|----|--|
| 38 | 1 | Keine | 18 | Kein Rezidiv |
| 39 | 1 | Keine | 13 | Kein Rezidiv |
| 40 | 1 | Keine | 39 | Redilatation nach 18 Monaten, OP nach 21 Monaten |
| 41 | 2 | Keine | 54 | OP nach 9 Monaten |
| 42 | 1 | Keine | 79 | Redilatation nach 4, 16 und 16 Monaten, OP nach 18 Monaten |
| 43 | 1 | Keine | 46 | Kein Rezidiv |
| 44 | 6 | Keine | 5 | Kein Rezidiv |
| 45 | 1 | Perforation | 63 | Redilatation nach 1,2,14,31,37,46,53,56 und 60 Monaten |
| 46 | 2 | keine | 55 | Kein Rezidiv |

Tabelle 18 - Patienten-Kohorte

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1 - Montreal-Klassifikation..... | 1 |
| Tabelle 2 - Stenosen-Klassifizierung aus Paine und Shen et al. 2013 (eigene Übersetzung) | 11 |
| Tabelle 3 - Ballondurchmesser | 27 |
| Tabelle 4 - Ballondurchmesser (der jeweils ersten Dilatation) in Bezug zur Stenosen-lokalisation | 28 |
| Tabelle 5 - Stenosenlokalisation..... | 29 |
| Tabelle 6 - Stenosenlokalisation bei Patienten mit multiplen Stenosen | 29 |
| Tabelle 7 - Stenosenlängen der technisch nicht erfolgreichen Dilatationen | 31 |
| Tabelle 8 - Operationen bei technisch erfolgreichen / nicht erfolgreichen Dilatationen | 31 |
| Tabelle 9 - Operationsindikationen laut OP-Bericht / Arztbrief | 34 |
| Tabelle 10 - aktive / chronische Entzündung und Operationshäufigkeit | 35 |
| Tabelle 11 - akute Entzündung - Operationshäufigkeit | 35 |
| Tabelle 12 - Entzündungsaktivität endoskopisch und nach Biopsiebefund..... | 36 |
| Tabelle 13 - Kreuztabelle - medikamentöse Therapie und Operationen | 37 |
| Tabelle 14 - Nikotinkonsum und Operationshäufigkeit-jeweilige Patientenzahl..... | 38 |
| Tabelle 15 - Stenosenlokalisationen (anteilige Patientenzahl mit multiplen Stenosen ist in Klammern angefügt) | 41 |
| Tabelle 16 - Stenosenlokalisationen bei Patienten mit multiplen Stenosen..... | 41 |
| Tabelle 17 - Anteilig operierte Frauen / Männer | 42 |
| Tabelle 18 - Patienten-Kohorte..... | 69 |

Bilderverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 2-1 Stenose..... | 18 |
| Abbildung 2-2 Insufflation des Ballons | 19 |
| Abbildung 2-3 Blick durch den | 19 |
| Abbildung 2-4 Geweitete Stenose mit erwartetem Schleimhauteinriss nach Dilatation | 19 |
| Abbildung 3-1 Medikamenteneinnahme - nur das jeweils „stärkste“ Medikament in o.g. Reihenfolge wurde berücksichtigt | 26 |
| Abbildung 3-2 Flussdiagramm - Langzeitverlauf nach erster endoskopischer Dilatation | 33 |
| Abbildung 3-3 Reinterventionshäufigkeiten | 33 |
| Abbildung 3-4 Medikamenteneinnahme bei im Verlauf operierten vs. nicht operierten Patienten..... | 37 |
| Abbildung 3-5 Anteilig operierte Patienten mit Anastomosen vs. de novo Stenosen.... | 38 |
| Abbildung 3-6 Operationshäufigkeit der Patienten mit nur einer Stenose (n=35)- Anastomosen-stenosen vs. de-novo Stenosen..... | 39 |
| Abbildung 3-7 Operationshäufigkeit bei Patienten mit Stenosenlängen größer oder kleiner/gleich 4cm | 40 |
| Abbildung 3-8 Boxplot Diagramm: Zeitpunkte der Erstdiagnose bis zur ersten Dilatation für Patienten mit/ohne nachfolgende Operation (Boxplot mit Median, 25%- und 75%-Perzentile, Minima und Maxima)..... | 43 |
| Abbildung 3-9 Boxplot Diagramm: Mediane (50%-Perzentil) der CRP Werte der Patienten mit und ohne nachfolgende Operation. (Box wird durch 25%-Perzentil und 75%Perzentil begrenzt, Kreise markieren Ausreißer, Sterne markieren Extremwerte)..... | 44 |
| Abbildung 3-10 Operationshäufigkeit bei Patienten mit/ohne Thrombozytose..... | 45 |
| Abbildung 3-11 Boxplot Diagramm-Thrombozyten-Werteverteilung bei Patienten mit/ohne nachfolgende Operation (50% Perzentile und Box Begrenzung durch 25% und 75% Perzentil, Kreise markieren Ausreißer) | 45 |
| Abbildung 3-12 Kaplan-Meier- Kurve mit Endpunkt Operation | 46 |
| Abbildung 3-13 Kaplan- Meier-Kurve – mit Endpunkt Re-intervention | 47 |
| Abbildung 3-14 Patientenzufriedenheit | 48 |

