

Aus der Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
Vorstand: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

**Kommt den anti-neutrophilen-cytoplasmatischen Antikörpern und den
anti-Saccharomyces-cerevisiae Antikörpern eine Bedeutung in der Diagnostik
chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zu?**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sabine Pietzsch

aus München

2003

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H. K. Harms
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. F. Frank Prof. Dr. M. Gross
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Fr. Dr. med. R. M. Bertele-Harms
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter
Tag der Mündlichen Prüfung:	13.11.2003

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2	CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN	3
2.1	Epidemiologie.....	3
2.2	Ätiologie.....	3
2.3	Pathologie.....	7
2.3.1	Morbus Crohn.....	7
2.3.2	Colitis ulcerosa.....	7
2.4	Klinik	8
2.4.1	Morbus Crohn.....	8
2.4.2	Colitis ulcerosa.....	8
2.4.3	Extraintestinale Manifestationen	8
2.5	Diagnostik	10
2.5.1	Labortests.....	10
2.5.2	Endoskopie	10
2.5.2.1	Endoskopische Befunde	11
2.5.3	Radiologie.....	11
2.6	Therapie.....	12
2.6.1	Ernährungstherapie	12
2.6.2	Medikamentöse Therapie	12
2.7	Prognose.....	13
3	METHODIK	15
3.1	ANCA (anti-neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper)	15
3.2	ANCA-Test.....	16
3.2.1	Testdurchführung	16
3.2.1.1	Interpretation der Fluoreszenzmuster.....	18

3.3	Saccharomyces cerevisiae	20
3.4	ASCA-Test	21
3.4.1	Testdurchführung	21
3.4.1.1	Testprinzip	23
3.4.1.2	Testinterpretation	23
3.5	PCDAI.....	25
3.6	Statistische Auswertung	26
4	PATIENTEN	27
5	ERGEBNISSE	30
5.1	ANCA-Test.....	30
5.1.1	Vorkommen von ANCA beim Morbus Crohn	30
5.1.1.1	Zusammenhang zwischen Auftreten von ANCA und intestinalem Befallsmuster.....	31
5.1.1.2	Zusammenhang zwischen Vorkommen von ANCA und vorausgegangener Darmresektion.....	31
5.1.1.3	Zusammenhang zwischen Vorkommen von ANCA bzw. deren Titer und der Erkrankungsdauer bzw. dem Erkrankungsalter	32
5.1.1.4	Zusammenhang zwischen PCDAI und ANCA-Titer.....	33
5.1.2	Vorkommen von ANCA bei Colitis ulcerosa.....	34
5.1.2.1	Zusammenhang zwischen Vorkommen von ANCA und intestinalem Befallsmuster	35
5.1.2.2	Zusammenhang zwischen Vorkommen von ANCA bzw. deren Titer und Erkrankungsdauer und Erkrankungsalter	35
5.1.2.3	Zusammenhang zwischen ANCA-Titer und Schwere der Erkrankung.	36
5.1.3	Zusammenfassung ANCA-Test.....	37
5.2	ASCA-Test	39
5.2.1	Test auf IgA Antikörper gegen Saccharomyces cerevisiae	39
5.2.2	Test auf IgG-Antikörper gegen Saccharomyces cerevisiae.....	41
5.2.3	Sowohl IgG- als auch IgA-Antikörper gegen Saccharomyces cerevisiae positiv ..	43
5.2.4	IgG und/oder IgA gegen Saccharomyces cerevisiae positiv	44

5.2.5	Zusammenhang zwischen Vorkommen von ASCA und dem intestinale Befallsmuster bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa	45
5.2.6	Zusammenhang zwischen Auftreten von ASCA und vorausgegangener Darmresektion.....	46
5.2.7	Zusammenhang zwischen Vorkommen von ASCA und Erkrankungsalter bzw. -dauer.....	46
5.2.8	Zusammenhang zwischen ASCA-Titer und Höhe des Pediatric Crohns` disease activity index (PCDAI)	46
5.3	Zusammenfassung der ANCA- und ASCA-Tests	47
6	DISKUSSION	49
6.1	ANCA Test.....	50
6.1.1	Zusammenhang zwischen Vorkommen von ANCA bzw. deren Titer und klinischen Parametern der Patienten	52
6.2	ASCA-Test	55
6.2.1	Zusammenhang zwischen Präsenz von ASCA und klinischen Faktoren der Patienten	56
6.3	Zusammenfassung des ANCA- und des ASCA-Tests.....	59
6.4	Schlussfolgerungen.....	61
7	ZUSAMMENFASSUNG	62
8	VERZEICHNIS VON TABELLEN UND ABBILDUNGEN	63
9	LITERATURVERZEICHNIS	66
	DANKSAGUNG	76
	LEBENS LAUF	77

1 Einleitung und Fragestellung

Zu den unspezifischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) rechnet man den Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU). Beide Krankheiten zeichnen sich durch einen phasenhaften Verlauf mit unvorhersehbarem Wechsel von Krankheitsexazerbation und Remission aus.

Die Diagnose, vor allem aber die Differentialdiagnose dieser sich manchmal sehr ähnlich präsentierenden Erkrankungen wird aufgrund radiologischer, endoskopischer und histologischer Untersuchungen zu sichern versucht. Oftmals lassen sich die erhobenen Befunde jedoch nicht eindeutig einem Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa zuordnen, was zur Einführung der Begriffe „indeterminate Colitis“ und „probable Crohn's disease“ geführt hat. In einer schwedischen Studie, die mehr als die Hälfte der Kinder in Schweden erfasst, werden die Zahlen für indeterminate Colitis mit 9,2%, und die für probable Crohn's disease sogar mit 22,1% angegeben. Dies zeigt, dass 31,3% der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nicht genau zugeordnet werden können (46). Manche bezweifeln sogar noch ob es sich bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wirklich um zwei verschiedene Erkrankungen mit ähnlichen Krankheitserscheinungen oder um zwei verschiedene Manifestationen ein und der selben Erkrankung handelt (35).

35% der Patienten mit CED haben extraintestinale Symptome, die bei Beginn der Erkrankung im Vordergrund stehen und den Arzt bei der Suche nach der Ursache fehlleiten können.

All dies hat zur Folge, dass bis zur endgültigen Diagnose eines Morbus Crohn im Schnitt 2 Jahre vergehen, eine Zeit, in der man durch gezielte Behandlung schon Erfolge verbuchen könnte (60). Spray et al. (84) berichten sogar über einige Kinder mit einer siebenjährigen Krankheitsgeschichte bevor endlich die Diagnose Morbus Crohn gestellt wurde.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa werden in der Regel verschieden behandelt. Eine Verwechslung der Krankheiten kann unangenehme Folgen haben. So mag eine gelegentlich bei Colitis ulcerosa durchgeführte und berechtigte Ileostomie eine ungünstige Maßnahme sein, wenn anstelle einer Colitis ulcerosa eine Crohn Colitis zugrunde liegt. (15, 40).

Es besteht daher ein Interesse an zusätzlichen diagnostischen Methoden, die den Diagnosezeitpunkt vorverlegen und besser zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unterscheiden helfen.

Um die Diagnosestellung und Differentialdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu erleichtern, wurden zwei serologische Tests angeboten. Einer weist

anti-Saccharomyces-cerevisiae Antikörper (ASCA), der andere anti-neutrophile-cytoplasmatische Antikörper (ANCA) nach.

Ziel dieser Studie war es, die beiden Tests hinsichtlich ihres Nutzens für die Diagnosestellung zu untersuchen.

2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Unter dem Begriff der unspezifischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden der Morbus Crohn (MC), benannt nach seinem Erstbeschreiber Burrill B. Crohn, die Colitis ulcerosa (CU) und nicht klassifizierbare Formen zusammengefasst (13).

2.1 Epidemiologie

Die Inzidenzraten der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zeigen sowohl regionale als auch ethnische Unterschiede: bei Schwarzen, Arabern, israelischen Juden, Franzosen, Italienern und Spaniern kommen die beiden Krankheiten seltener vor. Juden, die in Europa oder Nordamerika leben sowie die Bevölkerung der restlichen westlichen industrialisierten Welt erkranken häufiger an Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Allerdings sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede festzustellen (36, 39, 44, 48). Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen können in allen Altersstufen auftreten, es hat sich jedoch herausgestellt, dass die Inzidenzrate einen Höhepunkt um das 20. Lebensjahr und einen weiteren um das 60. Lebensjahr aufweist (39).

Wie eine Studie unter schottischen Kindern zeigt, hat die Inzidenzrate des Morbus Crohn in den vergangenen Jahren um das 3-fache zugenommen, die der Colitis ulcerosa hingegen leicht abgenommen. Es wurde dabei ein Zeitraum von 15 Jahren zwischen 1968 und 1983 beobachtet, in diesem Intervall ist die Inzidenz des Morbus Crohn von 6,6/1 000 000 Kinder auf 22,9/1 000 000 gestiegen, während die Inzidenz der Colitis ulcerosa von 19,1/1 000 000 auf 15,6/1 000 000 zurückgegangen ist (4). In Schweden hingegen ist die Inzidenz des Morbus Crohn bei Kindern in den vergangenen 10 Jahren gleich geblieben (46).

Morbus Crohn wurde in Verbindung mit einem Ulrich-Turner-Syndrom, dem Hermansky-Pudlak Syndrom und der Glykogenspeicherkrankheit Ib beobachtet (35).

2.2 Ätiologie

Die Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist noch weitestgehend unbekannt, folgende beeinflussende Faktoren werden diskutiert:

- genetische Komponente,
- Umwelteinflüsse,
- infektiöse Ursachen,
- psychische Faktoren,

➤ Störungen des intestinalen Immunsystems

Für eine genetische Komponente des Morbus Crohn sprechen Ergebnisse aus der Zwillingsforschung. Es zeigte sich, dass 44% der eineiigen Zwillinge für die Erkrankung Morbus Crohn konkordant waren und 6% für Colitis ulcerosa, bei den Zweieiigen waren 4% für Morbus Crohn und keines für Colitis ulcerosa konkordant. Aufgrund der Tatsache, dass es keine gemischten Zwillingspärchen gab und dass die Konkordanzrate zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sehr unterschiedlich war, muss den beiden Erkrankungen eine unterschiedliche genetische Basis zu Grunde liegen (71). In der Verwandtschaft der Patienten lässt sich bei Morbus Crohn zu 35,2% ein ebenfalls Erkrankter finden, zu 46,6% handelt es sich dabei um einen Verwandten ersten Grades. Bei Colitis ulcerosa haben 29,4% der Patienten ein betroffenes Familienmitglied, 53,8% sind Angehörige ersten Grades (18). Zusätzlich wurde in den Familien der Erkrankten festgestellt, dass das Risiko für eine Crohn-Erkrankung für Geschwister 17 bis 35-fach erhöht ist. Für Eltern der Betroffenen liegt das Risiko sogar 35 bis 70-fach über dem der Normalbevölkerung (20). Patienten mit einer positiven Familienanamnese erkranken im Durchschnitt früher als Patienten mit negativer Familienanamnese (59). Man geht bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen von einem polygenetischen Erbgang aus. Der Ausbruch der beiden Erkrankungen erfolgt aber nur, wenn neben der genetischen Prädisposition zusätzlich Umweltfaktoren miteinwirken.

Es wird vermutet, dass gemeinsame Gene existieren, die für die Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen verantwortlich sind. Ob sich daraus eine Colitis ulcerosa oder ein Morbus Crohn entwickelt, wird von weiteren Genen bestimmt (1, 71). Derzeit gilt eine Mutation des NOD 2 (CARD 15) Gens auf Chromosom 16 als die wahrscheinlichste genetische Ursache für einen Morbus Crohn (27).

Da sich die Inzidenz bei Juden in verschiedenen geographischen Regionen unterscheidet (39) und die Inzidenz zunehmend ist (26), werden auch Umwelteinflüsse als mögliche Ursache diskutiert.

Neben den genetischen und umweltbedingten Faktoren sind auch infektiöse Ursachen der Erkrankungen in Betracht zu ziehen. Im Vordergrund steht dabei das Mycobakterium avium subsp. paratuberculosis (Mycobakterium paratuberculosis). Es wurde 1895 als Krankheitserreger der Johnes disease entdeckt. Johnes disease steht für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung der Wiederkäuer, die durch eine granulomatöse Entzündung charakterisiert ist. Es ist dabei denkbar, dass die Patienten den Erreger über die Nahrung (Fleisch, Milchprodukte) aufnehmen. Dass nicht alle, die den Erreger im Darm aufweisen, an Morbus Crohn erkranken, wäre nicht verwunderlich, da auch nur bei etwa 10% der mit

Mycobakterium tuberculosis Infizierten die Erkrankung ausbricht. In genetisch prädisponierten Patienten könnte der Erreger zu einer chronischen Infektion führen, die Persistenz des Erregers könnte für eine getriggerte abnorme Immunantwort verantwortlich gemacht werden, die dann zu Gewebeschädigung und schlussendlich zu der Erkrankung Morbus Crohn führt. Zudem gelang mittels Polymerase-Ketten-Reaktion der Nachweis, dass Mycobakterium paratuberculosis bei Morbus Crohn Patienten häufiger im Darmgewebe vorzufinden ist als bei Colitis ulcerosa- oder Kontrollpatienten (63%, 15,5%, 16%). Sowohl in der Milch infizierter Rinder als auch in der Milch stillender Morbus Crohn Patientinnen konnte Mycobakterium paratuberculosis gefunden werden (9, 33, 34, 16). Eine sichere Identifizierung als kausaler Krankheitserreger konnte jedoch bislang nicht erbracht werden (35, 36, 39, 52).

Zu den psychischen Faktoren lässt sich sagen, dass keine typische Persönlichkeitsstruktur der an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Erkrankten entdeckt werden konnte. Es wird jedoch beschrieben, dass Depressionen unter den Betroffenen häufiger anzutreffen sind als in der Normalbevölkerung. Dies stellt jedoch eher eine Folge der chronischen Erkrankung und der damit verbundenen Lebensbeeinträchtigung dar (6, 53).

Die meisten Anzeichen deuten auf eine Störung des intestinalen Immunsystems mit Dysregulation der Entzündungsreaktion hin (Abbildung 1). Der Darm befindet sich in ständiger immunologischer Stimulation durch mikrobiologische oder nahrungsbedingte Antigene. Die Lamina propria ist reich an immunkompetenten Zellen wie Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Normalerweise befindet sich der Darm fortlaufend in einer physiologischen Entzündungsreaktion, die selbstlimitierend abläuft. Bei genetisch prädisponierten Menschen, mit vorangegangenen Mucosachäden ist die Entzündungskaskade nicht selbstlimitierend und wird durch ständige Produktion von Entzündungsparametern aufrechterhalten, woraus Gewebsverletzungen resultieren (35, 36).

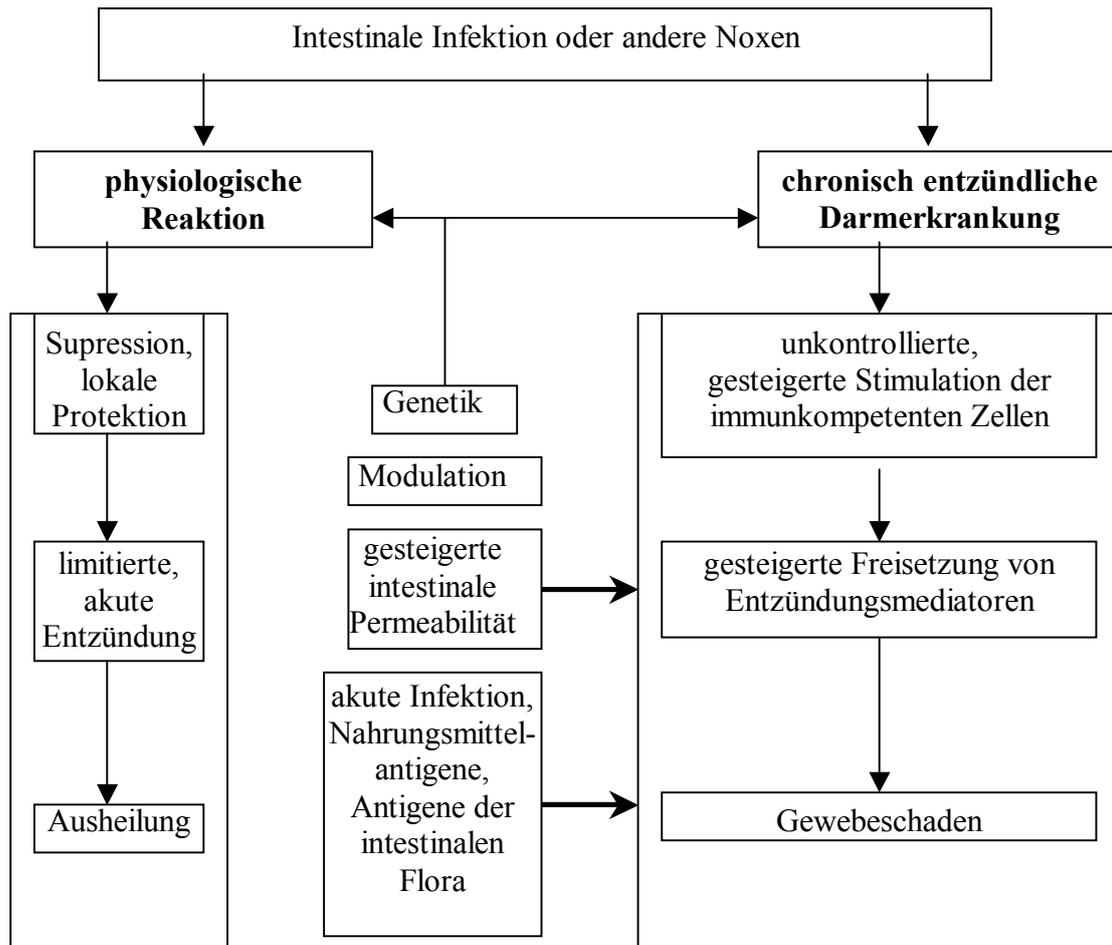


Abb. 1: Schema für die mögliche immunologische Ätiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

2.3 Pathologie

2.3.1 Morbus Crohn

Der Morbus Crohn ist durch einen segmentalen diskontinuierlichen Befall des gesamten Verdauungssystems charakterisiert, der vom Mund bis zum Anus auftreten kann. Zudem kann er alle Darmwandschichten betreffen, man spricht dann von einem transmuralen Befallsmuster.

Anfangs ist eine umschriebene lymphozytäre Schleimhautläsion erkennbar, die sich zu einer aphtösen Ulzeration ausweiten kann. Bei Fortschreiten der Erkrankung schmelzen einige dieser kleinen Ulzerationen zusammen und bilden ein breites Ulcus. Die Entzündung breitet sich in tiefere Wandschichten aus, Lymphozyten, Histiozyten und Plasmazellen infiltrieren. Die Entzündung kann zu ödematöser und lymphangiektatischer Verbreiterung der Submucosa mit zunehmender Fibrosierung führen. Mit der Zeit verdickt sich die Darmwand aufgrund der ödematösen Schwellung, der chronischen Entzündung und der fortschreitenden Fibrose. Dieser Prozess kann zu einer Obstruktion führen. Fisteln können sich ausbilden, wenn die transmurale Entzündung die Serosa durchbricht und in benachbarte Strukturen wie Darm, Blase, Vagina oder Peritoneum vordringt.

Eine Granulombildung, bestehend aus Epitheloid- und Langerhansschen Riesenzellen, ist nicht essentiell für Morbus Crohn, kann aber in 50% der Fälle beobachtet werden.

Bei 50-60% der Kinder sind das terminale Ileum und Anteile des Dickdarmes befallen, meist das Kolon ascendens. Bei 30-35% ist nur der Dünndarm involviert, vorwiegend das terminale Ileum. Bei 10-15% ist der Befall allein auf den Dickdarm beschränkt, das Rektum ist bei Dickdarmbeteiligung nur zu 50% (6) mitbetroffen. Eine gastroduodenale Beteiligung weisen bis zu einem Drittel der Kinder auf (35, 36).

2.3.2 Colitis ulcerosa

Bei der Colitis ulcerosa ist immer das Rektum betroffen, die Entzündung breitet sich von dort aus kontinuierlich nach proximal fort. Die Entzündung bleibt im Gegensatz zu Morbus Crohn auf die Mukosa beschränkt, Kryptenabszesse sind häufig zu finden.

In 10% der Fälle ist die Erkrankung als sog. Proktitis auf das Rektum begrenzt, 30% präsentieren sich mit einer linksseitigen Colitis und bei 40-50% liegt eine Pankolitis vor (36).

Im Falle einer Pankolitis ist bei 10% der Kinder auch das terminale Ileum im Sinne einer „backwash ileitis“ betroffen (6).

2.4 Klinik

Kinder mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zeigen eine Reihe von gastrointestinalen und extraintestinalen Symptomen. Sowohl Morbus Crohn wie auch Colitis ulcerosa beginnen ohne Prodromi aus völliger Gesundheit heraus. (6).

