

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik - Grosshadern
der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Jauch)

**Klinische Therapieresultate chirurgisch behandelter Patienten mit
Morbus Crohn im Wandel der Zeit**

-

mögliche Einflussfaktoren auf die Rezidivrate

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

vorgelegt von
Beatrice Kikinday, geb. Retzlaw

aus
Chemnitz

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Priv. Doz. Dr. Markus Rentsch

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Matthias Richter-Turtur
Priv. Doz. Dr. Thomas Ochsenkühn
Priv. Doz. Dr. Andreas Jung

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Priv. Doz. Dr. Markus Rentsch

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung:

28.01.2010

In tiefer Dankbarkeit Alexander und meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Definition	1
1.2. Epidemiologie	1
1.3. Ätiologie und Pathogenese	2
1.4. Morphologie und Histologie	4
1.5. Lokalisation der Erkrankung	5
1.6. Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf der Erkrankung	5
1.6.1. Klinische Symptomatik	5
1.6.2. Extraintestinale Manifestationen	7
1.6.3. Krankheitsspezifische Komplikationen	7
1.6.4. Rezidiv	8
1.7. Diagnostik	9
1.8. Therapie	10
1.8.1. Konservative Therapie	10
1.8.2. Chirurgische Therapie	10
1.8.3. Postoperative Komplikationen	12
1.9. Malignität bei Morbus Crohn	13
1.10. Mortalität bei Morbus Crohn	13
2. Fragestellung / Arbeitshypothese	14
3. Material und Methoden	15
3.1. Methodik	15
3.2. Datenmaterial und generelle Patientencharakteristika	16
3.3. Untersuchungsparameter	17
3.4. Statistik	20
4. Ergebnisse	21
4.1. Deskriptive Analyse potentieller Einflussfaktoren	21
4.1.1. Alter bei Erstmanifestation	21
4.1.2. Altersverteilung zum Operationszeitpunkt	21
4.1.3. Zeitspanne bis Primäroperation	23
4.1.4. Geschlechtsverteilung	23
4.1.5. Lokalisation des Crohn-Befalles	24
4.1.6. Befallsmuster	25
4.1.7. Operationsindikationen	25

4.1.8. Operationsverfahren	27
4.1.9. Elektiv- oder Notfall-Eingriff	30
4.1.10. Postoperative Komplikationen	30
4.1.11. Prä- und postoperative Medikation	32
4.1.12. Nikotinabusus.....	33
4.1.13. Body Mass Index.....	33
4.2. Deskriptive Analyse chirurgischer Therapieresultate	34
4.2.1. Überblick über Revisionen	34
4.2.2. Revisionspflichtige postoperative Komplikationen	36
4.2.3. Revisionspflichtige Morbus Crohn Rezidive.....	38
4.3. Univariate Analysen.....	45
4.3.1. Signifikante Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate	45
4.3.2. Signifikante Einflussfaktoren auf die Rezidivrate	46
4.4. Multivariate Analysen	53
5. Diskussion.....	55
5.1. Diskussion des Studiendesigns und der Methode	55
5.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse und der aktuellen Literatur	57
5.2.1. Diskussion des Endpunktes.....	57
5.2.2. Therapieresultate hinsichtlich Rezidiv- und Komplikationsraten.....	58
5.2.3. Einflussfaktoren auf die postoperative Komplikationsrate.....	60
5.2.4. Einflussfaktoren auf die Rezidivrate	62
5.2.5. Vergleich univariater und multivariater Ergebnisse.....	71
5.2.6. Veränderungen innerhalb der Zeitfenster	72
6. Zusammenfassung.....	77
7. Literaturverzeichnis	80
8. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	92
9. Lebenslauf	94
Danksagung.....	95

1. Einleitung

1.1. Definition

Die chronisch entzündlichen Erkrankungen des Darms (CED; englisch: „inflammatory bowel disease“ (IBD)) lassen sich aufgrund unterschiedlicher Ätiopathogenese und klinischer Manifestation in die beiden bekanntesten Vertreter - Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (UC) – sowie zusätzlich in eine nicht klassifizierbare Colitis (Colitis indeterminata, „overlap-colitis“) einteilen (119,132).