Literaturverzeichnis

1. Bokemeyer, B., *CED-Behandlung in Deutschland*. Gastroenterologe, 2007. **2**: p. 447-455.
2. Silverberg, M.S., et al., *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology*. Can J Gastroenterol., 2005. **19**(Suppl A): p. 5A-36A.
3. Louis, E., et al., *Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease*. Gut., 2001. **49**(6): p. 777-82.
4. Thia, K.T., et al., *Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort*. Gastroenterology., 2010. **139**(4): p. 1147-55. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.070. Epub 2010 Jul 14.
5. Cosnes, J., et al., *Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis., 2002. **8**(4): p. 244-50.
6. Solberg, I.C., et al., *Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study*. Clin Gastroenterol Hepatol., 2007. **5**(12): p. 1430-8.
7. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004)*. Am J Gastroenterol., 2012. **107**(11): p. 1693-701. doi: 10.1038/ajg.2012.298. Epub 2012 Sep 4.
8. Wibmer, A.G., et al., *Comparison of strictureplasty and endoscopic balloon dilatation for stricturing Crohn's disease--review of the literature*. Int J Colorectal Dis, 2010. **25**(10): p. 1149-57.
9. Hoffmann, J.C. and F. Autschbach, *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen : Handbuch für Klinik und Praxis; 94 Tabellen. 2., überarb. u. erw. Aufl.* ed. 2009, Stuttgart [u.a.]: Thieme. 394.
10. Ott, C., et al., *The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study*. Eur J Gastroenterol Hepatol., 2008. **20**(9): p. 917-23. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f97b33.
11. Baumgart, D.C., *The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis*. Dtsch Arztebl Int., 2009. **106**(8): p. 123-33. doi: 10.3238/arztebl.2009.0123. Epub 2009 Feb 20.
12. Hein, R., et al., *Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort*. Scand J Gastroenterol., 2014. **49**(11): p. 1325-35. doi: 10.3109/00365521.2014.962605. Epub 2014 Sep 26.
13. Shivananda, S., et al., *Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD)*. Gut., 1996. **39**(5): p. 690-7.
14. Zhang, Y.Z. and Y.Y. Li, *Inflammatory bowel disease: Pathogenesis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(1): p. 91-99.
15. Jostins, L., et al., *Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease*. Nature, 2012. **491**(7422): p. 119-24.
16. Mayer, L., *Evolving paradigms in the pathogenesis of IBD*. J Gastroenterol, 2010. **45**(1): p. 9-16. doi: 10.1007/s00535-009-0138-3. Epub 2009 Dec 4.
17. Spehlmann, M.E., et al., *Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study*. Inflamm Bowel Dis., 2008. **14**(7): p. 968-76. doi: 10.1002/ibd.20380.