2.4.1 Morbus Crohn

Die Kinder klagen oft über abdominelle Schmerzen vor allem im rechten unteren Quadranten und über Diarrhoe. Die Schmerzen können fortwährend bestehen und die Kinder sogar nachts vom Schlafen abhalten. Gewichtsabnahme, Anorexie und Wachstumsverzögerung sind die Regel und häufiger als bei der Colitis ulcerosa. Die Stuhlfrequenz reicht von ein bis mehr als sechs weichen Stühlen am Tag und auch in der Nacht. Blutbeimischungen sind eher bei Kolonbeteiligung zu beobachten, allerdings können auch massive Ulzerationen im Dünndarmbereich zu blutigen Stühlen führen. Bei 25% der Erkrankten besteht eine perirektale Entzündung mit Ausbildung von Fisteln und Fissuren. Oft ist auch die Mundschleimhaut pathologisch verändert (35, 36).

2.4.2 Colitis ulcerosa

Mit Ausnahme der an einer Proktitis Erkrankten, klagen die Patienten oft über blutige und wässrig-schleimige Diarrhoe. Die Stuhlfrequenz ist deutlich höher als bei Morbus Crohn. Abdominelle Schmerzen bleiben auf die Defäkationsphase beschränkt (42).

2.4.3 Extraintestinale Manifestationen

Die häufigsten extraintestinalen Erscheinungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst, sie kommen bei 25-35% der Erkrankten vor.

Aufgrund der oft dominierenden extraintestinalen Beschwerden werden die Kinder häufig zu Orthopäden, Dermatologen und anderen Spezialisten überwiesen, da die zugrundeliegende Darmerkrankung übersehen wird (53, 7).

Größenretardierung und verspätete Pubertät sind gelegentlich die einzigen Anzeichen eines Morbus Crohn (81, 91). Wachstumsstörungen sind bei 20-30% der Morbus Crohn und bei 10% der Colitis ulcerosa Patienten präsent. Bei den Colitis ulcerosa Kindern sind sie meist Folge hochdosierter Kortikosteroid-Therapie. In der Gruppe der Morbus Crohn Patienten liegt der Wachstumsretardierung eine multifaktorielle Ursache zugrunde (Abbildung 2).

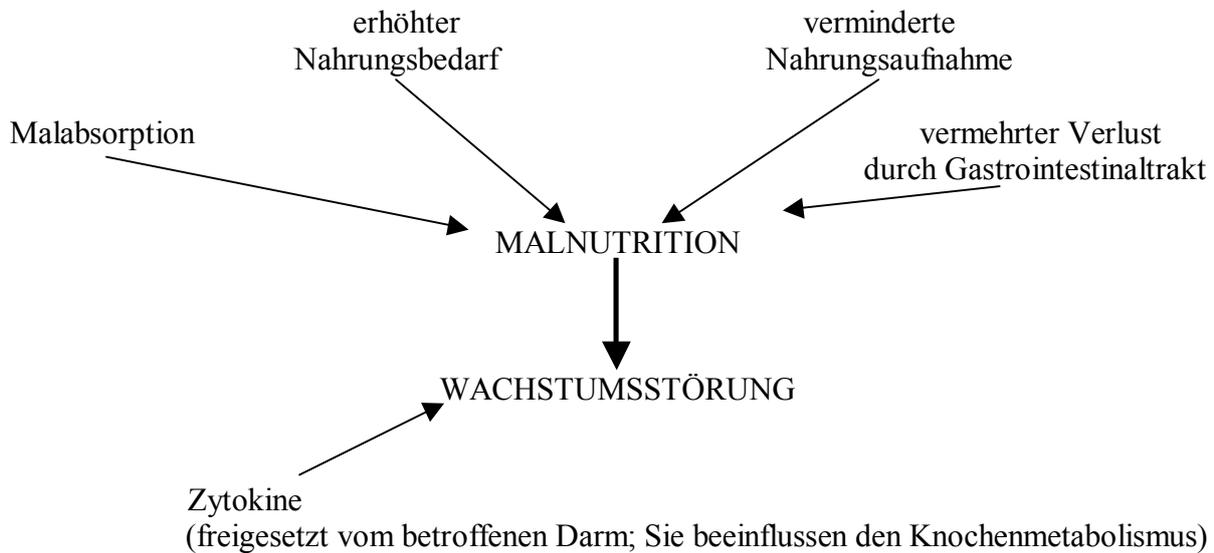


Abb. 2: Faktoren, die zu Unterernährung und Wachstumsretardierung bei Morbus Crohn Patienten führen (36).

LOKALISATION	MANIFESTATION
Haut	Erythema nodosum, Pyoderma gangrenosum
Leber	Fettleber, sklerosierende Cholangitis, chronische Hepatitis, Gallensteine, Budd-Chiari Syndrom
Knochen	Osteopenie, aseptische Nekrose
Gelenke	Arthralgie, Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Sacro-Iliitis
Auge	Uveitis, Episcleritis, Keratitis
Niere	Nierensteine, obstruktive Hydronephrose, Entero-vesikale Fistel, Immunkomplex Glomerulonephritis,
Blut	Anämie, Thrombozytose, Thrombozytopenie
Gefäße	Thrombophlebitis, Vaskulitis, Portalvenenthrombose
Pankreas	Pankreatitis
Andere	Wachstumsretardierung, verspätete Pubertät, Fieber

Tab. 1: Häufige Folgeerkrankungen, extraintestinale Manifestationen und Assoziationen (36, 37, 42, 53).

2.5 Diagnostik

Am Anfang der Diagnostik stehen immer die ausführliche Anamnese und die körperliche Untersuchung. Zum Beispiel sprechen eine Glossitis, Aphten im Mund, anale Veränderungen (Marisken, Fissuren, perianale Abszesse) und tastbare schmerzhafte Resistenzen im rechten Unterbauch sehr für einen Morbus Crohn.

2.5.1 Labortests

Als Labortests werden routinemäßig Blutuntersuchungen mit vollständigem Blutbild und Entzündungsparametern sowie eine Stuhluntersuchung auf pathogene Keime zum Ausschluss einer intestinalen Infektion durchgeführt. Zweifelsohne können verschiedene Infektionserreger wie zum Beispiel Salmonellen, Shigellen oder Campylobakter eine chronisch entzündliche Darmerkrankung simulieren. Darüber hinaus besteht auch immer die Möglichkeit, dass Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa zusätzlich an einer Darminfektion erkrankt sind (43).

Mögliche Blutbildveränderungen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind ansteigende Akutphasenproteine, ebenso kann die Blutsenkungsgeschwindigkeit erhöht sein. Die Entzündungszeichen sind bei Morbus Crohn meist ausgeprägter. Bei einer nicht den ganzen Dickdarm betreffenden Colitis ulcerosa können sie ganz fehlen. Oft sind Hämoglobingehalt und Hämatokrit aufgrund eines intestinalen Blutverlustes und Eisenmangels reduziert. Dieser Eisenmangel resultiert aus Blutungen, Resorptions- und Verteilungsstörungen (7). Das Albumin kann infolge Malnutrition sowie enteralen Eiweißverlustes erniedrigt sein (35).

2.5.2 Endoskopie

Der Stellenwert der Endoskopie in der Diagnostik und Überwachung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wird durch zwei Aspekte besonders deutlich. Zum einen können durch die direkte Schleimhautinspektion nicht nur Aussagen über die Weite des Darmlumens, die Beschaffenheit der Darmwand und die Ausdehnung der pathologischen Veränderungen getroffen werden, sondern auch umschriebene oberflächliche und kleine Läsionen erkannt werden. Zum anderen erhöht die Möglichkeit der gleichzeitigen Biopsieentnahme und histologischen Untersuchung die diagnostische Treffsicherheit. Zudem lassen sich

Umbauvorgänge der Schleimhaut, Pflastersteinrelief und Pseudopolypen, präkanzeröse, aber auch karzinomatöse Veränderungen darstellen (6).

Um den kleinen Patienten die Angst zu nehmen und die Compliance zu erhöhen, wird die Untersuchung vorzugsweise in Allgemeinnarkose oder Sedierung vorgenommen (42).

2.5.2.1 Endoskopische Befunde

Kennzeichnend für das Frühstadium des Morbus Crohn sind fleckenförmige Rötungen und aphtöse Läsionen inmitten einer normalen Schleimhaut. Im Laufe der Erkrankung bilden sich bizarre, meist longitudinal verlaufende, landkartenähnliche Ulzera aus. Durch das Nebeneinander von narbig-ulzerösen Läsionen und entzündlichem Schleimhautödem entsteht das Bild des typischen Pflastersteinreliefs. Im Spätstadium beherrschen Pseudopolypen, Stenosen und eine narbige Deformation des Kolons mit Verlust der Haustrierung das endoskopische Bild. Charakteristischerweise sind diese Schleimhautveränderungen diskontinuierlich und segmental angeordnet.

Wesentliches endoskopisches Merkmal für die Colitis ulcerosa ist eine ödematöse, tiefrote, samtartige bis feingranulierte Schleimhaut mit aufgehobener Gefäßzeichnung. Aufgrund der Schleimhauthyperämie kommt es zu einer gesteigerten Vulnerabilität. Mit zunehmender Entzündung beherrschen Schleim, Fibrinbeläge, Spontanblutungen und zum Teil konfluierende Ulzera das endoskopische Bild. Die entzündlichen Läsionen umfassen dabei die gesamte Schleimhautzirkumferenz und dehnen sich kontinuierlich vom Rektum ausgehend nach proximal aus. In der Remissionsphase kann die Schleimhaut ein völlig gesundes endoskopisches Bild zeigen (21).

2.5.3 Radiologie

Radiologische Untersuchungen werden angewendet, um die Diagnose zu bestätigen und bei der Differentialdiagnose zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zu helfen.

Die Abdomenübersichtsaufnahme ist bei unklarem Abdomen, Verdacht auf Ileus oder Perforation indiziert.

Um die Dünndarmmorphologie beurteilen zu können, bedient man sich der Enteroklysmen in Doppelkontrasttechnik nach Sellink. Hiermit ist es auch möglich, eine intestinale Crohn Manifestation des Ileums zu erkennen und von der Colitis ulcerosa abzugrenzen (11, 21).

2.6 Therapie

Ziel ist es, eine Verbesserung der Lebensqualität der Kinder herbeizuführen.

Die Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen konzentriert sich auf die Kontrolle der Symptome, Vermeidung von Komplikationen, adäquate Nahrungsaufnahme und versucht Verschlechterungen sowie Rezidiven entgegen zu wirken (35).

2.6.1 Ernährungstherapie

Die Indikation zur Ernährungstherapie, insbesondere der Anwendung von Elementardiäten oder einer kompletten parenteralen Ernährung, ergibt sich bei ausgeprägter Malabsorption, enteralen Eiweißverlusten und Kachexie. Vor allem bei Morbus Crohn besitzt bereits die alleinige Ernährungstherapie einen antiinflammatorischen Effekt. Zudem wurde bei 80% der Morbus Crohn Patienten durch alleinige Ernährungstherapie ein Übergang in die Remissionsphase erzielt. Das Wachstum wird durch die Ernährungstherapie ebenfalls wieder angekurbelt (35, 36, 42, 91).

2.6.2 Medikamentöse Therapie

Aminosalizylate wie Sulfasalazin und Mesalazin werden in erster Linie zur Entzündungshemmung verabreicht. Sulfasalazin wird erst durch die bakterielle Darmflora in seine zwei Bestandteile, Sulfapyridin und die therapeutisch wirksame 5-Aminosalizylsäure, gespalten. Dadurch wird verständlich, dass diese Substanz vorwiegend im Kolon wirksam ist. Aufgrund der Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und hämolytische Anämie, die auf das Spaltprodukt Sulfapyridin zurückzuführen sind, wird es immer seltener eingesetzt. Moderne galenisch hergestellte Präparate wie das Mesalazin, die nur 5-Aminosalicylsäure als Monosubstanz enthalten, entfalten ihre Wirkung sowohl in Dünn- also auch im Dickdarm und sind nebenwirkungsärmer (63). Auch nach Eintritt in die Remissionsphase sollten diese Medikamente nicht abgesetzt werden, sondern zur Rezidivprophylaxe weiter verabreicht werden. Aufgrund der Nephrotoxizität ist eine Überwachung der Nierenfunktion indiziert.

Liegt ein schwereres Erkrankungsbild vor, kann zusätzlich mit Kortikosteroiden behandelt werden. Aufgrund der Nebenwirkungen wie Wachstumsdepression, Knochenschäden, Hirsutismus, Striae, Katarakt und aseptische Hüftkopfnekrose, ist eine niedrige Erhaltungsdosis anzustreben. Budenosid ist als genauso wirkungsvoll einzustufen wie

Prednisolon, hat jedoch aufgrund seines hohen first-pass-Metabolismus in der Leber geringere Nebenwirkungen. Seine systemische Bioverfügbarkeit ist mit 12% wesentlich geringer als die von Prednisolon mit 85%. Bei Kindern liegt die des Budenosids sogar nur bei 6% (69).

Ist der Effekt der medikamentösen Behandlung mit 5-Amino-Salicylsäure-Derivaten und Kortikosteroiden unbefriedigend, so kann man die Therapie durch Immunsuppressiva wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin erweitern. Dadurch kann einerseits der Eintritt in die Remissionsphase gelingen und andererseits vor Rezidiven geschützt werden. Durch ihre zusätzlichen Gabe ist es möglich, die Kortikosteroiddosis zu senken. Allerdings vergehen Monate bis zum vollen Wirkungseintritt, so dass sie keinen Platz in der Akut-Therapie der Erkrankungen haben. Regelmäßige Laborkontrollen sind aufgrund möglicher Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und hepatischer Dysfunktion angezeigt.

In manchen Fällen lässt sich die operative Therapie jedoch nicht vermeiden. Indikationen hierfür sind neben unkontrollierbarer gastrointestinaler Blutung, Darmperforation, Obstruktion, inakzeptabler Medikamententoxizität und Karzinomen, auch eine erhebliche Größenretardierung.

Bei der Colitis ulcerosa wird die Operation kurativ eingesetzt. Moderne operative Verfahren wie die Anlage eines Pouches mit ileoanaler Anastomose ermöglichen vielen Patienten nach dem Eingriff ein weitgehend normales Leben. Im weiteren Verlauf entwickeln jedoch 40% der Patienten im Pouch eine Entzündung (sog. Pouchitis).

Bei 50-70% der Morbus Crohn Kinder ist eine Operation innerhalb 10-15 Jahre nach der Diagnosestellung indiziert, dabei handelt es sich um eine segmentale Darmresektion, meist mit Entfernung des betroffenen terminalen Ileums und des angrenzenden Kolons. 70% der Patienten zeigen nach einem Jahr im neoterminalen Ileum endoskopische Anzeichen für ein Rezidiv.

Aufgrund der Beeinträchtigung der Lebensqualität, die die Kinder mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erfahren, sollten sie auch durch eine zusätzliche psychologische Therapie betreut werden (6, 35, 36, 41, 42, 43, 53, 91).

2.7 Prognose

Die Krankheiten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa verlaufen beide schubweise. Die Colitis ulcerosa kann unter anderem zu massiver Hämorrhagie, toxischem Megakolon und zur Perforation führen. Seit 10 Jahren an Colitis ulcerosa leidende Patienten, zeigen eine höheres Karzinomentwicklungsrisiko, die Tumore sind meist hoch maligne und schwer zu

diagnostizieren. Das Risiko erhöht sich um jeweils 20% pro weitere Krankheitsdekade ab dem 10. Krankheitsjahr (7).

Morbus Crohn neigt dazu, Obstruktionen zu verursachen. Das Karzinomrisiko ist wesentlich geringer als bei Colitis ulcerosa.

Insgesamt ist das Risiko der Karzinomentwicklung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, vor allem bei langer Krankheitsdauer, im Vergleich zur Normalbevölkerung stark erhöht. Die Prognose des Kolorektalkarzinoms unterscheidet sich hingegen wenig von der der Normalbevölkerung, allerdings ist sie sehr schlecht für Karzinome des Dünndarms bei Morbus Crohn Patienten. Das Durchschnittsalter, in dem die Patienten das Karzinom entwickeln, liegt bei Morbus Crohn bei 56 Jahren und bei 49 Jahren bei Colitis ulcerosa, verglichen mit 70 Jahren in der Normalbevölkerung (24).

Alles in allem ist die Wahrscheinlichkeit für das Kind, ein weitestgehend normales aktives Leben zu führen, sehr hoch (25, 26). Eine Langzeitstudie von Farmer et al. (19) beschäftigt sich mit der Selbsteinschätzung der Lebensqualität der Morbus Crohn Patienten.

24% der Patienten beurteilen ihr Leben mit gut, 70% mit zufriedenstellend und lediglich 6% empfinden es als schlecht.

3 Methodik

3.1 ANCA (anti-neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper)

Anti-neutrophile-cytoplasmatische Antikörper wurden erstmals 1982 in Melbourne/Australien beschrieben. (72) Sie sind vor allem bei Vaskulitiden der kleinen Gefäße, Wegenersche Granulomatose und bei mikroskopischer Polyarteriitis zu finden (72). ANCA stellen IgG Autoantikörper gegen verschiedene Proteine von Neutrophilen dar (5).

Durch die Ethanolfixierung der Granulozyten kann man mit Hilfe der Immunfluoreszenztechnik zwischen zwei verschiedenen Färbemustern unterscheiden:

c-ANCA: diffuse grobkörnige cytoplasmatische Anfärbung und

p-ANCA: homogenes perinukleäres Muster

C-ANCA sind meist gegen die Proteinase 3 gerichtet und für die Wegener Granulomatose charakteristisch. Das häufigste Zielantigen des p-ANCA ist die Myeloperoxidase, allerdings konnten auch Reaktionen gegen die cytoplasmatischen Antigene Elastase, Kathepsin G, Laktoferrin und Lysozym nachgewiesen werden (74, 55).

Ebenso wurden ANCA auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, primär sklerosierender Cholangitis und Autoimmunhepatitis nachgewiesen. Die p-ANCA werden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen von B-Lymphozyten der Darmmukosa gebildet (68). Das Zielantigen dieser ANCA wurde bislang noch nicht sicher entdeckt, man spricht deshalb von atypischen- bzw. x-ANCA (86). Sie zeigen auf Ethanol das gleiche perinukleäre Muster wie die klassischen p-ANCA, können aber nicht durch einen antigenspezifischen ELISA-Test erkannt werden (64). Eine Studie von Frau Birgit Terjung et al. fand heraus, dass es sich bei dem Antigen, das von 90% der x-ANCA erkannt wurde, um ein 50-kilodalton großes Kernhüllenprotein handelt. Klassische p-ANCA zeigten keine Reaktion auf dieses Antigen (87).

Es konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem p-ANCA Färbemuster um ein Phänomen der Ethanolfixierung handelt, denn durch diese Art der Fixation werden die Granularmembranen auseinandergerissen. Dadurch ist es den positiv geladenen Proteinen möglich, in Richtung des negativ geladenen Kerns zu wandern. Diese Umverteilung wird durch Fixierung mit einem kreuzreagierenden Agens wie Formalin aufgehoben. Klassische p-ANCA erhalten deshalb auf formalinfixierten Neutrophilen ein cytoplasmatisches Färbemuster (10, 31, 64, 86).

X-ANCA hingegen zeigen meist ein negatives Ergebnis auf formalinfixierten Neutrophilen (8).

3.2 ANCA-Test

Zur Bestimmung der anti-neutrophilen-cytoplasmatischen Antikörper wurde die indirekte Immunfluoreszenztechnik der Firma „The Binding Site“ verwendet. Die kommerziell gefertigten Objektträger mit jeweils 5 Auftragsstellen werden mit menschlichen neutrophilen Granulozyten versehen und anschließend getrocknet und fixiert.