Sie sind charakterisiert durch eine chronische, schubförmig verlaufende Entzündung der Darmwand. Der Morbus Crohn weist - öfter als die Colitis ulcerosa - extraintestinale Manifestationen und Komplikationen wie z.B. Fisteln und Stenosen auf (128).

Obwohl die CED als Erkrankungen des 20. Jahrhunderts gelten, beschrieb Morgagni bereits 1761 einen Patienten mit entsprechendem Krankheitsbild, welches heute als Morbus Crohn interpretiert werden kann. 1909 wurden 317 Fälle mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen an der Royal Society of Medicine in London präsentiert (42). 1932 wurde die Erkrankung von den Amerikanern Burrill B. Crohn, Gordon D. Oppenheimer und Leon Ginzburg in New York als „regionale Ileitis“ beschrieben, die später auch nach Dr. Burril B. Crohn (1884-1983) benannt wurde. 1960 wurde nach Arbeiten von Lockhart-Mummery und Morson ein klinisches Konzept entwickelt, welches ein Auftreten der Erkrankung im gesamten Gastrointestinaltrakt beschreibt und als Morbus Crohn bezeichnet wird (16,58).

1.2. Epidemiologie

In der Häufigkeit des M. Crohn liegt Deutschland mit einer Inzidenz von 5,2 pro 100000 genau im europäischen Durchschnitt (127). Die Prävalenz des M. Crohn liegt bei etwa 1/500 bis 1/800 mit steigender Tendenz in den letzten 20 Jahren (28,56,73). Der Beginn der Erkrankungssymptome liegt im Mittel bei einem Alter von 20 bis 30 Jahren (127), wobei sich ein 2. kleinerer Gipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr zeigt (32,113,119,127).

Die Inzidenzen verteilen sich entsprechend eines Nord-Süd-Gefälles und zu einem geringeren Maße eines West-Ost-Gefälles. Außerdem zeigt sich eine deutlich höhere Inzidenz in den westlichen Industriestaaten. Ebenso beschreiben Karlinger et al Unterschiede zwischen verschiedenen Rassen und ethnischen Gruppen (56). Die Erkrankungsrate des Morbus Crohn liegt bei Frauen etwas höher als bei Männern (31,32,56).

1.3. Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie und Pathogenese des Morbus Crohn muss nach wie vor als weitgehend unklar angesehen werden (56,75). Gesichert ist jedoch, dass es sich um eine komplexe Störung handelt, bei der eine genetische Disposition, Umweltfaktoren sowie infektiöse und immunologische Faktoren Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung haben (38,50,94). Der Effekt der Summe dieser Einflussfaktoren ist eine anhaltende, überschießende Aktivierung des intestinalen Immunsystems und der Epithel- und Gewebszellen (Abb.1)