18. Halme, L., et al., *Family and twin studies in inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol., 2006. **12**(23): p. 3668-72.
19. Orholm, M., et al., *Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study*. Scand J Gastroenterol., 2000. **35**(10): p. 1075-81.
20. Thompson, N.P., et al., *Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study*. BMJ., 1996. **312**(7023): p. 95-6.
21. Zhang, J.X., et al., *Associations between PTPN2 polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis*. Inflamm Res., 2014. **63**(1): p. 71-9. doi: 10.1007/s00011-013-0673-5. Epub 2013 Oct 15.
22. Scharl, M., et al., *Protection of epithelial barrier function by the Crohn's disease associated gene protein tyrosine phosphatase n2*. Gastroenterology., 2009. **137**(6): p. 2030-2040.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.078. Epub 2009 Oct 8.
23. Mowat, A.M., *Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens*. Nat Rev Immunol., 2003. **3**(4): p. 331-41.
24. Maul, J. and R. Duchmann, *Can loss of immune tolerance cause IBD?* Inflamm Bowel Dis., 2008. **14**(Suppl 2): p. S115-6. doi: 10.1002/ibd.20679.
25. Brimnes, J., et al., *Defects in CD8+ regulatory T cells in the lamina propria of patients with inflammatory bowel disease*. J Immunol., 2005. **174**(9): p. 5814-22.
26. Marlow, G.J., D. van Gent, and L.R. Ferguson, *Why interleukin-10 supplementation does not work in Crohn's disease patients*. World J Gastroenterol., 2013. **19**(25): p. 3931-41. doi: 10.3748/wjg.v19.i25.3931.
27. Spalinger, M.R., G. Rogler, and M. Scharl, *Crohn's disease: loss of tolerance or a disorder of autophagy?* Dig Dis, 2014. **32**(4): p. 370-7. doi: 10.1159/000358140. Epub 2014 Jun 23.
28. Strober, W., I. Fuss, and P. Mannon, *The fundamental basis of inflammatory bowel disease*. J Clin Invest., 2007. **117**(3): p. 514-21.
29. Ek, W.E., M. D'Amato, and J. Halfvarson, *The history of genetics in inflammatory bowel disease*. Ann Gastroenterol, 2014. **27**(4): p. 294-303.
30. Strober, W., et al., *Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2*. Nat Rev Immunol., 2006. **6**(1): p. 9-20.
31. Strober, W., et al., *Cellular and molecular mechanisms underlying NOD2 risk-associated polymorphisms in Crohn's disease*. Immunol Rev., 2014. **260**(1): p. 249-60. doi: 10.1111/imr.12193.
32. Sabbah, A., et al., *Activation of innate immune antiviral responses by Nod2*. Nat Immunol, 2009. **10**(10): p. 1073-80.
33. Wehkamp, J., et al., *Barrier dysfunction due to distinct defensin deficiencies in small intestinal and colonic Crohn's disease*. Mucosal Immunol, 2008. **1 Suppl 1**: p. S67-74.
34. Cadwell, K., et al., *A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells*. Nature., 2008. **456**(7219): p. 259-63. doi: 10.1038/nature07416. Epub 2008 Oct 5.
35. Simms, L.A., et al., *Reduced alpha-defensin expression is associated with inflammation and not NOD2 mutation status in ileal Crohn's disease*. Gut., 2008. **57**(7): p. 903-10. doi: 10.1136/gut.2007.142588. Epub 2008 Feb 27.
36. Parkes, M., et al., *Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility*. Nat Genet, 2007. **39**(7): p. 830-2.
37. Hampe, J., et al., *A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1*. Nat Genet., 2007. **39**(2): p. 207-11. Epub 2006 Dec 31.
38. Zhong, Y., A. Kinio, and M. Saleh, *Functions of NOD-Like Receptors in Human Diseases*. Front Immunol., 2013. **4**:333.(doi): p. 10.3389/fimmu.2013.00333.