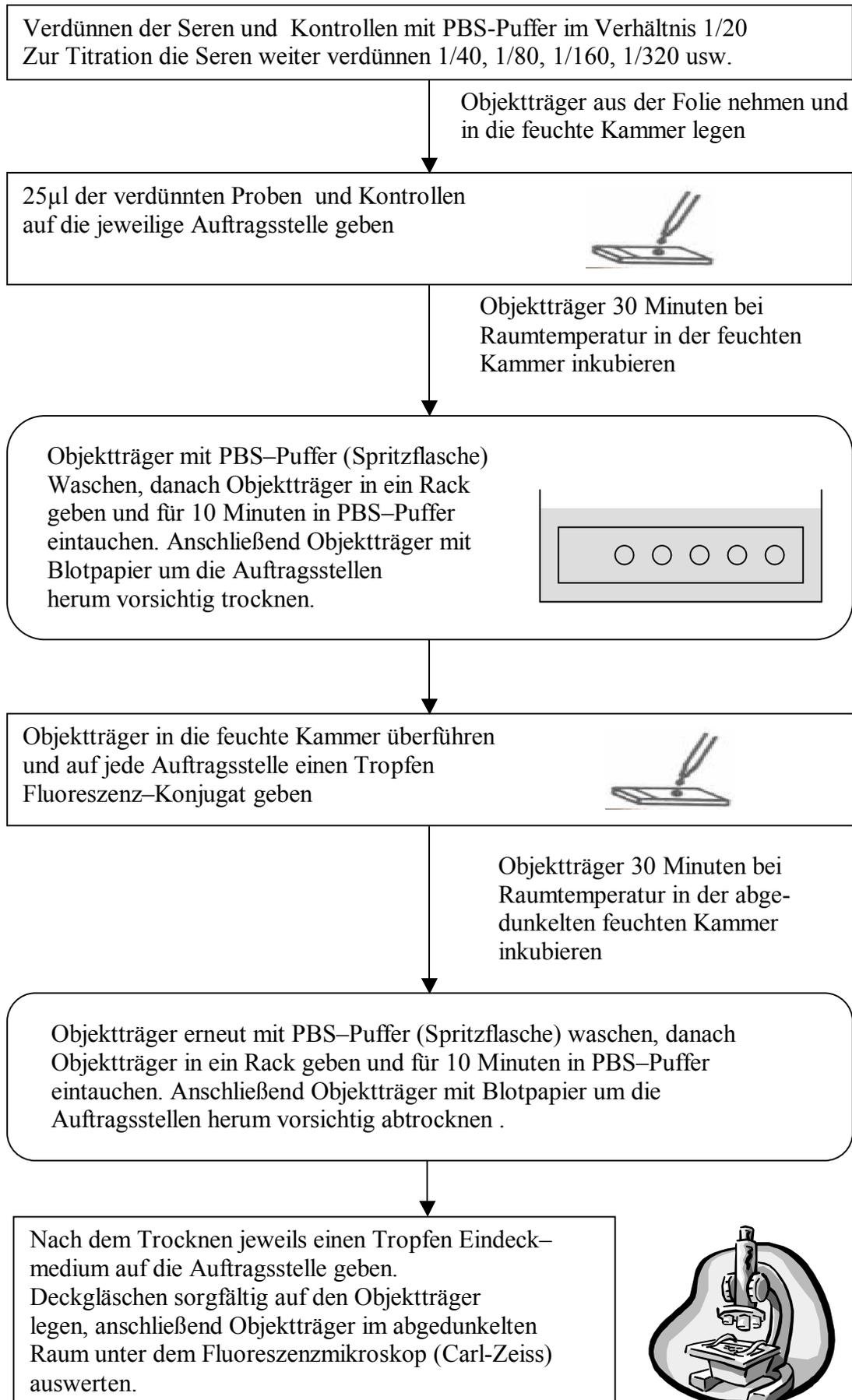
Der von uns verwendete Testkit enthielt:

- 8 Objektträger mit ethanolfixierten Neutrophilen,
- 2 Objektträger mit formalinfixierten Neutrophilen,
- Positivkontrollen von p-,c-ANCA und ANA,
- Negativkontrolle,
- Schaf anti-human IgG Fluoresceinisothiocyanat - Konjugat,
- PBS - Pufferkonzentrat: 20-fach konzentrierte phosphatgepufferte Kochsalzlösung,
- Blotpapier, um nach dem Waschschrift die Objektträger optimal zu trocknen,
- Eindeckmedium,
- Deckgläschen;

3.2.1 Testdurchführung

Als erstes wurden die tiefgefrorenen Patientenserum aus dem Gefrierschrank (-29°C) und der Testkit aus dem Kühlraum entnommen und auf Raumtemperatur gebracht. Währenddessen konnte man das PBS-Konzentrat mit destilliertem Wasser im Verhältnis 1/20 verdünnen. Der gebrauchsfertige Phosphatpuffer wurde zum Verdünnen der Patientenproben sowie als Waschpuffer verwendet. Als nächstes wurde die feuchte Kammer vorbereitet. In der Zwischenzeit waren die Seren aufgetaut und man konnte mit dem Test beginnen. Der genaue Testablauf ist in Tabelle 4 dargestellt.

Zur Titerbestimmung wurden die positiven Proben weiter verdünnt und auf Objektträger mit ethanolfixierten Neutrophilen aufgetragen, bis das Anfärbemuster negativ wurde. Die Verdünnungsstufe, bei der die Probe gerade noch positiv im Mikroskop wahrzunehmen war, wurde als Titer angegeben.



Tab. 2: ANCA-Testdurchführung

3.2.1.1 Interpretation der Fluoreszenzmuster

Zur Unterscheidung von c-, p-, x-ANCA oder ANA, bedient man sich der verschieden fixierten neutrophilen Granulozyten.

Die Ethanolfixierung von Neutrophilen führt zu positiv geladenen cytoplasmatischen Granulaproteinen, die zu der negativ geladenen Kern-DNA wandern, was eine perinukleäre Färbung ergibt (p-ANCA). Wenn die Neutrophilen mit einem kreuzvernetzenden Fixiermittel wie Formalin behandelt werden, wird die Migration unterbunden, die cytoplasmatischen Granulaproteine verbleiben im Cytoplasma und die echten p-ANCA Proben zeigen auf einem formalinfixierten Substrat ein granuläres, cytoplasmatisches c-ANCA Färbemuster. ANA-positive Proben ergeben auf diesen Objektträgern ein negatives Resultat oder sie zeigen zumindest eine deutlich verringerte Anfärbungsintensität (17). Um ANAs von ANCAs zu unterscheiden werden Objektträger mit Hep-2—Zellen verwendet. Dabei handelt es sich um vom Larynxkarzinom stammende menschliche Epithelzellen Typ 2.

Tabelle 3 zeigt einen Überblick der Antikörper und der Färbemuster.

Antikörpertyp	Ethanolfixierte Neutrophile	Formalinfixierte Neutrophile	Hep-2-Zellen
c-ANCA	cytoplasmatisch	cytoplasmatisch	Keine
p-ANCA	nukleär/perinukleär	cytoplasmatisch	Keine
x-ANCA	cytoplasmatisch/perinukleär	(cytoplasmatisch)/keine	Keine
ANA	nukleär/perinukleär	wenig bis keine	Nukleär

Tab. 3: Färbemuster von c-ANCA, p-ANCA, atypischen ANCA und ANA auf ethanol- oder formalinfixierten Granulozyten sowie Hep2-Zellen im Vergleich (8)

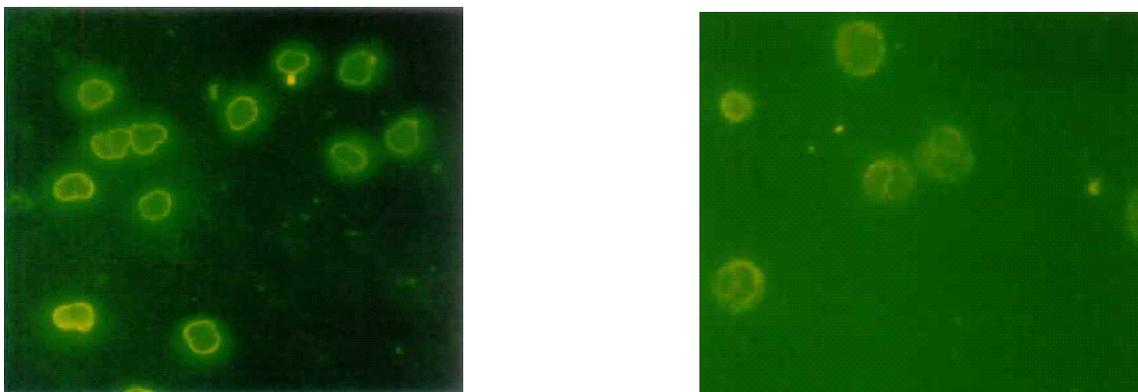
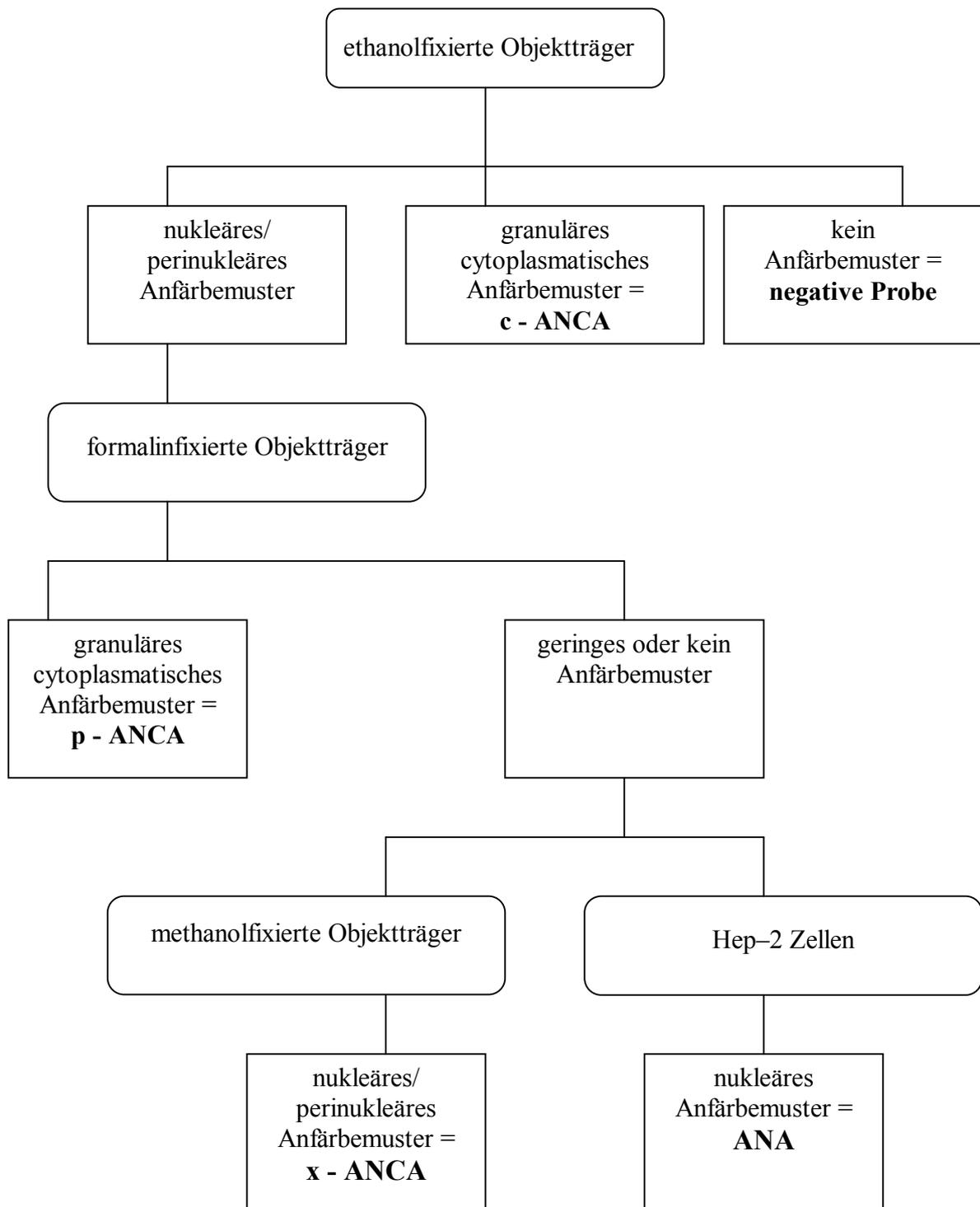


Abb. 3: Abbildung des p- und des c-ANCAs auf ethanolfixierten Neutrophilen unter dem Fluoreszenzmikroskop in 10^4 – facher Vergrößerung

Die unterschiedlichen Anfärbemuster kann man sich zur Hilfe nehmen, um zwischen den verschiedenen ANCA-Formen leichter unterscheiden zu können. Tabelle 4 zeigt das praktische Vorgehen mit den jeweiligen Objektträgern.



Tab. 4: Systematisches Vorgehen zur Unterscheidung der verschiedenen ANCA

3.3 *Saccharomyces cerevisiae*



Abb. 4: Elektronenmikroskopische Ansicht von *Saccharomyces cerevisiae*

Bei *Saccharomyces cerevisiae* handelt es sich um eine Hefe, die zum Backen und Brauen verwendet wird. Aufgrund des Vermögens Glucose zu Ethanol und Kohlendioxid zu vergären, spielt sie eine entscheidende Rolle in der Lebensmittelherstellung und Konservierung. Bei gesunden Menschen ruft es keine Antikörperbildung hervor. Im Internet wird *Saccharomyces cerevisiae* sogar als Vitamin B Komplex und Chrom Lieferant zur Nahrungssubstitution angeboten.

(Internetquelle: <http://www.herbaladvisor.com/qlinks/xq/asp/char.SACCHAROMYCES%20CEREVISIAE/qx/supplements2.htm#go>.)

Dieser einfache einzellige Eukaryont stellt auch ein ideales Modellsystem für die Genomanalyse dar. Für menschliche Erbkrankheiten haben 52 von 170 Genen ihre Entsprechung in der Hefe und können daher im Hefesystem direkt näher untersucht werden. Das Genom der *Saccharomyces cerevisiae* ist vollständig bekannt, es beinhaltet 16 Chromosomen (83).

3.4 ASCA-Test

Bei dem ASCA-Test handelte es sich um einen ELISA-Test der Firma Medipan der Patientenseren auf Vorhandensein von Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörper überprüft. Es werden sowohl IgA- als auch IgG-Antikörper gegen Oligomannosid-Epitope der Zellwand der Bäckerhefe Saccharomyces cerevisiae bestimmt.

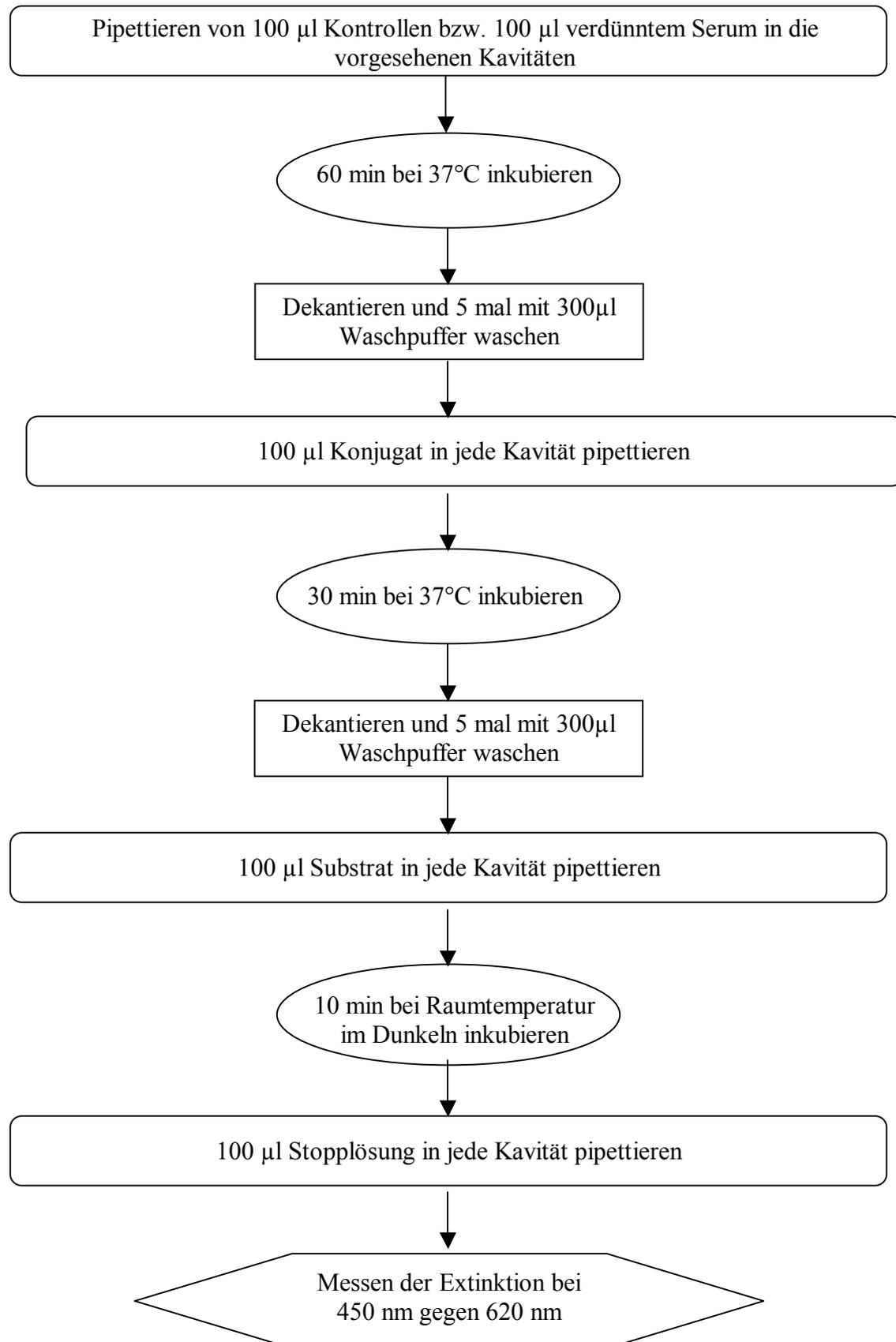
Ein Testkit beinhaltet:

- Mikrotiterplatte mit 96 Kavitäten, die mit Mannan, einem Polysaccharid der Zellwand von Saccharomyces cerevisiae beschichtet sind,
 - Waschpuffer 10 fach für 500ml Lösung,
 - Probenverdünner,
 - Konjugat Anti-human-IgG bzw. IgA vom Schaf, gekoppelt mit Meerrettichperoxidase,
 - Substrat 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin in Citratpuffer mit Wasserstoffperoxid,
 - Stopplösung 1 M Schwefelsäure,
 - ASCA-IgG Negativ Kontrolle,
 - ASCA-IgG Positiv Kontrolle,
 - ASCA-IgG Cut-off Kontrolle,
- } bzw. 4 ASCA-IgA Kalibratoren
(20,40,100,450 U/ml ASCA-IgA)

3.4.1 Testdurchführung

Zur Vorbereitung des Tests sind sowohl die Seren als auch die Testkomponenten auf Raumtemperatur zu bringen. Der Waschpuffer wird im Verhältnis 1/10 mit destilliertem Wasser und die Patientenseren im Verhältnis 1/50 mit dem Patientenverdünnungspuffer verdünnt.

Die ersten beiden Kavitäten (A1 und B1) dienen als Blankwerte, danach wurden die jeweiligen Kontrollen, Kalibratoren und Proben in jeweils 2 untereinanderliegende Kavitäten hineinpipettiert. Der genaue Testaufbau wird in Tabelle 2 dargestellt.



Tab. 5: Testablauf des ASCA-Tests

3.4.1.1 Testprinzip

Die anti-Saccharomyces-cerevisiae Antikörper in den Proben reagieren im ersten Reaktionsschritt mit dem an der festen Phase gebundenen Mannan von Saccharomyces cerevisiae. Nicht gebundene Serumkomponenten werden nach 60 Minuten Inkubation bei 37°C durch einen Waschschrift entfernt.

Die gebundenen Antikörper reagieren im zweiten Schritt spezifisch mit anti-human-IgA/IgG-Antikörpern, die an Meerrettichperoxidase gekoppelt sind. Überschüssige Konjugatmoleküle werden nach der Inkubation von den an der festen Phase gebundenen Immunkomplexen durch einen erneuten Waschschrift getrennt.

Die Meerrettichperoxidase setzt im folgenden enzymatischen Reaktionsschritt die farblose Substratlösung mit 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin in ein blaues Endprodukt um. Diese Reaktion wird nach 10 Minuten durch Zugabe einer sauren Stopplösung abgebrochen, wodurch ein Farbumschlag von blau nach gelb auftritt. Die bei 450 nm gemessene optische Dichte des Endprodukts ist zur Konzentration der spezifisch gebundenen Antikörper direkt proportional.

3.4.1.2 Testinterpretation

Die Auswertung der Testergebnisse erfolgt qualitativ über die Berechnung des Bindungsindex (BI). Dabei wird bei dem Test auf IgA Antikörper der Kalibrator 1 als cut-off-Kontrolle verwendet und der Quotient aus optischer Dichte (OD) der Patientenprobe und OD der cut-off-Kontrolle gebildet. Bei dem Test auf IgG-Antikörper wird die cut-off Kontrolle auch zur Berechnung des BI verwendet.

$$[\text{BI} = \text{OD Probe} / \text{OD cut-off-Kontrolle}]$$

Diese Auswertung läßt sich automatisch über die integrierte Auswerteeinheit des Mikrotiterplatten-Photometers durchführen. Bei einem BI >1 spricht man von einer positiven Probe.

Bei dem Test auf IgA-ASCA hat man noch die Möglichkeit der quantitativen Auswertung. Hierbei werden die Extinktionsmittelwerte der Kalibratoren 1 – 4 auf der Ordinate gegen die entsprechenden ASCA-IgA-Konzentrationen (logarithmischer Maßstab) in einem Koordinatensystem aufgetragen. Daraus wird eine Standardkurve gezeichnet, aus der sich über die Extinktionsmittelwerte die jeweiligen ASCA-IgA-Konzentrationen der Patientenproben direkt in U/ml ablesen lassen.

Ab einer Konzentration von > 20 U/ml gilt die Patientenprobe als positiv.

Auch diese Auswertung kann man automatisch von dem Mikrotiterplatten-Photometer erhalten.