39. Travassos, L.H., et al., *Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry*. Nat Immunol., 2010. **11**(1): p. 55-62. doi: 10.1038/ni.1823. Epub 2009 Nov 8.
40. Symons, A., A.L. Budelsky, and J.E. Towne, *Are Th17 cells in the gut pathogenic or protective?* Mucosal Immunol., 2012. **5**(1): p. 4-6. doi: 10.1038/mi.2011.51. Epub 2011 Nov 9.
41. Tremelling, M., et al., *IL23R variation determines susceptibility but not disease phenotype in inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2007. **132**(5): p. 1657-64.
42. Cummings, J.R., et al., *Contribution of the novel inflammatory bowel disease gene IL23R to disease susceptibility and phenotype*. Inflamm Bowel Dis, 2007. **13**(9): p. 1063-8.
43. Ananthakrishnan, A.N., *Environmental risk factors for inflammatory bowel disease*. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2013. **9**(6): p. 367-74.
44. Duerr, R.H., et al., *A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene*. Science., 2006. **314**(5804): p. 1461-3. Epub 2006 Oct 26.
45. Parronchi, P., et al., *Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease*. Am J Pathol., 1997. **150**(3): p. 823-32.
46. Ghosh, S., et al., *Natalizumab for active Crohn's disease*. N Engl J Med., 2003. **348**(1): p. 24-32.
47. Frank, D.N., et al., *Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases*. Inflamm Bowel Dis., 2011. **17**(1): p. 179-84. doi: 10.1002/ibd.21339. Epub 2010 Sep 13.
48. Sokol, H., et al., *Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients*. Proc Natl Acad Sci U S A., 2008. **105**(43): p. 16731-6. doi: 10.1073/pnas.0804812105. Epub 2008 Oct 20.
49. Van Assche, G., et al., *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis*. J Crohns Colitis., 2010. **4**(1): p. 7-27. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.003. Epub 2010 Jan 15.
50. Gasche, C., et al., *A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998*. Inflamm Bowel Dis., 2000. **6**(1): p. 8-15.
51. Sandborn, W.J., et al., *A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease*. Gastroenterology., 2002. **122**(2): p. 512-30.
52. Henderson, P., N.H. Anderson, and D.C. Wilson, *The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol., 2014. **109**(5): p. 637-45. doi: 10.1038/ajg.2013.131. Epub 2013 May 14.
53. Stallmach, A., M. Burger, and M. Weber, *[Diagnostic options : Indications and validity]*. Internist (Berl). 2014. **55**(8): p. 898-905. doi: 10.1007/s00108-013-3441-2.
54. Annese, V., et al., *European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis., 2013. **7**(12): p. 982-1018. doi: 10.1016/j.crohns.2013.09.016. Epub 2013 Nov 1.
55. Feagan, B.G., *5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data, and a new conclusion*. Clin Gastroenterol Hepatol., 2004. **2**(5): p. 376-8.
56. Tromm, A., et al., *Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease*. Gastroenterology., 2011. **140**(2): p. 425-434.e1; quiz e13-4. doi: 10.1053/j.gastro.2010.11.004. Epub 2010 Nov 9.

57. Herrlinger, K., K. Fellermann, and E.F. Stange, [*Therapy of chronic inflammatory bowel diseases : Standards, controversies and perspectives*]. Internist (Berl). 2014. **55**(8): p. 906-17. doi: 10.1007/s00108-013-3442-1.
58. Dignass, A., et al., *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management*. J Crohns Colitis., 2010. **4**(1): p. 28-62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002. Epub 2010 Jan 15.
59. Benchimol, E.I., et al., *Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev., 2008(2): p. CD006792. doi: 10.1002/14651858.CD006792.pub2.
60. Lange, K. and A. Stallmach, [*Crohn's disease - initial diagnosis and course*]. Dtsch Med Wochenschr., 2014. **139**(14): p. 714-7. doi: 10.1055/s-0034-1369842. Epub 2014 Mar 11.
61. Amiot, A. and L. Peyrin-Biroulet, *Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases*. Therap Adv Gastroenterol., 2015. **8**(2): p. 66-82. doi: 10.1177/1756283X14558193.
62. Sands, B.E., *New Drugs on the Horizon for IBD*. Dig Dis, 2014. **32**(Suppl 1): p. 74-81. doi: 10.1159/000367832. Epub 2014 Dec 17.
63. Pedersen, J., et al., *Inflammatory pathways of importance for management of inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol., 2014. **20**(1): p. 64-77. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.64.
64. Cosnes, J., et al., *Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study*. Gastroenterology., 2001. **120**(5): p. 1093-9.
65. Mahid, S.S., et al., *The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables*. Dig Dis Sci., 2007. **52**(11): p. 2897-903. Epub 2007 Mar 31.
66. Paine, E. and B. Shen, *Endoscopic therapy in inflammatory bowel diseases (with videos)*. Gastrointest Endosc, 2013. **78**(6): p. 819-35.
67. Latella, G., et al., *Can we prevent, reduce or reverse intestinal fibrosis in IBD?* Eur Rev Med Pharmacol Sci., 2013. **17**(10): p. 1283-304.
68. Rieder, F., et al., *Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review*. Gut, 2013. **62**(7): p. 1072-84.
69. Flier, S.N., et al., *Identification of epithelial to mesenchymal transition as a novel source of fibroblasts in intestinal fibrosis*. J Biol Chem., 2010. **285**(26): p. 20202-12. doi: 10.1074/jbc.M110.102012. Epub 2010 Apr 2.
70. Wells, R.G., *The role of matrix stiffness in regulating cell behavior*. Hepatology., 2008. **47**(4): p. 1394-400. doi: 10.1002/hep.22193.
71. Latella, G., et al., *Results of the 4th scientific workshop of the ECCO (I): pathophysiology of intestinal fibrosis in IBD*. J Crohns Colitis., 2014. **8**(10): p. 1147-65. doi: 10.1016/j.crohns.2014.03.008. Epub 2014 Apr 14.
72. Dias, C.C., et al., *Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis*. World J Gastroenterol., 2013. **19**(24): p. 3866-71. doi: 10.3748/wjg.v19.i24.3866.
73. Rieder, F., et al., *Predictors of fibrostenotic Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis., 2011. **17**(9): p. 2000-7. doi: 10.1002/ibd.21627. Epub 2011 Feb 9.
74. Stidham, R.W., et al., *Ultrasound elasticity imaging for detecting intestinal fibrosis and inflammation in rats and humans with Crohn's disease*. Gastroenterology., 2011. **141**(3): p. 819-826.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.027. Epub 2011 Jul 23.
75. Adler, J., et al., *Magnetization transfer helps detect intestinal fibrosis in an animal model of Crohn disease*. Radiology., 2011. **259**(1): p. 127-35. doi: 10.1148/radiol.10091648. Epub 2011 Jan 28.
76. Lenze, F., et al., *Detection and differentiation of inflammatory versus fibromatous Crohn's disease strictures: prospective comparison of 18F-FDG-PET/CT, MR-enteroclysis, and transabdominal ultrasound versus*

- endoscopic/histologic evaluation*. Inflamm Bowel Dis., 2012. **18**(12): p. 2252-60. doi: 10.1002/ibd.22930. Epub 2012 Feb 22.
77. Holtmann, M.H. and M.F. Neurath, *Anti-TNF strategies in stenosing and fistulizing Crohn's disease*. Int J Colorectal Dis., 2005. **20**(1): p. 1-8. Epub 2004 Sep 30.
78. Bettenworth, D. and F. Rieder, *Medical therapy of stricturing Crohn's disease: what the gut can learn from other organs - a systematic review*. Fibrogenesis Tissue Repair., 2014. **7**(1): p. 5. doi: 10.1186/1755-1536-7-5.
79. Rutgeerts, P., et al., *Predictability of the postoperative course of Crohn's disease*. Gastroenterology., 1990. **99**(4): p. 956-63.
80. Lewis, R.T. and D.J. Maron, *Efficacy and complications of surgery for Crohn's disease*. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2010. **6**(9): p. 587-96.
81. Ambe, R., L. Campbell, and B. Cagir, *A comprehensive review of strictureplasty techniques in Crohn's disease: types, indications, comparisons, and safety*. J Gastrointest Surg., 2012. **16**(1): p. 209-17. doi: 10.1007/s11605-011-1651-2. Epub 2011 Sep 10.
82. Yamamoto, T., V.W. Fazio, and P.P. Tekkis, *Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis*. Dis Colon Rectum., 2007. **50**(11): p. 1968-86.
83. Van Assche, G., S. Vermeire, and P. Rutgeerts, *Endoscopic therapy of strictures in Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis., 2007. **13**(3): p. 356-8; discussion 362-3.
84. Bachleitner-Hofmann, *Stenosen bei Morbus Crohn: Endoskopie vs. Chirurgie*. Journal fuer Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen, 2012. **10**(4): p. 14-7.
85. Brooker, J.C., et al., *Long-acting steroid injection after endoscopic dilation of anastomotic Crohn's strictures may improve the outcome: a retrospective case series*. Endoscopy., 2003. **35**(4): p. 333-7.
86. Hassan, C., et al., *Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther., 2007. **26**(11-12): p. 1457-64. Epub 2007 Sep 28.
87. Zwiener, I., M. Blettner, and G. Hommel, *Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications*. Dtsch Arztebl Int., 2011. **108**(10): p. 163-9. doi: 10.3238/arztebl.2010.0163. Epub 2011 Mar 11.
88. de'Angelis, N., et al., *Short- and long-term efficacy of endoscopic balloon dilation in Crohn's disease strictures*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(17): p. 2660-7.
89. Thienpont, C., et al., *Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy*. Gut., 2010. **59**(3): p. 320-4. doi: 10.1136/gut.2009.180182. Epub 2009 Oct 19.
90. Dear, K.L. and J.O. Hunter, *Colonoscopic hydrostatic balloon dilatation of Crohn's strictures*. J Clin Gastroenterol, 2001. **33**(4): p. 315-8.
91. Stienecker, K., et al., *Long-term results of endoscopic balloon dilatation of lower gastrointestinal tract strictures in Crohn's disease: a prospective study*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(21): p. 2623-7.
92. Bhalme, M., et al., *Endoscopic balloon dilatation of Crohn's disease strictures: results from a large United kingdom series*. Inflamm Bowel Dis, 2014. **20**(2): p. 265-70.
93. Tichansky, D., et al., *Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis*. Dis Colon Rectum., 2000. **43**(7): p. 911-9.
94. Couckuyt, H., et al., *Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective longterm analysis*. Gut, 1995. **36**(4): p. 577-80.
95. Scimeca, D., et al., *Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic intestinal Crohn's disease strictures*. Dig Liver Dis., 2011. **43**(2): p. 121-5. doi: 10.1016/j.dld.2010.05.001. Epub 2010 Jun 18.