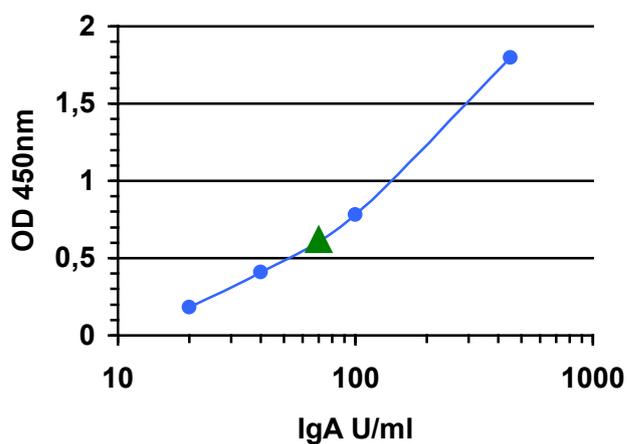


Abb. 5: Typische Standardkurve; das Dreieck ist eine Patientenprobe mit einer OD von 0,62, daraus lässt sich die IgA-Konzentration von 70 U/ml ablesen

	Extinktion	ASCA-IgA (U/ml)
Kalibrator 1	0,183	20
Kalibrator 2	0,410	40
Kalibrator 3	0,783	100
Kalibrator 4	1,799	450
Patient	0,620	70

Tab. 6: Wertetabelle zu Abbildung 5

3.5 PCDAI

Als drittes wurde der paediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) berechnet, um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der Antikörperkonzentration gegen *Saccharomyces cerevisiae* bzw. dem Titer der anti-neutrophilen-cytoplasmatischen-Antikörper und der Höhe des PCDAI besteht. (29)

Die zur Berechnung notwendigen Laborparameter wurden aus dem gleichen Serum, mit welchem auch die Tests durchgeführt wurden bestimmt.

Klinische Variablen, die zur Berechnung benötigt wurden, stammen von Patientenangaben. Da in den Routinelabortests die stabkernigen Granulozyten nicht durchgeführt wurden, wurde dieser Wert durch 1 ersetzt. In unserer Untersuchung kommt es nicht auf die genaue Krankheitsaktivität, sondern nur auf die Korrelation zwischen dem PCDAI und dem ASCA- bzw. ANCA-Titer an.

Die Formel zur Berechnung lautet:

$$\begin{aligned} & 49,7 \text{ [Koeffizient]} \\ & + 20,2 \times \text{Appetit} \{ 1 = \text{gut}; 2 = \text{mittelmäßig}; 3 = \text{schlecht} \} \\ & + 2,4 \times \text{Anzahl der Stühle pro Woche} \\ & + 0,8 \times \text{Blutsenkung} \\ & + 4,1 \times \alpha 2 - \text{Globulin [\% des Gesamteiweiß]} \\ & + 1,3 \times \text{Stabkernige Granulozyten (\% der Leukozyten)} \\ & - 0,3 \times \text{Serumeisen} \end{aligned}$$

= PCDAI

Man spricht von einer niedrigen Krankheitsaktivität, bei einem PCDAI <150, einer mittleren bei 150 – 220 und von einer hohen Aktivität bei >220 (29).

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS in der Version 10.1. Berechnet wurde unter anderem der Spearmansche Korrelationskoeffizient. Zum nicht parametrischen Vergleich unabhängiger Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Der χ^2 -Test wurde zum Vergleich nominaler Merkmale angewandt.

Folgende Signifikanzniveaus wurden als relevant betrachtet:

- $p > 0,05$ nicht signifikant und
- $p \leq 0,05$ signifikant

Die Berechnung von Spezifität, Sensitivität, positiven und negativen Vorhersagewerten für die beiden Tests erfolgte mit Hilfe der nachfolgenden Vierfeldertafel.

Testergebnis	Status		Summe
	krank	gesund	
Positiv	A richtig positiv	B falsch positiv	A+B Testpositive insgesamt
Negativ	C falsch negativ	D richtig negativ	C+D Testnegative insgesamt
Summe	A+C Kranke insgesamt	B+D Gesunde insgesamt	A+B+C+D Probanden insgesamt

Tab. 7: Vierfeldertafel zur Berechnung von Spezifität, Sensitivität, positiven und negativen Vorhersagewert

Spezifität (%): $D / (B+D) \times 100$

Sensitivität (%): $A / (A+C) \times 100$

positiver Vorhersagewert (%): $A / (A+B) \times 100$

negativer Vorhersagewert (%): $D / (C+D) \times 100$

4 Patienten

In dieser Studie wurden sowohl klinische als auch laborchemische Daten von Kindern aus dem „Dr. von Haunerschen Kinderspital“, die zur regelmäßigen Kontrolle in die pädiatrische Sprechstunde kamen, ausgewertet. Es wurden Seren von 32 Morbus Crohn-, 19 Colitis ulcerosa- und 73 Kontrollpatienten gesammelt und untersucht. Gleichzeitig wurden retrospektiv relevante Patientendaten durch Aktenstudium erhoben. Die Diagnosen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurden aufgrund endoskopischer, histologischer und radiologischer Befunde gestellt und standen schon zu Beginn der Studie fest. Das untersuchte Patientenkollektiv wurde in die in Tabelle 8 wiedergegebenen Krankheitsgruppen unterteilt.

Erkrankung	Patientenzahl
Morbus Crohn (MC)	32
Colitis ulcerosa (CU)	19
Kontrollpatienten gesamt (K)	73
davon:	
➤ Cystische Fibrose	44
➤ Zöliakie	9
➤ Bauchschmerzen und Diarrhoen anderer Genese	7
➤ Kurzdarm-Syndrom	2
➤ Systemischer Lupus erythematodes	1
➤ Polyendokrinopathie	1
➤ atypisches CDG-Syndrom	1
➤ Diabetes insipidus	1
➤ Pankreasinsuffizienz	1
➤ Z.n. Pankreatitis	1
➤ Z.n. Ösophagitis	1
➤ Z.n. Lebertransplantation	1
➤ Ulrich-Turner-Syndrom	1
➤ Oligoarthritis	1
➤ Shwachman-Syndrom	1

Tab. 8: Untersuchtetes Patientenkollektiv

Die Patienten aller drei Gruppen gleichen sich im Wesentlichen in den Parametern Geschlecht und Alter (Abbildungen 6 und 7).

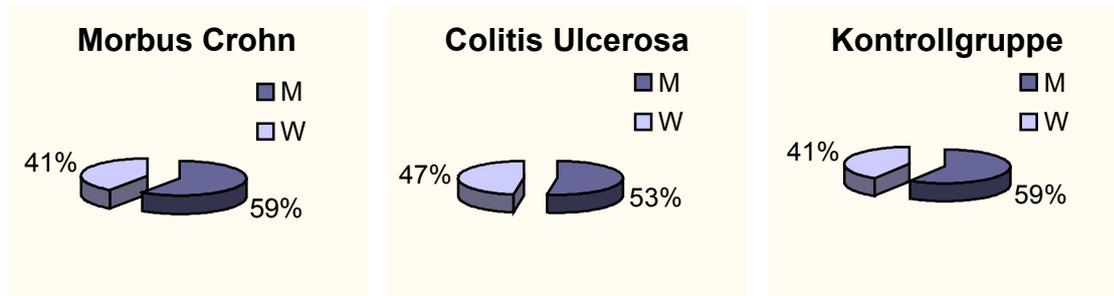


Abb. 6: Geschlechterverteilung der Kinder (M = männlich, W = weiblich)

Wie in Abbildung 7 zu erkennen ist, hatten die Morbus Crohn Patienten ein von 10 bis 33 Jahre reichendes Alter, der Mittelwert war 18,6 Jahre. Die Kinder mit Colitis ulcerosa waren hingegen etwas jünger, ihr Alter reichte von 6 bis 20 Jahren mit einem Mittelwert von 14,0 Jahren. Die Kontrollpatienten hatten ein Alter von 2 bis 36 Jahren, der Mittelwert lag hier bei 15,3 Jahren.

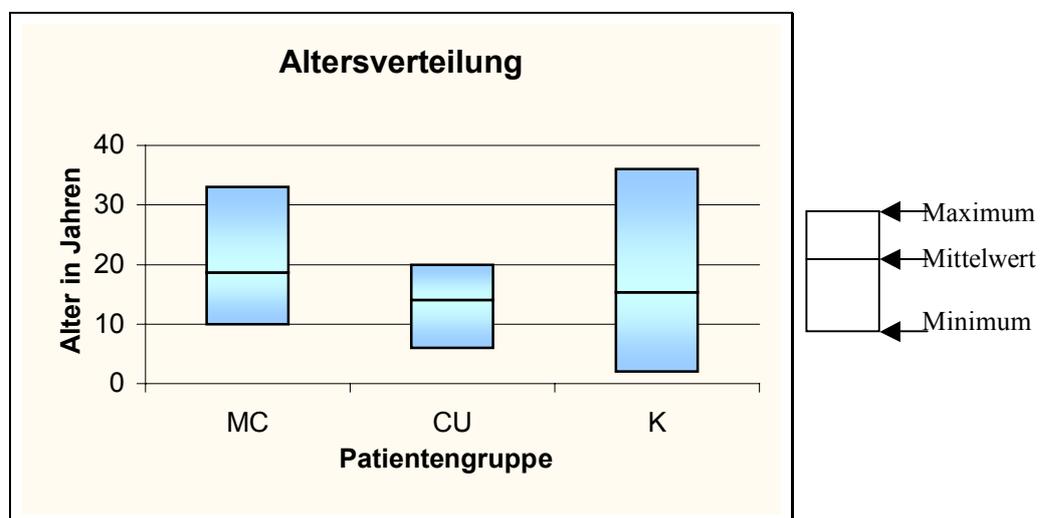


Abb. 7: Altersverteilung der Kinder

Tabelle 9 fasst das Alter der Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Patienten bei Diagnosestellung und die Dauer der Behandlung (bis zum Jahr 2000) zusammen.

	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)			Dauer der Behandlung (Jahre)		
	Min.	Max.	Mittelwert	Min.	Max.	Mittelwert
Morbus Crohn	7	16	12,3	0,1	22	6,3
Colitis ulcerosa	6	15	7,5	0,1	9	4

Tab. 9: Alter bei Diagnosestellung und Erkrankungsdauer in Jahren der Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Patienten

Die verschiedenen makroskopischen Befallsmuster der beiden Erkrankungen sind in Tabelle 10 aufgezeigt. Die Colitis ulcerosa Patienten mit einem diskontinuierlichen Befall befinden sich in einem abklingenden Stadium der Erkrankung.

	Morbus Crohn n = 32	Colitis ulcerosa n = 19
Lokalisation		
Pankolitis		7 (36,8%)
Linksseitige Colitis		4 (21,1%)
Enddarmkolitis		4 (21,1%)
Diskontinuierlicher Befall		4 (21,1%)
Nur Dünndarm	6 (18,8%)	
Dünn- und Dickdarm	22 (68,8%)	
Nur Dickdarm	4 (12,5%)	

Tab. 10: Überblick über die Krankheitsausbreitung bei MC und CU

5 Ergebnisse

5.1 ANCA-Test

Anti-neutrophile-cytoplasmatische Antikörper waren sowohl in den Seren von Colitis ulcerosa Kindern als auch in denen der Morbus Crohn Patienten nachweisbar. Bei den untersuchten Kontrollpatienten konnten keine ANCA festgestellt werden.

5.1.1 Vorkommen von ANCA beim Morbus Crohn

Bei fünf der 32 Patienten mit Morbus Crohn konnten mit Hilfe der Immunfluoreszenz Mikroskopie anti-neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper nachgewiesen werden. Bei einem Patienten handelte es sich um einen klassischen p-ANCA, bei den übrigen 4 positiven Seren um x-ANCA (Abbildung 8). Die Titer sind in Abbildung 9 wiedergegeben. Bei all diesen 5 Patienten handelt es sich zweifelsfrei um Morbus Crohn Patienten.

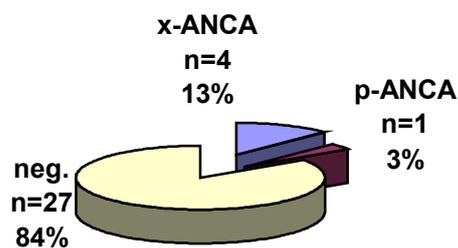


Abb. 8: Prozentuale Verteilung ANCA-positiver und –negativer Seren bei Morbus Crohn

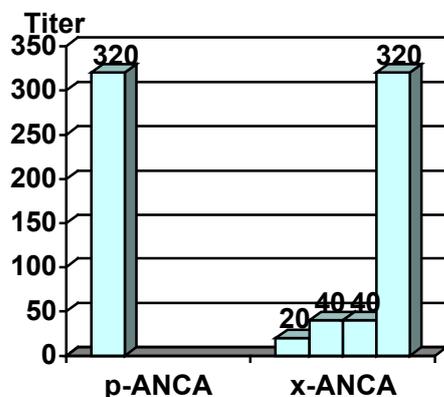


Abb. 9: Titer der positiven Seren

5.1.1.1 Zusammenhang zwischen Auftreten von ANCA und intestinale Befallsmuster

Da die Erkrankung Morbus Crohn definitionsgemäß das gesamte Verdauungssystem vom Mund bis zum Anus befallen kann, ist es auch von Interesse zu wissen, ob eine Assoziation zwischen dem ANCA-Vorkommen bzw. -Titer und dem jeweiligen Befallsmuster vorliegt. Da zum Zeitpunkt der Blutentnahme keine Koloskopie durchgeführt wurde, entstammen die Angaben über das Befallsmuster aus den jeweils letzten Koloskopiebefunden, die zum Teil bis zu 12 Jahre zurückliegen.

Auffällig war, dass bei allen ANCA-positiven Patienten neben dem Befall des terminalen Ileums auch ein massiver Kolonbefall vorlag. Dies gilt jedoch nicht für den Rückschluss, dass alle Morbus Crohn Patienten mit Kolonbefall ANCA-positiv sind, da auch unter den ANCA-negativen Patienten einige einen mehr oder weniger ausgeprägten Kolonbefall zeigten. (Tabelle 11). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem intestinalen Befallsmuster der Morbus Crohn Patienten und dem Vorhandensein von ANCA nachgewiesen werden ($p=0,260$). Hierfür waren die Zahlen auch zu gering.

Intestinale Befallsmuster	(n)	ANCA-Test positiv		ANCA-Test negativ	
Ausschließlich Dünndarm	(6)	0	(0,0%)	6	(100%)
Dünn- und Dickdarm	(22)	5	(22,7%)	17	(77,3%)
Ausschließlich Kolon	(4)	0	(0,0%)	4	(100,%)

Tab. 11: Zusammenhang des intestinalen Befalls des Morbus Crohn und dem Vorkommen von ANCA.

5.1.1.2 Zusammenhang zwischen Vorkommen von ANCA und vorausgegangener Darmresektion

Bei einem der fünf ANCA-positiven Patienten wurde zwei Jahre zuvor eine Ileozökalresektion vorgenommen. Bei den fünf weiteren resezierten Patienten konnten keine ANCA nachgewiesen werden. Allerdings liegen keine Ergebnisse über das Auftreten von ANCA vor der Operation vor. Aus den hier vorliegenden Daten lässt sich keine Assoziation zwischen Vorkommen von ANCA und vorausgegangener Resektion feststellen.

5.1.1.3 Zusammenhang zwischen Vorkommen von ANCA bzw. deren Titer und der Erkrankungsdauer bzw. dem Erkrankungsalter

Tabelle 12 zeigt die Erkrankungsdauer, das Erkrankungsalter und den ANCA-Titer der fünf ANCA-positiven Morbus Crohn Patienten. Die Kinder leiden im Schnitt seit 9,6 Jahren an ihrer Erkrankung, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren sie 11,6 Jahren alt.

Da diese beiden Mittelwerte annähernd denen des Gesamtkollektivs der Morbus Crohn Patienten entsprechen, kann man daraus schließen, dass kein Zusammenhang zwischen ANCA Vorkommen und Erkrankungsdauer bzw. -alter vorliegt ($p=0,449$; $p=0,266$).

Wie sich ebenfalls Tabelle 12 entnehmen lässt, nehmen die ANCA-Titer mit zunehmender Erkrankungsdauer ab, eine negative Korrelation ist nachweisbar ($r=-0,95$; $p=0,014$). Das Erkrankungsalter hingegen lässt keinen Zusammenhang mit dem Vorkommen von ANCA erkennen ($p=0,266$).

Erkrankungsdauer (Jahre)	Erkrankungsalter (Jahre)	Titer
1	11	320
2	15	320
5	14	40
18	11	40
22	7	20

Tab. 12: Korrelation von Erkrankungsdauer, Erkrankungsalter und ANCA- Titer bei Morbus Crohn

5.1.1.4 Zusammenhang zwischen PCDAI und ANCA-Titer

Tabelle 13 zeigt die berechneten PCDAI Werte für die ANCA-positiven Morbus Crohn Patienten. Es gehen jedoch nicht die exakten Aktivitätsindices ein, da ein Laborparameter zur genauen Berechnung fehlte. Es ergibt sich keinen Zusammenhang zwischen PCDAI und ANCA Titer ($r=-0,24$).

Der Mittelwert der PCDAIs der ANCA-positiven Patienten mit 127 unterscheidet sich nur geringfügig von dem der negativen Patienten mit 122.

PCDAI	ANCA-Titer
139	320
103	320
125	40
153	40
114	20

Tab. 13: Korrelation zwischen PCDAI und ANCA-Titer bei Morbus Crohn

5.1.2 Vorkommen von ANCA bei Colitis ulcerosa

Bei acht der 19 getesteten Seren von Patienten mit Colitis ulcerosa konnten ANCA nachgewiesen werden. Zwei von ihnen zeigten ein cytoplasmatisches c-ANCA Muster, bei weiteren zwei handelte es sich um klassische p-ANCA und bei den restlichen vier um x-ANCA (Abbildung 10). Die Titer der positiven Seren sind in Abbildung 11 aufgezeigt. Ein Mädchen mit dem höchsten p-ANCA Titer von 1:1280 leidet zusätzlich an einer primärsklerosierenden Cholangitis. Auch bei dieser Erkrankung werden p-ANCA häufig beschrieben (28, 31). Insgesamt sind ca. 4% aller Colitis ulcerosa Patienten von einer begleitenden sklerosierenden Cholangitis betroffen (75).

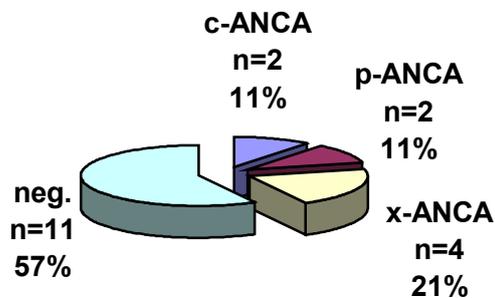


Abb. 10: Prozentuale Verteilung ANCA-positiver und -negativer Seren bei Colitis ulcerosa Patienten

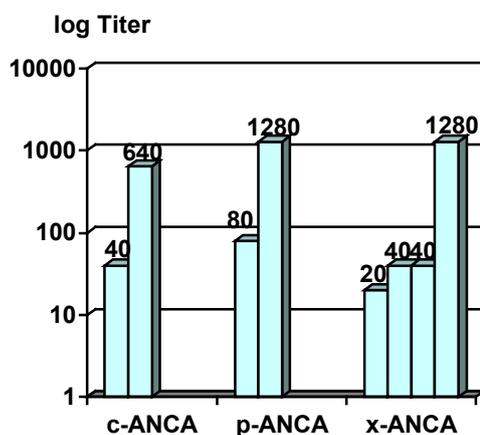


Abb. 11: Titer der positiven Seren

5.1.2.1 Zusammenhang zwischen Vorkommen von ANCA und intestinalem Befallsmuster

P-ANCA (1:80; 1:1280) konnten bei zwei, c-ANCA (1:640) bei einem der Kinder mit Pankolitis nachgewiesen werden.

Während sich bei 3 Enddarmkolitiden ein p-ANCA (Titer: 1:20-1:1280) zeigte, konnte bei nur einem Patienten mit linksseitiger Kolitis ein p-ANCA (1:40) und bei einem mit diskontinuierlicher Kolitis ein c-ANCA (1:40) gefunden werden (Tabelle 14).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich keine Assoziation zwischen der Ausbreitung der Erkrankung und dem Vorkommen von p-ANCA feststellen ($p=0,142$).

	Pancolitis (n = 7)	Linksseitige Kolitis (n = 4)	Enddarmcolitis (n = 4)	Diskontinuierliche Kolitis (n = 4)
p-ANCA positiv	2	1	3	
Titer	1:80; 1:1280	1:40	1:20; 1:40; 1:280	
c-ANCA positiv	1			1
Titer	1:640			1:40

Tab. 14: Beziehung zwischen Krankheitsausdehnung und ANCA-Vorkommen bzw. -Titer.

5.1.2.2 Zusammenhang zwischen Vorkommen von ANCA bzw. deren Titer und Erkrankungsdauer und Erkrankungsalter

Die acht ANCA positiven Colitis ulcerosa Patienten leiden im Schnitt seit 2,1 Jahren an ihrer Erkrankung. Zum Zeitpunkt der Diagnose waren die Patienten durchschnittlich 10,0 Jahre alt. Die Mittelwerte entsprechen auch hier wieder annähernd denen des gesamten Patientenkollektivs der Colitis ulcerosa. Aus den Daten der Tabelle 15 lassen sich weder Zusammenhänge zwischen Erkrankungsdauer und Vorkommen bzw. Titer von ANCA ($p=0,655$, $p=1$) noch zwischen Erkrankungsalter und Vorkommen von ANCA bzw. deren Titer erkennen ($p=0,465$, $p=0,866$).

Erkrankungsdauer (Jahre)	Erkrankungsalter (Jahre)	Titer
0	6	1280
0	13	40
1	6	40
1	12	640
1	10	40
2	12	20
3	13	1280
9	8	80

Tab. 15: Korrelation zwischen Erkrankungsdauer, Erkrankungsalter und ANCA-Titer bei Colitis ulcerosa

5.1.2.3 Zusammenhang zwischen ANCA-Titer und Schwere der Erkrankung.

Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen der Höhe des Titers und der Schwere der Erkrankung feststellen.

Die Patientin, die einen p-ANCA mit dem Titer von 1:1280 aufweist leidet zusätzlich an einer primär-sklerosierenden Cholangitis, die ebenfalls mit der Bildung von p-ANCAs assoziiert ist (28, 31). Bei einer Patientin, bei der die Erkrankung leicht ausgeprägt und auf den Enddarm beschränkt ist, fanden wir einen x-ANCA mit ebenfalls einem Titer von 1:1280. Auch die weiteren 4 positiven Patienten leiden an einer eher milden Form der Erkrankung.

5.1.3 Zusammenfassung ANCA-Test

Glaukt man der Firma „The Binding Site“ und auch diversen Publikationen (61, 65), so spielen in der Diagnostik und Differentialdiagnostik von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vor allem die p-ANCA und x-ANCA eine entscheidende Rolle. Aus diesem Grund gilt nun der p- und der x-ANCA als positiv, während die c-ANCA bei zwei der Colitis ulcerosa Patienten zu den negativen Seren zählen. ANCA wurden sowohl bei Colitis ulcerosa als auch bei Morbus Crohn gefunden, wenn auch seltener. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,180$). Allerdings waren ANCA signifikant häufiger bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn Patienten verglichen mit den Kontrollkindern ($p<0,001$, $p<0,05$).

		Patientenzahl					
		CU	% CU	MC	%MC	K	% K
Test	positiv	6	31,6	5	15,6	0	0
	negativ	13	68,4	27	84,4	30	100

Tab. 16: Zusammenfassung der Ergebnisse des ANCA-Tests

Aus den Werten der Tabelle 16 ergeben sich für den ANCA-Test folgende Ergebnisse:

Sensitivität für Colitis ulcerosa	31,6 %
Spezifität für Colitis ulcerosa	91,9 %
Positiver Vorhersagewert für Colitis ulcerosa	54,6 %
Negativer Vorhersagewert für Colitis ulcerosa	81,4 %

Tab. 17: Ergebnisse des ANCA-Tests

Interpretiert man diese Ergebnisse, so bedeutet dies, dass nur 31,6 % der Colitis ulcerosa Patienten p- und x-ANCA hatten und diese auch bei 15,6% der Morbus Crohn Patienten gefunden wurden. Der Test lässt bei 68,4% der Colitis ulcerosa Patienten die Erkrankung nicht erkennen.

Bei 91,9% der der nicht an Colitis ulcerosa erkrankten Kinder konnten keine ANCA nachgewiesen werden, in 8,1% jedoch schon. Bei diesen Patienten handelte es sich ausschließlich um Morbus Crohn Patienten, bei denen die Diagnose durch Endoskopie, Histologie und Radiologie gesichert ist. Berechnet man die Spezifität des Tests ohne

Einbeziehung der Kontrollpatienten so erhält man einen wesentlich geringeren Wert von 84,4%.

Bei positivem Test hat man mit einer Wahrscheinlichkeit von 54,6% die Erkrankung Colitis ulcerosa vorliegen, allerdings sind auch 45,4% der positiv getesteten Kinder nicht von dieser Erkrankung betroffen.

81,4% der negativ getesteten Patienten haben tatsächlich einen Morbus Crohn bzw. gehören der Kontrollgruppe an, 18,6% waren jedoch Colitis ulcerosa Patienten.

5.2 ASCA-Test

5.2.1 Test auf IgA Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*

Das Auftreten von IgA Antikörpern gegen *Saccharomyces cerevisiae* wird in Tabelle 18 wiedergegeben. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem Vorkommen von IgA Antikörpern bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Patienten ($p < 0,05$) bzw. Kontrollkindern ($p < 0,001$) nachgewiesen werden. Der Unterschied zwischen Colitis ulcerosa Patienten und den Kontrollkindern bezüglich des Vorhandenseins von IgA-ASCA war nicht signifikant ($p = 0,439$).

		Patientenzahl					
		MC	%MC	CU	%CU	K	%K
IgA	positiv	12	37,5%	1	5,3%	4	5,5%
Test	negativ	20	62,5%	18	94,7%	69	94,5%

Tab. 18: Ergebnisse des IgA ASCA-Tests

Aus den Werten aus der Tabelle 18 lassen sich für den Test auf IgA Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* folgende Größen berechnen:

Sensitivität für Morbus Crohn	37,5%
Spezifität für Morbus Crohn	94,6%
Positiver Vorhersagewert für Morbus Crohn	70,6%
Negativer Vorhersagewert für Morbus Crohn	81,3%

Tab. 19: Ergebnisse des IgA ASCA-Test

Interpretiert man diese Ergebnisse so heißt dies, dass 37,5% der Morbus Crohn Patienten mit Hilfe des IgA ASCA-Tests richtig erkannt werden. Allerdings zeigen auch 5,3% der Colitis ulcerosa und 5,3% der Kontrollpatienten ein positives Testergebnis. Der Test hilft bei 62,5% der Morbus Crohn Patienten diagnostisch nicht weiter.

Bei 94,6% der nicht an Morbus Crohn erkrankten Kinder konnten keine IgA Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* nachgewiesen werden, bei 5,4% jedoch schon.

Bei positivem Test liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 70,6% die Erkrankung Morbus Crohn vor, allerdings sind 29,4% der positiv getesteten Kinder nicht von dieser Erkrankung betroffen.

81,3% der negativ getesteten Patienten gehörten der Colitis ulcerosa bzw. der Kontrollgruppe an, 18,7% waren jedoch Morbus Crohn Patienten.

Abbildung 12 zeigt die Antikörperkonzentrationen für alle drei Patientengruppen. Um eine bessere Übersicht zu erhalten, wurden die Konzentrationen logarithmisch aufgetragen.

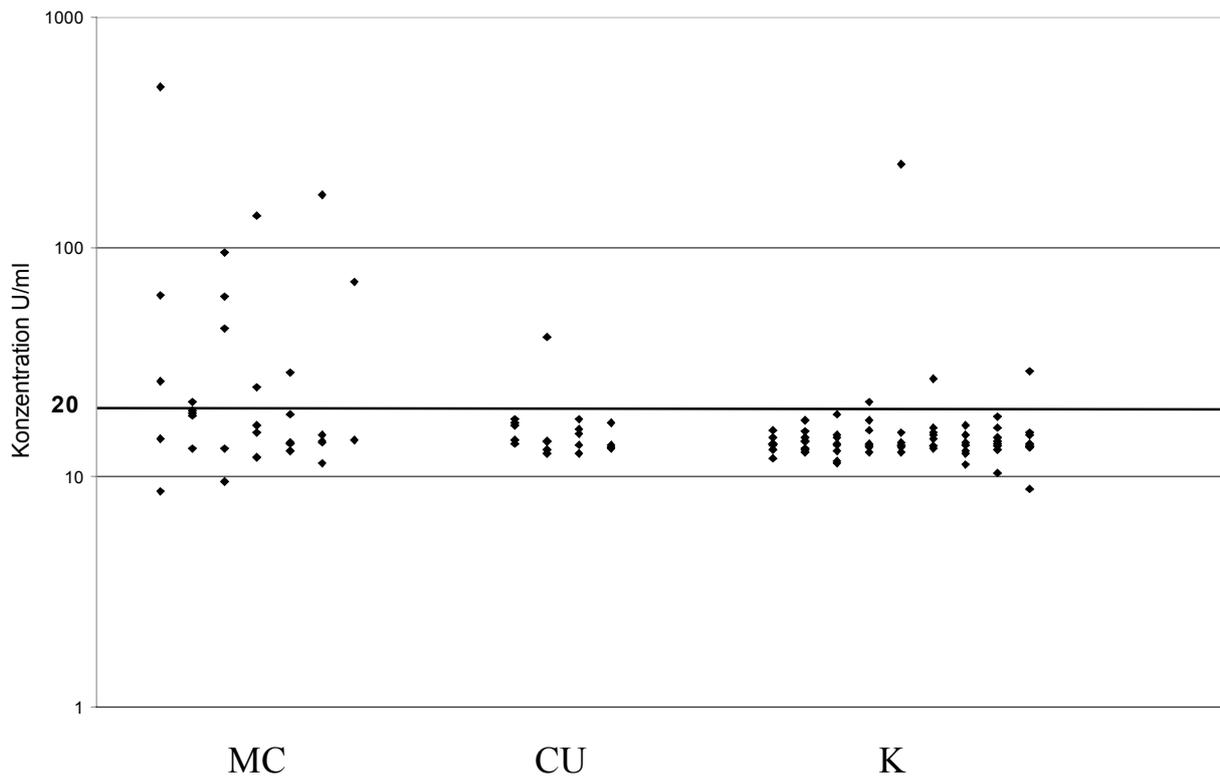


Abb. 12: IgA Konzentration bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Kontrollpatienten; positives Ergebnis ab Konzentration >20 U/ml

Der Unterschied der IgA Antikörper Konzentrationen gegen *Saccharomyces cerevisiae* war signifikant zwischen den Morbus Crohn Patienten und den Colitis ulcerosa bzw. Kontrollkindern ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Die Antikörperkonzentration der Colitis ulcerosa Kinder unterschied sich nicht signifikant von der der Kontrollkinder ($p = 0,234$).

5.2.2 Test auf IgG-Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*

Aus Tabelle 20 geht das Vorkommen von IgG-Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* für die Patienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und die Kinder der Kontrollgruppe hervor. Auch hier konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem Vorkommen von IgG-Antikörpern bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Patienten ($p < 0,05$) bzw. Kontrollkindern ($p < 0,001$), nicht jedoch zwischen Colitis ulcerosa Patienten und Kontrollkindern ($p = 0,97$) nachgewiesen werden.

		Patientenzahl					
		MC	% MC	CU	% CU	K	% K
IgG	positiv	16	50%	3	15,8%	7	9,6%
Test	negativ	16	50%	16	84,2%	66	90,4%

Tab. 20: Ergebnisse des IgG ASCA-Tests

Aus den Werten der Tabelle 20 lassen sich für den Test auf IgG-Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* folgende Größen berechnen.

Sensitivität für Morbus Crohn	50,0 %
Spezifität für Morbus Crohn	89,1 %
Positiver Vorhersagewert für Morbus Crohn	61,5 %
Negativer Vorhersagewert für Morbus Crohn	83,6 %

Tab. 21: Ergebnisse des IgG ASCA-Test

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse wird deutlich, dass bei der Hälfte der Morbus Crohn Patienten IgG ASCA-Antikörper nachweisbar sind. Allerdings zeigten auch 15,8% mit Colitis ulcerosa und 9,6% der Kontrollgruppe ein positives Ergebnis. 50% der Morbus Crohn Patienten bleiben mit diesem Test unentdeckt. Bei 89,1% der nicht an Morbus Crohn Patienten konnten tatsächlich keine Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* gefunden werden, bei 10,9% jedoch schon.

Bei positivem Testergebnis hat man mit einer Wahrscheinlichkeit von 61,5% die Erkrankung Morbus Crohn vorliegen, allerdings waren 38,5% der positiv getesteten Kinder nicht von dieser Krankheit betroffen.

83,6% der Patienten ohne Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* gehörten der Colitis ulcerosa bzw. der Kontrollgruppe an, 16,4% waren jedoch Morbus Crohn Patienten.

In Abbildung 13 sind die verschiedenen Antikörperkonzentrationen der Patientengruppen aufgetragen.

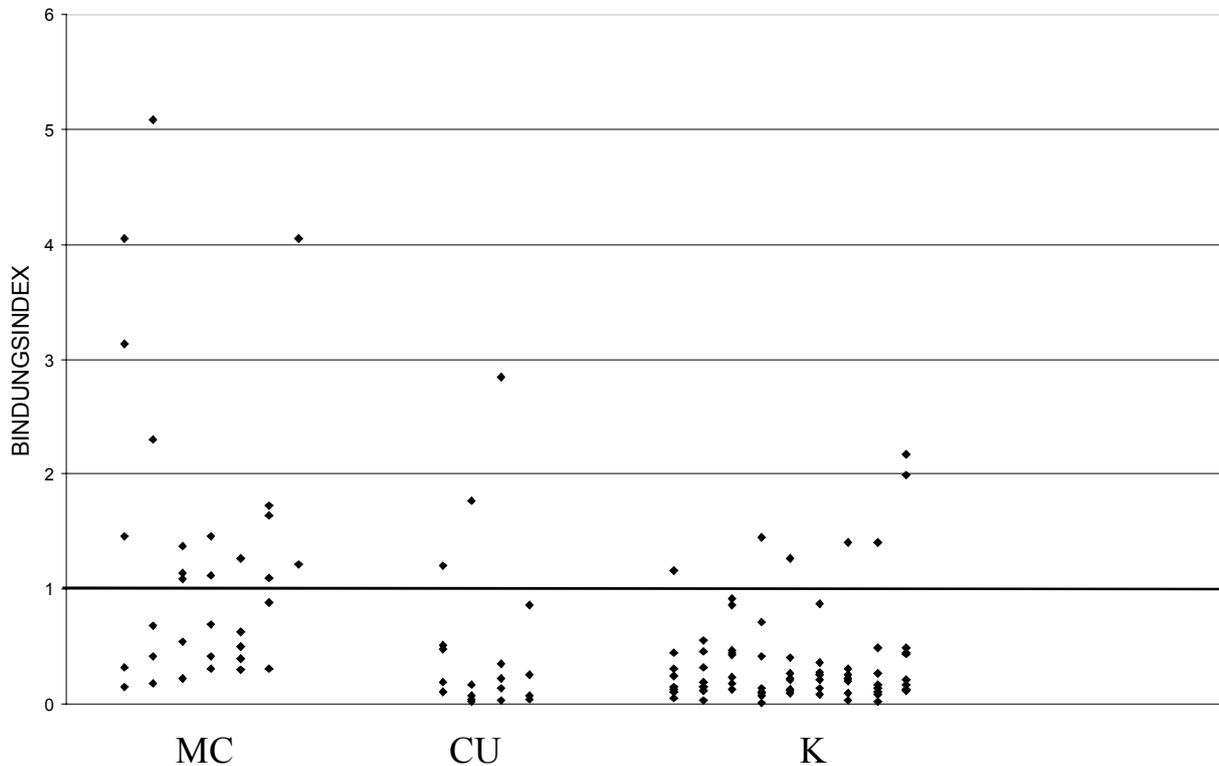


Abb. 13: IgG Bindungsindizes bei Morbus Crohn (MC), Colitis ulcerosa (CU) und Kontrollpatienten (K); positives Ergebnis ab Bindungsindex >1

Der Unterschied zwischen den mittleren Bindungsindizes der verschiedenen Erkrankungsgruppen war sowohl signifikant zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ($p < 0,01$) als auch zwischen Morbus Crohn und Kontrollkindern ($p < 0,001$). Es konnte kein signifikanter Unterschied des IgG Bindungsindexes zwischen den Colitis ulcerosa Patienten und den Kontrollkindern nachgewiesen werden ($p = 0,599$).

5.2.3 Sowohl IgG- als auch IgA-Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* positiv

Die Voraussetzung dafür, dass der Test als positiv gewertet wird ist nun, dass sowohl IgA also auch IgG-Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* im Serum der Patienten gefunden werden konnten.

		Patientenzahl					
		MC	%MC	CU	%CU	K	%K
Test	positiv	10	31,3%	1	5,3%	1	1,4%
	negativ	22	68,7%	18	94,7%	72	98,6%

Tab. 22: IgG und IgA ASCA-positiv bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Kontrollpatienten

Aus diesen Werten lassen sich wieder folgende Größen für den doppelt positiven ASCA-Test berechnen:

Sensitivität für Morbus Crohn	31,3%
Spezifität für Morbus Crohn	97,8%
Positiver Vorhersagewert für Morbus Crohn	83,3%
Negativer Vorhersagewert für Morbus Crohn	80,4%

Tab. 23: Ergebnisse IgG und IgA ASCA-positiv

Diese Ergebnisse bedeuten, dass bei 31,3% der Morbus Crohn Patienten IgA und IgG Antikörper positiv sind.

Bei 97,8% der nicht an Morbus Crohn erkrankten Kinder konnte kein positives Ergebnis in beiden Tests gefunden werden, bei 2,2% der Fälle schon.

Bei positivem Test liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 83,3% Morbus Crohn vor, in 16,7% der Fälle handelt es sich jedoch um Colitis ulcerosa oder Kontrollpatienten.

80,4% der negativ getesteten Kinder gehören der Colitis ulcerosa bzw. der Kontrollgruppe an, 19,6% waren jedoch Morbus Crohn Patienten.

5.2.4 IgG und/oder IgA gegen *Saccharomyces cerevisiae* positiv

Fasst man nun den IgG und den IgA Anti-*Saccharomyces-cerevisiae* Test zusammen, so gilt das Ergebnis als positiv, wenn mindestens ein Antikörper in dem Patientenserum nachgewiesen wurde. Der Test war bei Morbus Crohn Patienten signifikant häufiger positiv als bei Colitis ulcerosa bzw. Kontrollkindern ($p < 0,01$, $p < 0,001$). Zwischen den Colitis ulcerosa Patienten und den Kontrollkindern konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,816$). Bei den 3 positiven Colitis ulcerosa Kindern ist die Diagnose mittels Endoskopie und Histologie gesichert. Die zehn ASCA-positiven Kontrollpatienten setzten sich aus acht mit Mukoviszidose und jeweils einem Patienten mit Kurzarm-Syndrom bzw. Zöliakie zusammen.

		Patientenzahl					
		MC	%MC	CU	%CU	K	%K
Test	positiv	18	56,3%	3	15,8%	10	13,7%
	negativ	14	43,7%	16	84,2%	63	86,3%

Tab. 24: Zusammenfassung des ASCA-Test; Test positiv, wenn mindestens IgG oder IgA positiv

Aus diesen Werten lassen sich für den kombinierten ASCA-Test folgende Ergebnisse errechnen:

Sensitivität für Morbus Crohn	56,3%
Spezifität für Morbus Crohn	85,9%
Positiver Vorhersagewert für Morbus Crohn	58,1%
Negativer Vorhersagewert für Morbus Crohn	84,9%

Tab. 25: Ergebnisse des kombinierten ASCA-Tests

Interpretiert bedeuten diese Ergebnisse, dass 56,3% der Morbus Crohn Patienten mit Hilfe des kombinierten ASCA-Tests richtig erkannt wurden. Allerdings zeigten auch 15,8% der Colitis ulcerosa und 13,7% der Kontrollpatienten ein positives Ergebnis. In 43,7% verschleiert der Test die Erkrankung Morbus Crohn.

Bei 85,9% der nicht an Morbus Crohn erkrankten Kinder konnten keine Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* nachgewiesen werden, bei 14,1% hingegen schon.

Bei positiven Testergebnis hat man mit einer Wahrscheinlichkeit von 58,1% wirklich Morbus Crohn vorliegen, allerdings sind auch 41,9% der positiv getesteten Kinder nicht von dieser Erkrankung betroffen.

84,9% der negativ getesteten Kinder gehören der Colitis ulcerosa oder Kontrollgruppe an, 15,1% waren jedoch Morbus Crohn Patienten.

5.2.5 Zusammenhang zwischen Vorkommen von ASCA und dem intestinale Befallsmuster bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Von den drei positiven Colitis ulcerosa Kindern zeigen zwei das Bild einer Pankolitis und eines das einer linksseitigen Kolitis. Somit lässt sich kein signifikanter Zusammenhang feststellen ($p=0,455$).

Die 18 positiven Morbus Crohn Patienten setzten sich aus 13 mit Kolon- und Dünndarbefall, drei mit ausschließlichem Dünndarbefall und zwei mit alleinigem Kolonbefall zusammen.

Am Häufigsten sind diejenigen Patienten mit Kolon und Dünndarbefall (59,1%) betroffen. Kindern mit alleinigem Dünndarbefall oder mit ausschließlichem Dickdarbefall sind zu jeweils 50 % betroffen. Dennoch lässt sich auch hier kein signifikanter Zusammenhang feststellen ($p=0,891$) (Tabelle 26).