96. Sabate, J.M., et al., *Hydrostatic balloon dilatation of Crohn's strictures*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. **18**(4): p. 409-13.
97. Thomas-Gibson, S., et al., *Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes*. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 2003. **15**(5): p. 485-8.
98. Froslic, K.F., et al., *Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort*. *Gastroenterology.*, 2007. **133**(2): p. 412-22. Epub 2007 Jun 2.
99. Walsh, A., R. Palmer, and S. Travis, *Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity*. *Gastrointest Endosc Clin N Am.*, 2014. **24**(3): p. 367-78. doi: 10.1016/j.giec.2014.03.005. Epub 2014 May 6.
100. Hagel, A.F., et al., *Outcome and complications of endoscopic balloon dilatations in various types of ileocaecal and colonic stenosis in patients with Crohn's disease*. *Surg Endosc.*, 2014. **28**(10): p. 2966-72. doi: 10.1007/s00464-014-3559-x. Epub 2014 May 23.
101. Hoffmann, J.C., et al., *Through the endoscope balloon dilation of ileocolonic strictures: prognostic factors, complications, and effectiveness*. *Int J Colorectal Dis*, 2008. **23**(7): p. 689-96.
102. Daperno, M., et al., *Results of the 2nd part Scientific Workshop of the ECCO. II: Measures and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in inflammatory bowel disease*. *J Crohns Colitis.*, 2011. **5**(5): p. 484-98. doi: 10.1016/j.crohns.2011.07.003. Epub 2011 Aug 11.
103. Krauss, E., et al., *Long term follow up of through-the-scope balloon dilation as compared to strictureplasty and bowel resection of intestinal strictures in crohn's disease*. *Int J Clin Exp Pathol.*, 2014. **7**(11): p. 7419-31. eCollection 2014.
104. Atreja, A., et al., *Safety and efficacy of endoscopic dilation for primary and anastomotic Crohn's disease strictures*. *J Crohns Colitis.*, 2014. **8**(5): p. 392-400. doi: 10.1016/j.crohns.2013.10.001. Epub 2013 Nov 1.
105. Honzawa, Y., et al., *Prior use of immunomodulatory drugs improves the clinical outcome of endoscopic balloon dilation for intestinal stricture in patients with Crohn's disease*. *Dig Endosc.*, 2013. **25**(5): p. 535-43. doi: 10.1111/den.12029. Epub 2013 Jan 29.
106. Ferlitsch, A., et al., *Safety and efficacy of endoscopic balloon dilation for treatment of Crohn's disease strictures*. *Endoscopy.*, 2006. **38**(5): p. 483-7.
107. Lakatos, P.L., T. Szamosi, and L. Lakatos, *Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly?* *World J Gastroenterol.*, 2007. **13**(46): p. 6134-9.
108. Reese, G.E., et al., *The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies*. *Int J Colorectal Dis.*, 2008. **23**(12): p. 1213-21. doi: 10.1007/s00384-008-0542-9. Epub 2008 Sep 2.
109. Gustavsson, A., et al., *Smoking is a risk factor for recurrence of intestinal stricture after endoscopic dilation in Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2013. **37**(4): p. 430-7. doi: 10.1111/apt.12176. Epub 2012 Dec 3.
110. Morini, S., et al., *Long-term outcome of endoscopic pneumatic dilatation in Crohn's disease*. *Dig Liver Dis.*, 2003. **35**(12): p. 893-7.
111. Endo, K., et al., *Short and long-term outcomes of endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures*. *World J Gastroenterol*, 2013. **19**(1): p. 86-91.
112. Mueller, T., et al., *The response of Crohn's strictures to endoscopic balloon dilation*. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2010. **31**(6): p. 634-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04225.x. Epub 2009 Dec 25.
113. Herzog, D., et al., *Gender differences in paediatric patients of the swiss inflammatory bowel disease cohort study*. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.*, 2014. **17**(3): p. 147-54. doi: 10.5223/pghn.2014.17.3.147. Epub 2014 Sep 30.