		ASCA-Test positiv		ASCA-Test negativ	
Befall bei Morbus Crohn	(n)				
ausschließlich Dünndarm	(6)	3	(50,0%)	3	(50,0%)
Dünn- und Dickdarm	(22)	13	(59,1%)	9	(40,9%)
ausschließlich Kolon	(4)	2	(50,0%)	2	(50,0%)
Befall bei Colitis ulcerosa	(n)				
Pankolitis	(7)	2	(28,6%)	5	(71,4%)
linksseitige Kolitis	(4)	1	(25,0%)	3	(75,0%)
Enddarmkolitis	(4)	0	(0,0%)	4	(100%)
diskontinuierliche Kolitis	(4)	0	(0,0%)	4	(100%)

Tab. 26: Zusammenhang zwischen intestinale Befall der Erkrankungen und ASCA-Testergebnis

5.2.6 Zusammenhang zwischen Auftreten von ASCA und vorausgegangener Darmresektion

Im Zeitraum von 1984 und 1998 sind sechs der Morbus Crohn Patienten einer Darmresektion unterzogen worden. Zwei der operierten Kinder zeigten sowohl IgG- als auch IgA-Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* auf. Bei ihnen lag der Eingriff zwei bzw. sieben Jahre zurück. Patienten, die vor 13 bzw. 16 Jahren operiert wurden, zeigten nur positive IgG Werte. Negative Ergebnisse konnten bei zwei Kindern gefunden werden, die vor einem bzw. sechs Jahren operiert wurden. Leider sind bei keinem der Kinder vor der Resektion ASCA-Bestimmungen vorgenommen worden, somit ist es nicht möglich zu beurteilen, ob aufgrund der Operation Veränderungen auftraten. Die Tatsache, dass vier der sechs resezierten Patienten mindestens einen positiven ASCA-Test aufweisen, lässt darauf schließen, dass die Operation keinen Einfluss auf das Vorhandensein von ASCA hat. Auch die Zeit, die zwischen der Operation und der Erhebung der Antikörper lag, lässt keinen Rückschluss auf einen Zusammenhang mit dem Verschwinden oder Persistieren der Antikörper zu.

5.2.7 Zusammenhang zwischen Vorkommen von ASCA und Erkrankungsalter bzw. -dauer

Es ist weder eine Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer noch dem Erkrankungsalter und dem Vorkommen von Anti-*Saccharomyces-cerevisiae* Antikörpern bei den Morbus Crohn Patienten feststellbar ($p=0,127$, $p=0,105$).

5.2.8 Zusammenhang zwischen ASCA-Titer und Höhe des Pediatric Crohns`disease activity index (PCDAI)

Der von uns bestimmte PCDAI wurde mit Hilfe der unter 4.1.3. beschriebenen Formel berechnet. Es ist keine Assoziation von IgG-Titer gegen *Saccaromyces-cerevisiae* mit der Höhe des PCDAI ($r=0,209$, $p=0,155$) feststellbar. Noch geringer zeigte sich die Korrelation zwischen IgA- ASCA-Titer und PCDAI ($r=0,037$, $p=0,802$). Allerdings ging bei uns nicht der tatsächliche Aktivitätsindex in die Statistik ein, da ein Laborparameter zur genauen Berechnung fehlte.

5.3 Zusammenfassung der ANCA- und ASCA-Tests

Ginge man davon aus, dass positive ANCAs eine Colitis ulcerosa begleiten und ASCAs nur bei Morbus Crohn nachgewiesen werden, so käme den verschiedenen Antikörpern eine differentialdiagnostische Bedeutung zu. Tabelle 27 zeigt die Diagnosen, die man alleine mit Hilfe der Tests erhalten würde, sowie die tatsächlichen mit Hilfe der herkömmlichen Methoden erstellten Diagnosen. Hierbei wurden nur die 30 Kontrollpatienten berücksichtigt, bei denen auch der ANCA-Test durchgeführt wurde. Die Testdiagnose Morbus Crohn wird gestellt, wenn der ANCA-Test negativ und der ASCA-Test positiv ist. Wobei hier wieder gilt, dass mindestens IgG oder IgA positiv ist.

Für die Diagnose Colitis ulcerosa sind positive ANCA erforderlich, wobei nur p- und x-ANCA als positiv gewertet werden, bei negativen ASCA.

Die Testdiagnose „Kontrollpatient“ wurde gestellt, wenn sowohl ANCA als auch ASCA-negativ waren.

<u>Diagnose laut Testergebnis (n)</u>		<u>Tatsächlich vorliegende</u>		
		<u>Erkrankung</u>		
		MC (32)	CU (19)	K (30)
Testdiagnose: „MC und CU“ (3) = ANCA positiv ASCA: IgG und/der IgA positiv	gesamt	3		
	% der Erkrankung	9,4%		
	% der Testdiagnose	100,0%		
Testdiagnose: „MC“ (21) = ANCA negativ ASCA: IgG und/oder IgA positiv	gesamt	15	3	3
	% der Erkrankung	46,9%	15,8%	10,0%
	% der Testdiagnose	71,4%	14,3%	14,3%
Testdiagnose: „CU“ (8) = ANCA pos. ASCA: IgG und IgA negativ	gesamt	2	6	
	% der Erkrankung	6,3%	31,6%	
	% der Testdiagnose	25,0%	75,0%	
Testdiagnose: „K“ (49) = ANCA negativ ASCA-IgG und IgA negativ	gesamt	12	10	27
	% der Erkrankung	37,5%	52,6%	90,0%
	% der Testdiagnose	24,5%	20,4%	55,1%

Tab. 27: Ergebnisse ANCA- und ASCA-Test kombiniert

Tabelle 27 zeigt, dass man für drei Morbus Crohn Patienten ein positives Ergebnis in beiden Tests erhält.

Wird nun mit Hilfe der Tests die Diagnose Morbus Crohn gestellt, so trifft dies zu 71,4% auch wirklich zu. 14,3% der als Morbus Crohn getesteten Kinder sind jedoch an Colitis ulcerosa erkrankt und weitere 14,3% haben weder einen Morbus Crohn noch eine Colitis ulcerosa.

Kommt man mit Hilfe der Tests auf die Diagnose Colitis ulcerosa, so stimmt dies in 75% der Fälle, die restlichen 25% leiden jedoch an Morbus Crohn.

Patienten mit negativen Testergebnissen gehören nur zu 55,1% wirklich der Kontrollgruppe an, 24,5% leiden jedoch an Morbus Crohn und weitere 20,4% an Colitis ulcerosa.

46,9% der Morbus Crohn Patienten werden mit Hilfe der beiden Tests richtig identifiziert, 6,3% werden fälschlicher Weise als Colitis ulcerosa und weitere 37,5% als gesunde Patienten angesehen.

Bei den Colitis ulcerosa Patienten wurden 31,6% richtig erkannt, 15,8% wurden als Morbus Crohn und die restlichen 52,6% als Kontrollpatienten angesehen.

Von den Kontrollpatienten wurden 90% als solche erkannt, die restlichen 10% wären laut Test Morbus Crohn Patienten.

Es ergeben sich für den kombinierten Test folgende Ergebnisse:

Sensitivität für Morbus Crohn	46,9%
Spezifität für Morbus Crohn	87,8%
Positiver Vorhersagewert für Morbus Crohn	71,4%
Negativer Vorhersagewert für Morbus Crohn	71,7%
<hr/>	
Sensitivität für Colitis ulcerosa	31,6%
Spezifität für Colitis ulcerosa	96,8%
Positiver Vorhersagewert für Colitis ulcerosa	75,0%
Negativer Vorhersagewert für Colitis ulcerosa	82,7%

Tab. 28: Ergebnisse des kombinierten Tests

6 Diskussion

Die Diagnose und vor allem die Differentialdiagnose unspezifischer chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bereiten oft Schwierigkeiten. Klinisch sind sich die beiden unspezifischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sehr ähnlich. Die Diagnose wird unter anderem mit Hilfe der Endoskopie und dabei gewonnener Biopsien sowie der Radiologie gestellt. Oftmals können aber trotz Verdacht auf einen Morbus Crohn die typischen Granulome in der Biopsie nicht nachgewiesen werden. Der Befall des terminalen Ileums ist in der Praxis oft nicht so herausstechend und diagnoseweisend wie es in den Lehrbüchern beschrieben wird. Diese Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen führten zur Einführung des Begriffes „indeterminate Colitis“. Skandinavische Publikationen zeigen, dass 5-23% der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen als indeterminate Colitis beschrieben werden (38). In einer schwedischen Arbeit konnten sogar 31,3% der pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nicht genau einer der beiden Erkrankung zugeschrieben werden. (46)

Die Konsequenzen einer Fehldiagnose werden bei der Therapie deutlich. Während bei einer Colitis ulcerosa eine Ileostomie gelegentlich indiziert sein kann, stellt diese eine ungünstige Maßnahme bei Vorliegen eines Morbus Crohn dar, hierbei kann es zu Fistelbildung und Stenosierung kommen. (15,40).

Es ist daher von großem Interesse zusätzliche diagnostische Verfahren zu entwickeln, die die Zuordnung der unspezifischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erleichtern. Derzeit werden zwei serologische Tests auf dem Markt angeboten, die in mehreren Studien hinsichtlich ihres Nutzens bei der Diagnose und Differentialdiagnose der unspezifischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersucht wurden. Ein Test weist Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) und der andere anti-neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper (ANCA) nach. Da die Ergebnisse der einzelnen Studien zum teil stark divergieren, erschien es notwendig eine eigene Untersuchung zu veranlassen. In unserer Studie haben wir Seren von 32 Morbus Crohn und 19 Colitis ulcerosa Patienten auf das Vorhandensein von anti-*Saccharomyces-cerevisiae* Antikörper und anti-neutrophilen-cytoplasmatischen Antikörper getestet und mit 73 (ASCA) bzw. 30 (ANCA) Seren von Kontrollkindern verglichen.

6.1 ANCA Test

Der Test auf anti-neutrophile-cytoplasmatische Antikörper wurde bereits von mehreren Studiengruppen in der Literatur beschrieben (Tabelle 29). Dabei wird zwischen Studien in der Erwachsenen- bzw. der Pädiatrischen Population unterschieden. Die Autoren Proujansky et al. (61), Olives et al. (54), Ruemmele et al. (65), Hoffenberg et al. (32) und Winter et al. (92) führten ihre Studien an Kindern durch. Der Mittelwert für die Sensitivität beträgt 54%, der der Spezifität liegt bei 86%. In der Erwachsenenengruppe ergeben sich Mittelwerte von 55% für die Sensitivität und 90% für die Spezifität. Es lässt sich somit kein Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen in der Sensitivität und der Spezifität der Tests auf anti-neutrophile-cytoplasmatische Antikörper in der Diagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erkennen.

Tabelle 29 zeigt, dass die höchste Sensitivität mit 75 % von Oudkerk Pool et al. 2,5-mal so hoch ist, wie die von Lombardi et al. mit 30%. Auch bei der Spezifität liegt der Wert von Ruemmele et al. mit 97% 1,5-mal so hoch, wie der von Hoffenberg et al. mit 65%.

Autoren	Sensitivität	Spezifität	
Unsere Studie	32 %	92 %	
Proujansky et al. (61)	46 %	79 %	Pädiatrische Studien
Olives et al. (54)	46 %	94 %	
Ruemmele et al. (65)	57 %	97 %	
Hoffenberg et al. (32)	60 %	65 %	
Winter et al. (92)	62 %	97 %	
Lombardi et al. (49)	30 %	91 %	Studien in der erwachsenen Population
Peeters et al. (57)	50 %	95 %	
Quinton et al.(62)	65 %	85 %	
Oudkerk Pool et al. (56)	75 %	88 %	

Tab. 29: Vergleich unserer ANCA Ergebnissen mit anderen Studien

Allerdings muss man bei dem Vergleich der unterschiedlichen Ergebnisse die verschiedenen verwendeten Testverfahren berücksichtigen. Dass die verschiedenen Techniken ELISA und indirekte Immunfluoreszenz, die zur Bestimmung von ANCA angewendet werden, zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, wird in mehreren Publikationen beschrieben.

Oudkerk Pool et al. (56) beschreiben eine geringere Sensitivität unter Verwendung des ELISA-Tests im Gegensatz zur indirekten Immunfluoreszenztechnik (39% / 75%), die Spezifität verhielt sich entgegengesetzt (97% / 88%). Dies bedeutet, dass mehr Colitis ulcerosa Patienten mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenztechnik erkannt wurden. Die Autoren Saxon et al. (73) kamen zu Resultaten, die im Widerspruch dazu stehen. Die Sensitivität von ELISA und indirekter Immunfluoreszenztechnik wurden hier mit 84% und 68% angegeben, die Spezifitäten mit 88% und 85%. Hier wurden mehr Colitis ulcerosa Patienten mittels ELISA-Test entdeckt. Beide Studien wurden an erwachsenen Patienten durchgeführt.

Die Studien, die wie wir nur indirekte Immunfluoreszenztechnik zur Bestimmung von anti-neutrophilen-cytoplasmatischen Antikörpern verwendeten, waren Proujansky et al. (61), Olives et al. (54), Lombardi et al. (49), Peeters et al. (57), Quinton et al. (62) und Oudkerk Pool et al. (56). Die anderen drei Autorengruppen untersuchten nur die ELISA-positiven Seren mittels indirekter Immunfluoreszenztechnik.

Die Sensitivität der Studien, die ausschließlich die indirekte Immunfluoreszenztechnik gebrauchten, zeigt einen Unterschied von bis zum 2,5-fachen. Im Gegensatz dazu präsentiert sich der Unterschied der Sensitivität in den Studien, die den ELISA Test verwendeten als wesentlich geringer (1,09-fachen). Ein Grund dafür, dass sich die Sensitivität bei der indirekten Immunfluoreszenztechnik so stark unterscheidet, könnte darin liegen, dass es sich im Gegensatz zu dem ELISA Test um einen subjektiven Test handelt. Die Unterscheidung mittels Lichtmikroskop zwischen gerade noch positivem ANCA-Muster oder schon negativ ist oft nicht einfach. In unserer Studie wurden die Proben deshalb von zwei unabhängigen Untersuchern beurteilt. Um die Störfaktoren so gering wie möglich zu halten, wussten die Untersucher vorher nicht um welches Patientenserum es sich bei der jeweiligen Probe handelte.

In unserer Studie wurden mit Hilfe des ANCA Tests knapp ein Drittel der Colitis ulcerosa Patienten erkannt. Fast die Hälfte der positiven Testergebnisse stammte von Kindern, die nicht an Colitis ulcerosa erkrankt waren. Allerdings weist der Test mit 92% eine hohe Spezifität auf, klammert man jedoch zur Berechnung der Spezifität die Kontrollpatienten aus so erhält man einen Wert von 84,4%. Bei einem negativen Ergebnis kann man nur zu 81,4% sicher sein, dass wirklich keine Colitis ulcerosa vorliegt. Bei einem positiven Testergebnis liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 81,4% wirklich Colitis ulcerosa vor. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Vorkommen von ANCAs bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn Patienten, was letztlich für seine Bewertung ausschlaggebend ist, d.h. er ist nicht hilfreich bei der Differenzierung der beiden Krankheiten.

6.1.1 Zusammenhang zwischen Vorkommen von ANCA bzw. deren Titer und klinischen Parametern der Patienten

Die klinische Bedeutung von anti-neutrophilen-cytoplasmatischen Antikörpern ist immer noch unklar.

Bei unseren Untersuchungen fand sich keine Assoziation zwischen dem Vorkommen von ANCA bzw. deren Titer und der intestinalen Ausbreitung der Colitis ulcerosa. Diese Aussage wird von mehreren anderen Autoren bestätigt (54, 56, 57, 61, 62, 73).

Die meisten Autoren (49, 61) gehen auch mit unserer Feststellung über den Zusammenhang des Auftretens von ANCA und des Erkrankungsmusters bei den Morbus Crohn Patienten konform. Es war auffällig, dass alle Morbus Crohn Patienten mit positivem ANCA-Test eine Kolonbeteiligung aufwiesen. In unserer Studie zeigt die Mehrzahl (69%) der Kinder mit Morbus Crohn einen Dünn- und Dickdarmbefall, 23% dieser Patienten waren ANCA positiv. Allerdings stellen auch hier Autoren (74) andere Behauptungen auf und fanden in ihren Untersuchungen heraus, dass das intestinale Befallsmuster bei Morbus Crohn keine Rolle für das Vorkommen von ANCA spielt. Ob wirklich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem intestinalen Befallsmuster bei Morbus Crohn und dem Vorhandensein von ANCAs besteht erfordert eine Studie mit größerer Patientenzahl.

In unserem untersuchten Patientenkollektiv ließ sich ein negativer Zusammenhang zwischen ANCA-Titer und der Erkrankungsdauer bei Morbus Crohn feststellen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Titer mit zunehmender Dauer der medikamentösen Behandlung rückläufig sind. Falls dies jedoch wirklich der Grund wäre, müsste man die gleiche Beziehung auch bei den Colitis ulcerosa Patienten finden können. Bei den Colitis ulcerosa Kindern hingegen konnte weder eine Assoziation zwischen Erkrankungsdauer und Vorkommen von ANCA noch zwischen Alter bei Diagnosestellung und der Bildung von Antikörpern nachgewiesen werden. Dies steht im Einklang mit Beobachtungen anderer Autoren, die allerdings auch keinen Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer bei Morbus Crohn und dem Titer der anti-neutrophilen-cytoplasmatischen Antikörper feststellen konnten (28, 54, 57, 61, 65, 92). Aufgrund der zu geringen Patientenzahl unserer Studie sollte man nicht von einer negativen Korrelation zwischen ANCA-Titer und Dauer der Behandlung ausgehen. Um dies zu verifizieren, sind Studien größeren Umfangs notwendig, die die Patientenseren auch im Verlauf mehrerer Jahre auf das Vorhandensein von ANCAs testen.

In der Literatur konnten keine Angaben über den Verlauf von ANCAs während der Erkrankung gefunden werden.

Aufgrund fehlender präoperativer Untersuchungen konnten wir den Zusammenhang zwischen ANCA und vorausgegangener Darmresektion nicht prüfen. Dieses Problem wird in der Literatur widersprüchlich beurteilt.

Sowohl das Verschwinden nach erfolgter Operation (66, 92) als auch das Persistieren der Antikörper wurde beschrieben (22, 54, 57, 62, 65). Die unterschiedlichen Resultate sind möglicherweise durch den Zeitpunkt der Untersuchung nach der Operation erklärbar. Man weiß nicht, wie lange es dauern würde, bis die ANCA nach einer Darmresektion nicht mehr nachweisbar wären.

Ebenfalls kontrovers diskutiert wird der Zusammenhang zwischen Bildung von anti-neutrophilen-cytoplasmatischen Antikörpern und der Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa. Während einige Autoren (66, 67) eine Korrelation entdecken können, findet die Mehrzahl keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen den beiden Parametern (28, 56, 61, 62, 74). Auch bei uns zeigte sich, dass die Patientin mit dem höchsten x-ANCA Titer unter einer milden Enddarmcolitis leidet. Somit lässt sich kein Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und ANCA-Titer feststellen.

Auch der PCDAI bei Morbus Crohn zeigte keinen Zusammenhang mit dem ANCA-Titer.

Nur wenige Studien (31,74) haben sich diese Frage gestellt, sie kamen jedoch auf das gleiche Ergebnis wie wir.

Die klinische Rolle der p-ANCA ist immer noch unklar. Die Tatsache, dass keine Assoziation zwischen dem Vorkommen von ANCA und klinischen Parametern besteht und dass sie auch noch nach Resektion des entzündeten Darmabschnitts persistieren lässt darauf schließen, dass es sich bei der Bildung der Antikörper nicht um ein Epiphänomen der zugrundeliegenden Entzündung handelt. Im Gegensatz zu Lee et al. (45), die nur bei 2,6% der gesunden Verwandten anti-neutrophile-cytoplasmatische Antikörper nachweisen konnten, fanden Shanahan et al. (82) bei 15,7% der nicht betroffenen Familienmitglieder der Colitis ulcerosa Patienten ANCA im Serum. Auffällig dabei war die Heterogenität des Auftretens der Antikörper. Die Prävalenz der ANCA bei Familienmitgliedern positiver Patienten war 21,4%, wohingegen die der Angehörigen negativer Patienten bei 7% lag.

Diese Feststellungen unterstützen die Theorie, dass es sich bei p-ANCA um einen genetischen Marker der Erkrankung Colitis ulcerosa handeln könnte. Perri et al. (58), Yang et al. (93) und

Toyoda et al. (88) fanden heraus, dass man die Colitis ulcerosa Patienten mit Hilfe der ANCA Positivität bzw. Negativität in zwei verschiedene Gruppen unterteilen kann. Sie zeigten, dass die ANCA-positive Colitis ulcerosa mit HLA-DR2 assoziiert ist, wohingegen die ANCA-negative Colitis vermehrt HLA-DR4 aufweist. Diese genetische Heterogenität lässt die Vermutung zu, dass es mindestens zwei genetisch verschiedene Erkrankungen gibt, die sich als Colitis ulcerosa präsentieren.

Seibold et al. (76) gehen von einer Kreuzreaktivität der p-ANCA und einem Antigen eines anaeroben enterischen Bakteriums aus. Auch Cohavy et al. (12) sind der Meinung, dass p-ANCA gegen ein Epitop eines darmansässigen Bakteriums gerichtet ist.

6.2 ASCA-Test

Auch der Test auf Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* wurde bereits von einigen Studiengruppen untersucht.

Tabelle 30 fasst die Sensitivität und die Spezifität des ASCA-Tests von verschiedenen Autoren zusammen, wobei die Studien von Ruummele et al. und Hoffenberg et al. auch in der pädiatrischen Patientengruppe durchgeführt wurden. Der Unterschied bezüglich Sensitivität und Spezifität zwischen den einzelnen Studien zeigt sich wesentlich geringer als bei dem ANCA-Test. Zur Bestimmung der Antikörper wurde von allen Gruppen ein ELISA-Testverfahren gewählt. Wir erhielten eine Sensitivität für Morbus Crohn von 56% und eine Spezifität von 86%. Der positive Vorhersagewert lag bei 58,1% der negative bei 84,9%.

Fast die Hälfte aller Morbus Crohn Patienten sind durch den Test nicht erkannt worden. Auch sind nur 58,1% der positiven Patienten wirklich an Morbus Crohn erkrankt. Auch hier ist die Spezifität hoch, doch ein negativer Test schließt nur zu 84,9% die Erkrankung Morbus Crohn aus.

Autoren	Sensitivität	Spezifität
Unsere Studie	56 %	86 %
Ruummele et al. (65)	55 %	95 %
Hoffenberg et al. (32)	60 %	88 %
Quinton et al. (62)	61 %	88 %

Tab. 30: Vergleich unserer ASCA-Ergebnisse mit denen anderer Autoren

Bei der Untersuchung auf ASCAs konnten wir zeigen, dass Kinder mit einem Morbus Crohn signifikant erhöhte IgG- und IgA-Konzentrationen gegen *Saccharomyces cerevisiae* aufwiesen. Im Gegensatz dazu hatten Colitis ulcerosa Patienten Werte, die mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar sind. Dies bestätigen frühere Beobachtungen (3, 23, 65).

6.2.1 Zusammenhang zwischen Präsenz von ASCA und klinischen Faktoren der Patienten

Dass Patienten mit Dünndarmbeteiligung, verglichen mit Patienten mit ausschließlichem Kolonbefall, vermehrt Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* bilden (23, 57, 62), konnten wir nicht bestätigen.

Wir konnten keine Assoziation zwischen dem Auftreten von ASCA und der Erkrankungsdauer und dem Alter bei Diagnosestellung feststellen. Andere Studien zeigen auf, dass eine negative Korrelation zwischen IgG-ASCA und dem Alter der Patienten besteht (3). Darroch et al. (14) fanden eine positive Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und IgA ASCA-Konzentrationen. Quinton et al. (62) stellten fest, dass bei ASCA-positiven Morbus Crohn Patienten das Alter bei Diagnosestellung signifikant niedriger war als bei negativen Patienten. All dies konnten wir nicht nachweisen, da unsere kleinen Patienten alle relativ jung waren. Es ist abzuwarten, ob sich die Antikörperkonzentrationen bei diesen Patienten über die Jahre verändern. Auch die anderen pädiatrischen Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und ASCA-Konzentrationen feststellen (32, 65).

Wie auch Ruemmele et al. (65) und Hoffenberg et al. (32) konnten wir keine Beziehung zwischen der Krankheitsaktivität (PCDAI) und der Antikörperkonzentration feststellen.

Insgesamt wurden sechs unserer Patienten einer Darmresektion unterzogen. Vier waren für mindestens einen ASCA positiv. Allerdings liegen keine Testergebnisse von vor der Operation vor. Ruemmele et al. (65) berichteten von sieben Patienten, die durchschnittlich drei Jahre nach einer Darmresektion negative ASCA-Werte hatten. Weitere vier Patienten, die wenige Tage nach der Operation getestet wurden, zeigten positive Ergebnisse. Auch hier fehlen zum Vergleich Untersuchungen vor dem Eingriff. Dieser mögliche Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall zwischen Operation und ASCA-Test konnte bei unseren Patienten nicht beobachtet werden. Jedoch sind auch hier unsere Patientenzahlen zu gering, man müsste eine größere über längeren Zeitraum angelegte Studie betreiben um die Verlaufswerte der Antikörper zu erhalten.

Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* im Serum von Morbus Crohn Patienten wurden erstmals von Main et al. (50) im Jahre 1988 entdeckt. Seither sind die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* und die gegen sie gerichteten Antikörper Gegenstand interessanter Forschungen.

Heelan et al. (30) identifizierten ein 200-kDa Glykoprotein, das sich in der Zellwand befindet, als dominierendes Antigen von *Saccharomyces cerevisiae*. Allerdings sind Antikörper gegen dieses Glykoprotein nicht spezifisch für die Morbus Crohn Patienten, sondern können auch in Seren von HIV-Kranken und Gesunden nachgewiesen werden (70).

Es ist noch absolut unklar, wie die Bildung von Antikörpern gegen *Saccharomyces cerevisiae* mit der Erkrankung Morbus Crohn zusammenhängt.

Familienuntersuchungen haben ergeben, dass Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* auch gehäuft in Seren von ebenfalls erkrankten Angehörigen der Morbus Crohn Patienten auftreten. Dies gilt besonders für Verwandte ersten Grades, aber auch nicht betroffene Familienmitglieder zeigen verglichen mit der Normalbevölkerung, ein vermehrtes Auftreten von ASCA (85).

Sendid et al. (80) untersuchten 20 Familien (Geschwister und Eltern) von Morbus Crohn Patienten. Bei 25% dieser Familien war mindestens ein Elternteil ebenfalls an Morbus Crohn erkrankt. Von den gesunden Elternpaaren war bei 53,3% ein Elternteil ASCA-positiv.

Auch Seibold et al. (78) beschäftigten sich mit dieser Thematik. Hier waren 25% der gesunden Familienmitglieder ersten Grades ASCA-positiv. Sie fanden heraus, dass Verwandte ASCA-positiver Patienten häufiger Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* bildeten als die Angehörigen negativer Patienten.

Das Vorkommen von ASCA bei gesunden Verwandten könnte bedeuten, dass sich diese in einer möglichen subklinischen Phase der Erkrankung befinden und vielleicht im Laufe der Zeit ebenfalls erkranken. Es wäre denkbar, dass sie durch die Existenz der Antikörper für die Erkrankung prädisponiert sind, jedoch noch nicht dem eigentlichen krankheitsauslösenden Faktor ausgesetzt waren. Diese Vermutungen lassen sich jedoch nicht beweisen, da invasive Maßnahmen zur Suche nach Anzeichen eines symptomlosen Morbus Crohn an gesunden Personen unzulässig sind. Es bleibt nur eine langfristige Beobachtung dieser Familien. Die Tatsache, dass so viele gesunde Eltern der Morbus Crohn Patienten ASCA-positiv sind, lässt vermuten, dass neben Erkrankten auch ASCA-positive Eltern einen erheblichen Risikofaktor für Morbus Crohn aufweisen.

Die Frage, weshalb der Körper Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* bildet, lässt nur Spekulationen zu. Eine Hypothese ist, dass durch die erhöhte Permeabilität der Mukosa Nahrungsantigene vermehrt dem intestinalen Immunsystem präsentiert werden. Allerdings konnten Vermeire et al. (89) keinen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von ASCA und dem Grad der intestinalen Permeabilitätserhöhung feststellen. Sie fanden sowohl bei 48% der ASCA-positiven als auch bei 37% der negativen Patienten eine erhöhte Permeabilität. Ein weiterer Punkt, der gegen diese Hypothese spricht, wird von Lindberg et al. (47) und

McKenzie et al. (51) beschrieben. Sie konnten lediglich Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* und nicht gegen Gliadin, Ovalbumin oder *Candida albicans* im Serum von Morbus Crohn Patienten nachweisen. Dies würde man erwarten, wenn tatsächlich die erhöhte intestinale Permeabilität und die daraus resultierende Präsentation an das Immunsystem der Auslöser für die Antikörperbildung wäre. Auch konnten wir kein vermehrtes Vorkommen von Antikörper bei Zöliakie-Kindern nachweisen, obwohl hier eine erhebliche Störung der intestinalen Permeabilität vorliegt (90).

Nach einer weiteren Hypothese existiert eine mögliche strukturelle Ähnlichkeit des Antigens der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* mit einem Epitop anderer Mikroorganismen (z.B. *Mykobakterium paratuberculosis*). Somit könnte es sich bei der Antikörperreaktion um eine sogenannte Kreuzreaktion handeln.

Eine weitere Möglichkeit für die Bildung von Antikörpern gegen *Saccharomyces cerevisiae* besteht darin, dass einige Oligomannoside der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* strukturelle Ähnlichkeit mit Oligomannosiden auf menschlichen Glycokonjugaten besitzen könnten, die als Autoantigene fungieren (79).

Barclay et al. (2) beobachteten 19 Morbus Crohn Patienten über drei Monate. Im ersten Monat ernährten sich die Probanden wie gewöhnlich (Grund-Periode), in den folgenden zwei Monaten mussten sie eine Hefe-reduzierte Diät einhalten. Um zusätzlich das Hefewachstum im Darm zu hemmen, wurde auch die Zuckerzufuhr vermindert. Während dieser zwei Monate erhielten die Patienten einen Monat lang Placebokapseln (Hefe-Ausschlussperiode), und im darauffolgenden Monat Kapseln, die *Saccharomyces cerevisiae* enthielten (Hefe-Einschlussperiode). Es wurde gezeigt, dass der Aktivitätsindex (CDAI) während der Ausschlussperiode signifikant niedriger war als in der Einschlussphase. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Konzentration der IgG- und IgA-Antikörper während der drei Perioden nachgewiesen werden. Dies könnte bedeuten, dass die Hefe eine Rolle bei der Pathogenese des Morbus Crohn spielt.

6.3 Zusammenfassung des ANCA- und des ASCA-Tests

Fasst man beide Testverfahren zusammen, so geht dies auf Kosten der Sensitivität und zu Gunsten der Spezifität. Wie man Tabelle 31 entnehmen kann, ist die Sensitivität des Tests bei allen Autoren etwa gleich gering. Die Spezifität hingegen ist relativ hoch.

	Sensitivität für MC	Spezifität für MC	Sensitivität für CU	Spezifität für CU
Unsere Studie	47 %	88 %	32 %	97 %
Peeters et al. (57)	56 %	94 %	44 %	97 %
Quinton et al. (62)	49 %	97 %	57 %	97 %

Tab. 31: Vergleich der Sensitivität und Spezifität des kombinierten Tests verschiedener Autoren

Für den kombinierten Test konnten wir einen positiven Vorhersagewert für Morbus Crohn von 71,4% und einen negativen von 71,7% errechnen. Die entsprechenden Werte für die Colitis ulcerosa waren 75% und 82,7%. Da mit Hilfe der Tests nicht einmal die Hälfte der Morbus Crohn Patienten bzw. ein Drittel der Colitis ulcerosa Patienten richtig erkannt werden erscheint es uns nicht sinnvoll diese Tests als diagnostische Alternative zu empfehlen. Auch ein negativer Test kann einen Morbus Crohn nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 71,7% bzw. eine Colitis ulcerosa mit 82,7% ausschließen.

Joossens et al. (38) bestimmten in ihrer Studie ASCAs und ANCAs im Serum von 97 Patienten mit indeterminate Colitis (IC). Während der Studienzeit kam es bei 31 dieser Patienten zu einer endgültigen Diagnosestellung mittels Endoskopie, Biopsie und Radiologie, 17 davon wurden als Morbus Crohn (MC) und 14 als Colitis ulcerosa (CU) diagnostiziert. Die Testergebnisse sind in Tabelle 32 dargestellt.

	n (%)	MC (%)	CU (%)	IC (%)
ASCA+ / pANCA+	4 (4,1%)	2 (11,7%)	1 (7,1%)	1 (1,5%)
ASCA+ / pANCA-	26 (26,8%)	8 (47,0%)	2 (14,3%)	16 (24,2%)
ASCA- / pANCA+	20 (20,6%)	4 (23,5%)	7 (50,0%)	9 (13,6%)
ASCA- / pANCA-	47 (48,5)	3 (17,4%)	4 (28,6%)	40 (60,6%)
Total	97	17	14	66

Tab. 32: Ergebnisse der Studie von Joossens et al.

Es wird deutlich, dass mit Hilfe der beiden Tests lediglich 48% der Patienten, die im Nachhinein einer endgültigen Diagnose zugeschrieben wurden, richtig erkannt werden konnten. Würde mit Hilfe der Tests die Differentialdiagnose zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei indeterminate Colitis gestellt werden, so läge die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose bei Morbus Crohn bei 20%, die der Colitis ulcerosa bei 36%. Die meisten (60,6%) Patienten mit indeterminate Colitis jedoch hatten weder ANCAs noch ASCAs im Serum. Auch wir kamen zu dem Ergebnis, dass 43% der Patienten ein negatives Ergebnis in beiden Tests hatten. Die Ergebnisse von Joossens et al. unterstützen unsere These, diese Tests nicht in der Praxis als diagnostische Ergänzung zu verwenden.

6.4 Schlussfolgerungen

Einiges spricht gegen den diagnostischen Wert einer Bestimmung von anti-neutrophilen-cytoplasmatischen Antikörper und Antikörper gegen *Saccharomyces-cerevisiae*. Die Sensitivität ist zu gering um eine Unterscheidung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa treffen zu können. Es werden nur knapp die Hälfte der Morbus Crohn Kinder richtig erkannt, bei Colitis ulcerosa sogar nicht einmal ein Drittel der Patienten. Bei negativem Testergebnis handelt es sich bei 55% der Fälle wirklich um Kinder der Kontrollgruppe, die restlichen waren allerdings Morbus Crohn (24,5%) und Colitis ulcerosa (20,4%) Patienten. Somit scheint es auch nicht sinnvoll, mit Hilfe der Tests chronisch entzündliche Darmerkrankungen von Koliden anderer Genese zu unterscheiden. Versucht man mit Hilfe der Tests eine indeterminate Colitis zuzuordnen, so gelingt dies lediglich bei 47% der Morbus Crohn Patienten bzw. 50% der Patienten mit Colitis ulcerosa. Bei den meisten (60,6%) indeterminate Colitis Patienten hingegen lassen sich weder ANCAs noch ASCAs im Serum nachweisen (38).

Es ist auch nicht möglich, den ANCA-Titer bzw. die ASCA-Konzentration zu Prognosezwecken zu verwenden, da kein Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität und dem Titer besteht. Auch über das Krankheitsstadium lässt sich mit Hilfe der Tests keine Aussage treffen.

Aufgrund unserer Ergebnisse scheint es nicht sinnvoll, die beiden Tests in der Praxis zu verwenden und als Screening-Untersuchung bei Verdacht auf eine idiopathische chronisch entzündliche Darmerkrankung einzusetzen. Dies hätte vor allem eine Erleichterung der niedergelassenen Ärzte bedeutet und die Zeit bis zur Diagnosestellung extrem verkürzt.

Es ist gegenwärtig nicht damit zu rechnen, dass die bewährten diagnostischen Maßnahmen wie Radiologie, Endoskopie und Histologie in naher Zukunft durch einfache diagnostische Tests ersetzt werden. Es erscheint jedoch sinnvoll die beiden Tests in multizentrischen Studien mit großer Patientenzahl anzuwenden und über mehrere Jahre die Titer-Verläufe der Antikörper bei den Patienten zu beobachten.

Aufgrund der vielen Unklarheiten bezüglich der Entstehung von ANCA und ASCA und deren Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird es wohl weiterhin Anlass für eine interessante und intensive Forschung auf diesem Gebiet geben.

7 Zusammenfassung

Zu den idiopathischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zählt man den Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa. Bisher wird die Diagnose anhand radiologischer, endoskopischer und histologischer Befunde gestellt. Aufgrund der ähnlichen Erkrankungsbilder ist es oft schwierig, die richtige Diagnose zu stellen und zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zu unterscheiden. Um die Diagnosestellung zu erleichtern, wurden zwei serologische Tests entwickelt, der eine testet auf anti-neutrophile-cytoplasmatische Antikörper (ANCA-Test) und der andere auf anti-Saccharomyces-cerevisiae Antikörper (ASCA-Test). Um die Aussagekraft dieser beiden Tests beurteilen zu können, untersuchten wir Seren von 32 Morbus Crohn und 19 Colitis ulcerosa Patienten und verglichen diese mit Seren von 73 (ASCA) bzw. 30 (ANCA) Kontrollkindern. Der p-ANCA wurde mit Hilfe indirekter Immunfluoreszenztechnik und IgG wie IgA ASCA mit einem ELISA bestimmt.

Der ANCA-Test hatte eine Sensitivität von 31,6%, bei einer Spezifität von 91,9% und einem positiven Vorhersagewert für Colitis ulcerosa von 54,6%. Wir konnten keinerlei signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von ANCA und dem intestinalen Befallsmuster der beiden Erkrankungen nachweisen. Es fiel allerdings auf, dass die ANCA positiven Morbus Crohn Patienten alle einen Kolonbefall aufwiesen. Weder der PCDAI bei Morbus Crohn noch die Schwere der Erkrankung bei Colitis ulcerosa sind mit der Bildung von Antikörpern assoziiert. Erkrankungsdauer und Alter bei Diagnosestellung hatten auch keinen Einfluss auf die Bildung der anti-neutrophilen-cytoplasmatischen Antikörper bei Colitis ulcerosa Patienten. Es war jedoch festzustellen, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer des Morbus Crohns die ANCA-Titer zurückgingen.

Der ASCA-Test hatte eine Sensitivität von 56,3%, bei einer Spezifität von 85,9% und einem positiven Vorhersagewert für Morbus Crohn von 58,1%. Auch bei diesem Test konnte man keine Rückschlüsse auf klinische Parameter ziehen.

Fasst man die beiden Tests zu einem Diagnoseblock zusammen, erhält man eine Sensitivität von 46,9%, eine Spezifität von 87,8% und einen positiven Vorhersagewert für Morbus Crohn von 71,4%. Für die Erkrankung Colitis ulcerosa erhält man eine Sensitivität von 31,6%, eine Spezifität von 96,8% und einen positiven Vorhersagewert von 75,0%.

Sowohl der ANCA- als auch der ASCA-Test sind nicht sensitiv genug, um als Screening-Untersuchung auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen Einsatz zu finden.