114. Freeman, H.J., *Application of the Montreal classification for Crohn's disease to a single clinician database of 1015 patients*. Can J Gastroenterol., 2007. **21**(6): p. 363-6.
115. Magro, F., P. Sousa, and P. Ministro, *C-reactive protein in Crohn's disease: how informative is it?* Expert Rev Gastroenterol Hepatol., 2014. **8**(4): p. 393-408. doi: 10.1586/17474124.2014.893821. Epub 2014 Mar 17.
116. Denis, M.A., et al., *Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level*. Inflamm Bowel Dis., 2007. **13**(9): p. 1100-5.
117. Morowitz, D.A., L.W. Allen, and J.B. Kirsner, *Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease*. Ann Intern Med., 1968. **68**(5): p. 1013-21.
118. Harries, A.D., et al., *Platelet count: a simple measure of activity in Crohn's disease*. Br Med J (Clin Res Ed). 1983. **286**(6376): p. 1476.
119. Blomberg, B., *Endoscopic balloon-dilatation of strictures due to inflammatory bowel disease*. Bildgebung, 1992. **59 Suppl 1**: p. 12.
120. Singh, V.V., P. Draganov, and J. Valentine, *Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic upper and lower gastrointestinal Crohn's disease strictures*. J Clin Gastroenterol., 2005. **39**(4): p. 284-90.
121. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology., 2011. **140**(6): p. 1785-94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
122. Rueda Guzman A., N.A., Malek N.P., Goetz M. *P493. Endoscopic balloon dilatation in patients with Crohn's disease (CD): Long-term outcome and patient satisfaction*. 2014; Available from: <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstract-s/abstracts-2014/item/p493-endoscopic-balloon-dilatation-in-patients-with-crohn-s-disease-cd-long-term-outcome-and-patient-satisfaction.html>.
123. Anna Rueda Guzman, J.W., Andreas Kirschniak, Aline Naumann, Nisar P. Malek, Martin Goetz, *Endoscopic balloon dilatation of Crohn's-associated intestinal strictures: High patient satisfaction and long-term efficacy*. United European gastroenterology journal, 2016. **0**(0): p. 1-6.

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Götz für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit bedanken.

Außerdem gilt mein Dank Frau Naumann des Instituts für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Bei Frau Marion Schwarzenauer möchte ich mich für das Korrekturlesen bedanken.

Mein Dank gilt auch meinem Ehemann für das Kinder- und Haushaltsmanagement während der vielen „Papa-Tage“.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Interdisziplinären Endoskopie, Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. M. Götz durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Götz (Leiter der interdisziplinären Endoskopie).

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Beratung durch das Institut für Biometrie (Frau Naumann), durch mich.

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet habe.

Datum, Ort

Unterschrift

Vorläufige Ergebnisse dieser Arbeit wurden als Poster-Präsentation beim European Crohn`s and Colitis Organisation Congress in Kopenhagen im Februar 2014 ausgestellt [122], eine Zusammenfassung der Ergebnisse wurde im United European Journal of Gastroenterology veröffentlicht [123].