8 Verzeichnis von Tabellen und Abbildungen

Verzeichnis der Tabellen im Text

Tab. 1:	Häufige Folgeerkrankungen, extraintestinale Manifestationen und Assoziationen (36, 37, 42, 53).	9
Tab. 2:	ANCA-Testdurchführung	17
Tab. 3:	Färbemuster von c-ANCA, p-ANCA, atypischen ANCA und ANA auf ethanol- oder formalinfixierten Granulozyten sowie Hep2-Zellen im Vergleich (8)	18
Tab. 4:	Systematisches Vorgehen zur Unterscheidung der verschiedenen ANCA	19
Tab. 5:	Testablauf des ASCA-Tests	22
Tab. 6:	Wertetabelle zu Abbildung 5	24
Tab. 7:	Vierfeldertafel zur Berechnung von Spezifität, Sensitivität, positiven und negativen Vorhersagewert	26
Tab. 8:	Untersuchtes Patientenkollektiv	27
Tab. 9:	Alter bei Diagnosestellung und Erkrankungsdauer in Jahren der Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Patienten	29
Tab. 10:	Überblick über die Krankheitsausbreitung bei MC und CU	29
Tab. 11:	Zusammenhang des intestinalen Befalls des Morbus Crohn und dem Vorkommen von ANCA	31
Tab. 12:	Korrelation von Erkrankungsdauer, Erkrankungsalter und ANCA- Titer bei Morbus Crohn	32
Tab. 13:	Korrelation zwischen PCDAI und ANCA-Titer bei Morbus Crohn	33
Tab. 14:	Beziehung zwischen Krankheitsausdehnung und ANCA-Vorkommen bzw. -Titer	35
Tab. 15:	Korrelation zwischen Erkrankungsdauer, Erkrankungsalter und ANCA-Titer bei Colitis ulcerosa	36
Tab. 16:	Zusammenfassung der Ergebnisse des ANCA-Tests	37
Tab. 17:	Ergebnisse des ANCA-Tests	37
Tab. 18:	Ergebnisse des IgA ASCA-Tests	39

Tab. 19:	Ergebnisse des IgA ASCA-Test	39
Tab. 20:	Ergebnisse des IgG ASCA-Tests	41
Tab. 21:	Ergebnisse des IgG ASCA-Test	41
Tab. 22:	IgG und IgA ASCA-positiv bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Kontrollpatienten	43
Tab. 23:	Ergebnisse IgG und IgA ASCA-positiv	43
Tab. 24:	Zusammenfassung des ASCA-Test; Test positiv, wenn mindestens IgG oder IgA positiv	44
Tab. 25:	Ergebnisse des kombinierten ASCA-Tests	44
Tab. 26:	Zusammenhang zwischen intestinalem Befall der Erkrankungen und ASCA-Testergebnis	45
Tab. 27:	Ergebnisse ANCA- und ASCA-Test kombiniert	47
Tab. 28:	Ergebnisse des kombinierten Tests	48
Tab. 29:	Vergleich unserer ANCA Ergebnissen mit anderen Studien	50
Tab. 30:	Vergleich unserer ASCA-Ergebnisse mit denen anderer Autoren	55
Tab. 31:	Vergleich der Sensitivität und Spezifität des kombinierten Tests verschiedener Autoren	59
Tab. 32:	Ergebnisse der Studie von Joossens et al	59

Verzeichnis der Abbildungen im Text

Abb. 1:	Schema für die mögliche immunologische Ätiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen	6
Abb. 2:	Faktoren, die zu Unterernährung und Wachstumsretardierung bei Morbus Crohn Patienten führen (36)	9
Abb. 3:	Abbildung des p- und des c-ANCA's auf ethanolfixierten Neutrophilen unter dem Fluoreszenzmikroskop in 10 ⁴ – facher Vergrößerung	18
Abb. 4:	Elektronenmikroskopische Ansicht von <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	20
Abb. 5:	Typische Standardkurve; das Dreieck ist eine Patientenprobe mit einer OD von 0,62, daraus lässt sich die IgA-Konzentration von 70 U/ml ablesen	24
Abb. 6:	Geschlechterverteilung der Kinder (M = männlich, W = weiblich)	28
Abb. 7:	Altersverteilung der Kinder	28
Abb. 8:	Prozentuale Verteilung ANCA-positiver und –negativer Seren bei Morbus Crohn	30
Abb. 9:	Titer der positiven Seren	30
Abb. 10:	Prozentuale Verteilung ANCA-positiver und -negativer Seren bei Colitis ulcerosa Patienten	34
Abb. 11:	Titer der positiven Seren	34
Abb. 12:	IgA Konzentration bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Kontrollpatienten; positives Ergebnis ab Konzentration >20 U/ml	40
Abb. 13:	IgG Bindungsindizes bei Morbus Crohn (MC), Colitis ulcerosa (CU) und Kontrollpatienten (K); positives Ergebnis ab Bindungsindex >1	42

9 Literaturverzeichnis

1.	Ahmad T, Satsangi J, McGovern D, Bunce M, Jewell DP. The genetics of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2001 Jun;15(6):731-48
2.	Barclay GR, McKenzie H, Pennington J, Parratt D, Pennington CR . The effect of dietary yeast on the activity of stable chronic Crohn`s disease. Scand J Gastroenterol 1992;27(3):196-200
3.	Barnes RM, Allan S, Taylor-Robinson CH, Finn R, Johnson PM. Serum antibodies reactive with Saccharomyces cerevisiae in inflammatory bowel disease: is IgA antibody a marker for Crohn's disease? Int Arch Allergy Appl Immunol 1990;92(1):9-15
4.	Barton JR, Gillon S, Ferguson A. Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease. Gut 1989 May;30(5):618-22
5.	Bird AG. Is there life in the formalin fixed neutrophil for ANCA testing? no! J Clin Pathol 1999 Jun;52(6):403-404
6.	Blaker F, Schafer KH, Lassrich MA. [Ulcerative and granulomatous colitis in children (author's transl)]. Monatsschr Kinderheilkd 1978 Jul;126(7):411-8
7.	Booth IW, Harries JT. Inflammatory bowel disease in childhood. Gut 1984 Feb;25(2):188-202
8.	Bradwell AR, Stokes RP, Mead GP Advanced Atlas of Autoantibody Patterns © Bradwell AR 1999; ISBN: 0704485109
9.	Chamberlin W, Graham DY, Hulten K, El-Zimaity HM, Schwartz MR, Naser S, Shafran I, El-Zaatari FA. Review article: Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis as one cause of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2001 Mar;15(3):337-46
10.	Chowdhury SM, Broomhead V, Spickett GP, Wilkinson R. Pitfalls of formalin fixation for determination of antineutrophil cytoplasmic antibodies. J Clin Pathol 1999 Jun;52(6):475-7

11.	<p>Cirillo LC, Camera L, Della Noce M, Castiglione F, Mazzacca G, Salvatore M. Accuracy of enteroclysis in Crohn's disease of the small bowel: a retrospective study. Eur Radiol 2000;10(12):1894-8</p>
12.	<p>Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, Misra R, Wei B, Eggena ME, Targan SR, Braun J. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. Infect Immun 2000 Mar;68(3):1542-1548</p>
13.	<p>Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932. Mt Sinai J Med 2000 May;67(3):263-268</p>
14.	<p>Darroch CJ, Barnes RM, Dawson J. Circulating antibodies to <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (bakers'/brewers' yeast) in gastrointestinal disease. J Clin Pathol 1999 Jan;52(1):47-53</p>
15.	<p>Deutsch AA, McLeod RS, Cullen J, Cohen Z. Results of the pelvic-pouch procedure in patients with Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1991 Jun;34(6):475-477</p>
16.	<p>El-Zaatari FA, Osato MS, Graham DY. Etiology of Crohn's disease: the role of <i>Mycobacterium avium</i> paratuberculosis. Trends Mol Med 2001 Jun;7(6):247-52</p>
17.	<p>Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med 1988 Jun 23;318(25):1651-7</p>
18.	<p>Farmer RG, Michener WM, Mortimer EA. Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol 1980 May;9(2):271-7</p>
19.	<p>Farmer RG, Michener WM. Prognosis of Crohn's disease with onset in childhood or adolescence. Dig Dis Sci 1979 Oct;24(10):752-7</p>
20.	<p>Fielding JF. The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn's disease patients. J Clin Gastroenterol 1986 Dec;8(6):655-7</p>
21.	<p>Fischbach W. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Was ist gesichert in der Diagnostik? Arcis-Verl. München 1998</p>

22.	Freeman HJ, Roeck B, Devine DV, Carter CJ. Atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies after colectomy in inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol 1997 May-Jun;11(4):305-10
23.	Giaffer MH, Clark A, Holdsworth CD. Antibodies to <i>Saccharomyces cerevisiae</i> in patients with Crohn's disease and their possible pathogenic importance. Gut 1992 Aug;33(8):1071-5
24.	Greenstein AJ. Cancer in inflammatory bowel disease. Mt Sinai J Med 2000 May;67(3):227-240
25.	Gryboski JD. Crohn's disease in children 10 years old and younger: comparison with ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994 Feb;18(2):174-82
26.	Hamilton JR, Bruce GA, Abdourhaman M, Gall DG. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. Adv Pediatr 1979;26:311-41
27.	Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, Frenzel H, King K, Hasselmeyer A, MacPherson AJ, Bridger S, van Deventer S, Forbes A, Nikolaus S, Lennard-Jones JE, Foelsch UR, Krawczak M, Lewis C, Schreiber S, Mathew CG. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. Lancet. 2001 Jun 16;357(9272):1925-8.
28.	Hardarson S, Labrecque DR, Mitros FA, Neil GA, Goeken JA. Antineutrophil cytoplasmic antibody in inflammatory bowel and hepatobiliary diseases. High prevalence in ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis. Am J Clin Pathol 1993 Mar;99(3):277-81
29.	Harms HK, Blomer R, Bertele-Harms RM, Shmerling DH, Konig M, Spaeth A. A paediatric Crohn's disease activity index (PCDAI). Is it useful? Study Group on Crohn's Disease in Children and Adolescents. Acta Paediatr Suppl 1994 Apr;83(395):22-6
30.	Heelan BT, Allan S, Barnes RM. Identification of a 200-kDa glycoprotein antigen of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Immunol Lett 1991 Jun;28(3):181-5
31.	Hertervig E, Wieslander J, Johansson C, Wiik A, Nilsson A. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in chronic inflammatory bowel disease. Prevalence and diagnostic role. Scand J Gastroenterol 1995 Jul;30(7):693-8

32.	Hoffenberg EJ, Fidanza S, Sauaia A. Serologic testing for inflammatory bowel disease. J Pediatr 1999 Apr;134(4):447-52
33.	Hulten K, El-Zimaity HM, Karttunen TJ, Almashhrawi A, Schwartz MR, Graham DY, El-Zaatari FA. Detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in Crohn's diseased tissues by in situ hybridization. Am J Gastroenterol 2001 May;96(5):1529-35
34.	Hulten K, Karttunen TJ, El-Zimaity HM, Naser SA, Collins MT, Graham DY, El-Zaatari FA. Identification of cell wall deficient forms of M. avium subsp. paratuberculosis in paraffin embedded tissues from animals with Johne's disease by in situ hybridization. J Microbiol Methods 2000 Oct;42(2):185-95
35.	Hyams JS. Crohn's disease in children. Pediatr Clin North Am 1996 Feb;43(1):255-77
36.	Hyams JS. Inflammatory bowel disease. Pediatr Rev 2000 Sep;21(9):291-5
37.	Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994 Jul;19(1):7-21
38.	Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K, Bossuyt X, Vandewalle P, Oberhuber G, Vogelsang H, Rutgeerts P, Colombel JF. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. Gastroenterology 2002 May;122(5):1242-7
39.	Karlinger K, Gyorko T, Mako E, Mester A, Tarjan Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Eur J Radiol 2000 Sep;35(3):154-67
40.	Keighley MR. The final diagnosis in pouch patients for presumed ulcerative colitis may change to Crohn's disease: patients should be warned of the consequences. Acta Chir Iugosl 2000;47(4Suppl 1):27-31
41.	Kho YH, Pool MO, Jansman FG, Harting JW. Pharmacotherapeutic options in inflammatory bowel disease: an update Pharm World Sci 2001 Feb;23(1):17-21
42.	Kirschner BS. Ulcerative colitis in children. Pediatr Clin North Am 1996 Feb;43(1):235-54

43.	Kirschner BS. Ulcerative colitis and Crohn's disease in children. Diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am 1995 Mar;24(1):99-117
44.	Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. Scand J Gastroenterol 1997 Feb;32(2):139-47
45.	Lee JC, Lennard-Jones JE, Cambridge G. Antineutrophil antibodies in familial inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1995 Feb;108(2):428-33
46.	Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000 Mar;30(3):259-64
47.	Lindberg E, Magnusson KE, Tysk C, Jamerot G. Antibody (IgG, IgA, and IgM) to baker's yeast (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>), yeast mannan, gliadin, ovalbumin and betalactoglobulin in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. Gut 1992 Jul;33(7):909-13
48.	Lochs H, Prainer C, Westphal G, Kiss A, Gangl A. [Clinical aspects and course of Crohn disease]. Dtsch Med Wochenschr 1985 Jun 28;110(26):1031-4
49.	Lombardi G, Annese V, Piepoli A, Bovio P, Latiano A, Napolitano G, Perri F, Conoscitore P, Andriulli A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease: clinical role and review of the literature. Dis Colon Rectum 2000 Jul;43(7):999-1007
50.	Main J, McKenzie H, Yeaman GR, Kerr MA, Robson D, Pennington CR, Parratt D. Antibody to <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (bakers' yeast) in Crohn's disease. BMJ 1988 Oct 29;297(6656):1105-6
51.	McKenzie H, Main J, Pennington CR, Parratt D. Antibody to selected strains of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (baker's and brewer's yeast) and <i>Candida albicans</i> in Crohn's disease. Gut 1990 May;31(5):536-8
52.	Mishina D, Katsel P, Brown ST, Gilberts EC, Greenstein RJ. On the etiology of Crohn disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1996 Sep 3;93(18):9816-20
53.	Mittal NK, Kirschner BS. Chronic inflammatory bowel disease. Indian J Pediatr 1994 Nov-Dec;61(6):655-63

54.	<p>Olives JP, Breton A, Hugot JP, Oksman F, Johannet C, Ghisolfi J, Navarro J, Cezard JP. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic value. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997 Aug;25(2):142-8</p>
55.	<p>Ooi CJ, Lim BL, Cheong WK, Ling AE, Ng HS. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with inflammatory bowel disease show no correlation with proteinase 3, lactoferrin, myeloperoxidase, elastase, cathepsin G and lysozyme: a Singapore study. Ann Acad Med Singapore 2000 Nov;29(6):704-7</p>
56.	<p>Oudkerk Pool M, Ellerbroek PM, Ridwan BU, Goldschmeding R, von Blomberg BM, Pena AS, Dolman KM, Bril H, Dekker W, Nauta JJ, et al. Serum antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease are mainly associated with ulcerative colitis. A correlation study between perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and clinical parameters, medical, and surgical treatment. Gut 1993 Jan;34(1):46-50</p>
57.	<p>Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease Am J Gastroenterol 2001 Mar;96(3):730-4</p>
58.	<p>Perri F, Annese V, Piepoli A, Napolitano G, Lombardi G, Ciavarella G, Di Giorgio G, Andriulli A. HLA antigens and pANCA define ulcerative colitis as a genetically heterogeneous disorder. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998 Feb;30(1):56-61</p>
59.	<p>Polito JM 2nd, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. Gastroenterology 1996 Sep;111(3):580-6</p>
60.	<p>Postuma R, Moroz SP. Pediatric Crohn's disease. J Pediatr Surg 1985 Oct;20(5):478-82</p>
61.	<p>Proujansky R, Fawcett PT, Gibney KM, Treem WR, Hyams JS. Examination of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in childhood inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993 Aug;17(2):193-7</p>

62.	Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, Charrier G, Targan SR, Colombel JF, Poulain D. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. Gut 1998 Jun;42(6):788-91
63.	Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. BMJ 1989 Jan 14;298(6666):82-6
64.	Radice A, Vecchi M, Bianchi MB, Sinico RA. Contribution of immunofluorescence to the identification and characterization of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. The role of different fixatives. Clin Exp Rheumatol 2000 Nov-Dec;18(6):707-12
65.	Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG . Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998 Oct;115(4):822-9
66.	Rump JA, Roth M, Scholmerich J, Helfesrieder R, Ludemann J, Gross WL, Rautmann A, Peter HH. [A new type of ANCA in sera of patients with ulcerative colitis: effects of therapy and disease severity on serum titer]. Immun Infekt 1992 Feb;20(1):16-8
67.	Rump JA, Worner I, Roth M, Scholmerich J, Hansch M, Peter HH. p-ANCA of undefined specificity in ulcerative colitis: correlation to disease activity and therapy. Adv Exp Med Biol 1993;336:507-13
68.	Rutgeerts P, Vermeire S. Serological diagnosis of inflammatory bowel disease. Lancet 2000 Dec 23-30;356(9248):2117-8
69.	Rutgeerts P. The use of budesonide in the treatment of active Crohn's disease is good clinical practice. Inflamm Bowel Dis 2001 Feb;7(1):60-61; discussion 62-3
70.	Sander U, Kunze I, Broker M, Kunze G. Humoral immune response to a 200-kDa glycoprotein antigen of Saccharomyces cerevisiae is common in man. Immunol Lett 1998 Apr;61(2-3):113-7
71.	Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WM, Bell JI. Genetics of inflammatory bowel disease. Gut 1994 May;35(5):696-700

72.	<p>Savige JA, Davies DJ, Gatenby PA. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): their detection and significance: report from workshops. Pathology 1994 Apr;26(2):186-93</p>
73.	<p>Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T, Targan S. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. J Allergy Clin Immunol 1990 Aug;86(2):202-10</p>
74.	<p>Schlenker T, Apenberg S, Raedsch R, Andrassy K, Plachky J, Kommerell B. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in chronic inflammatory bowel diseases. Dtsch Med Wochenschr 1992 Sep25;117(39):1463-8</p>
75.	<p>Schrumpf E, Elgjo K, Fausa O, Gjone E, Kolmannskog F, Ritland S. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1980;15(6):689-697</p>
76.	<p>Seibold F, Brandwein S, Simpson S, Terhorst C, Elson CO. pANCA represents a cross-reactivity to enteric bacterial antigens. J Clin Immunol 1998 Mar;18(2):153-60</p>
77.	<p>Seibold F, Hufnagl R, Scheurlen M. Differential diagnosis of chronic inflammatory bowel diseases. Value of determination of autoantibodies pANCA, ASCA AND PAB (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody, antibody against <i>Saccharomyces cerevisiae</i>, antibody against pancreas)]. Fortschr Med 1999 Feb 28;117(6):42-3</p>
78.	<p>Seibold F, Stich O, Hufnagl R, Kamil S, Scheurlen M. Anti-<i>Saccharomyces cerevisiae</i> antibodies in inflammatory bowel disease: a family study. Scand J Gastroenterol 2001 Feb;36(2):196-201</p>
79.	<p>Sendid B, Colombel JF, Jacquinet PM, Faille C, Fruit J, Cortot A, Lucidarme D, Camus D, Poulain D. Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease. Clin Diagn Lab Immunol 1996 Mar;3(2):219-26</p>
80.	<p>Sendid B, Quinton JF, Charrier G, Goulet O, Cortot A, Grandbastien B, Poulain D, Colombel JF. Anti-<i>Saccharomyces cerevisiae</i> mannan antibodies in familial Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1998 Aug;93(8):1306-10</p>
81.	<p>Sentongo TA, Semeao EJ, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Growth, body composition, and nutritional status in children and adolescents with Crohn's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000 Jul;31(1):33-40</p>

82.	<p>Shanahan F, Duerr RH, Rotter JI, Yang H, Sutherland LR, McElree C, Landers CJ, Targan SR. Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: familial aggregation and genetic heterogeneity. Gastroenterology 1992 Aug;103(2):456-61</p>
83.	<p>Sherman F. An Introduction to the Genetics and Molecular Biology of the Yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Internetquelle: http://dbb.urmc.rochester.edu/labs/sherman_f/yeast/index.html</p>
84.	<p>Spray C, DeBelle GD, Murphy MS. Current diagnosis, management and morbidity in paediatric inflammatory bowel disease Acta Paediatr 2001 Apr;90(4):400-5</p>
85.	<p>Sutton CL, Yang H, Li Z, Rotter JI, Targan SR, Braun J. Familial expression of anti-<i>Saccharomyces cerevisiae</i> mannan antibodies in affected and unaffected relatives of patients with Crohn's disease. Gut 2000 Jan;46(1):58-63</p>
86.	<p>Terjung B, Herzog V, Worman HJ, Gestmann I, Bauer C, Sauerbruch T, Spengler U. Atypical antineutrophil cytoplasmatic antibodies with perinuclear fluorescence in chronic inflammatory bowel disease and hepatobiliary disorders colocalize with nuclear lamina proteins. Hepatology 1998 Aug;28(2):332-40</p>
87.	<p>Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50 kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. Gastroenterology 2000 Aug;119(2):310-22</p>
88.	<p>Toyoda H, Wang SJ, Yang HY, Redford A, Magalong D, Tyan D, McElree CK, Pressman SR, Shanahan F, Targan SR, et al. Distinct associations of HLA class II genes with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1993 Mar;104(3):741-8</p>
89.	<p>Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, Joossens S, Den Hond E, Bulteel V, Bossuyt X, Geypens B, Rutgeerts P. Anti-<i>Saccharomyces cerevisiae</i> antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. Inflamm Bowel Dis 2001 Feb;7(1):8-15</p>
90.	<p>Vogelsang H, Schwarzenhofer M, Oberhuber G. Changes in gastrointestinal permeability in celiac disease. Dig Dis 1998 Nov-Dec;16(6):333-6</p>

91.	Walker-Smith JA. Chronic inflammatory bowel disease in children: a complex problem in management. Postgrad Med J 2000 Aug;76(898):469-72	
92.	Winter HS, Landers CJ, Winkelstein A, Vidrich A, Targan SR. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. J Pediatr 1994 Nov;125(5 Pt 1):707-11	
93.	Yang H, Rotter JI, Toyoda H, Landers C, Tyran D, McElree CK, Targan SR. Ulcerative colitis: a genetically heterogeneous disorder defined by genetic (HLA class II) and subclinical (antineutrophil cytoplasmic antibodies) markers. J Clin Invest 1993 Aug;92(2):1080-4	

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. K. Harms und seiner Frau Dr. med. R. M. Bertele-Harms für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Ihre jederzeit gewährte sehr freundliche und hilfsbereite Unterstützung und Beratung haben maßgeblich das Entstehen dieser Arbeit gefördert.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Frau Heilig, dem guten Geist des Labors bedanken. Die Arbeit mit ihr hat sehr viel Spaß gemacht. Sie konnte einen immer wieder aufheitern, wenn ein Versuch mal nicht so geklappt hat.

Frau Menn von der Firma „The Binding Site“ möchte ich sehr herzlich für ihre freundliche Hilfe bei der Beurteilung der anti-neutrophilen-cytoplasmatischen Antikörper danken.

Danken möchte ich auch Frau Myska, die immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir immer sehr hilfsbereit zur Verfügung stand.

Besonders danken möchte ich auch meinen Eltern, Michael und Inge Pietzsch, die mir das ganze Studium überhaupt erst ermöglicht haben.

Lebenslauf

Name: Sabine Pietzsch
Geburtstag: 07. Mai 1977
Geburtsort: München
Nationalität: deutsch
Adresse: Sollner Str. 13c, 81479 München

Schulausbildung:

1983-1987 Grundschule an der Herterichstraße, München
1987-1992 Gymnasium Pullach
1992-1996 Erasmus Grasser Gymnasium, München

Studium:

Studium der Humanmedizin seit dem Wintersemester
1996/1997 an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Ärztliche Vorprüfung: August 1998
Erstes Staatsexamen: August 2000
Zweites Staatsexamen: März 2002
Praktisches Jahr: April 2002 bis März 2003
Drittes Staatsexamen: April 2003