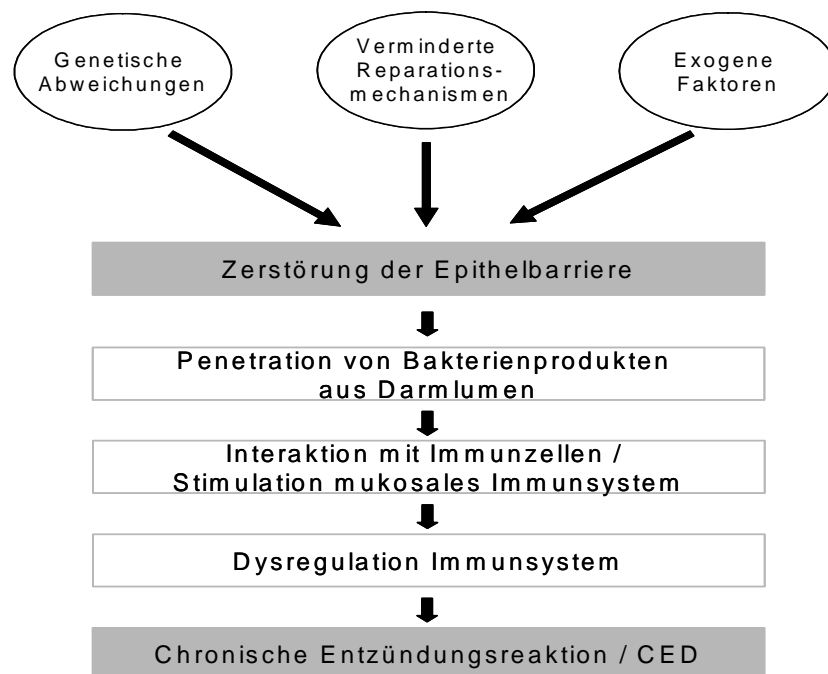


Abbildung 1: Modell zur Pathogenese der CED (modifiziert nach Podolsky DK (94))

[Gesundes Darmepithel stellt eine effektive Barriere gegen vermeintlich toxische Substanzen aus dem Darmlumen dar. Diese Epithelbarriere scheint durch folgende Faktoren geschädigt zu werden: 1. genetische Abweichungen in entscheidenden molekularen Strukturen 2. verminderte Reparaturmechanismen an Verletzungen der Epithel-Barriere 3. exogene Faktoren (z.B. NSAR, Nikotin, Nahrungsmittel).

Folglich kommt es durch die zerstörte Barriere zur Penetration von Produkten symbiotisch wirksamer Bakterien aus dem Darmlumen, welche mit Immunzellen (dentritischen Zellen, Lymphozyten) interagieren. Das mukosale Immunsystem wird stimuliert, eine mögliche Dysregulation des Immunsystems dadurch verursacht und folglich eine chronische Entzündungsreaktion der Darmschleimhaut provoziert (94).]

Genetische Disposition:

Eine genetische Komponente in der Entstehung des MC kann durch Ergebnisse epidemiologischer Studien angenommen werden (104,117). So führen im besonderen die unterschiedliche Prädisposition für eine CED in verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen, Häufung der Inzidenzen in Familien, sowie erhöhte Konkordanzraten bei Zwillingspaaren zu der Annahme eines genetischen Zusammenhangs (39,78,79,104,117,124,129). In einer schwedischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz eines M. Crohn unter erstgradig Verwandten 21 mal höher war als zwischen nicht verwandten Individuen (79). Damit ist eine positive Familienanamnese der am besten eruiertbare Risikofaktor für die Krankheitsentstehung (104).

Umweltfaktoren:

Die inkomplette Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen von < 50% und Risikounterschiede innerhalb einiger ethnischer Gruppen in unterschiedlichen geographischen Breiten lässt Umweltfaktoren in der Entstehung des MC annehmen (94,104,117). Zusammenhänge zwischen Morbus Crohn und dem Einfluss von Nahrungsmitteln und Medikamenten wurden mittels epidemiologischen und klinischen Studien untersucht (21,94,102). Diskutiert werden der Konsum von raffinierten Kohlenhydraten und chemisch veränderten Fetten, allergische Reaktionen auf Bäckerhefe, abnehmender Ballaststoffverzehr und der Ersatz von Muttermilch in der Säuglingsnahrung (51,102,103). Aktives und passives Zigarettenrauchen scheint assoziiert mit einer erhöhten Prädisposition für die Erkrankung und einem progredienten Krankheitsverlauf (15,64). Für den Einfluss von psychologischem Stress auf Morbus Crohn liegen entsprechend aktueller Literatur keine definitiven wissenschaftlichen Beweise vor (48).

Infektiöse Genese:

Als Einflussfaktoren für die Krankheitsentstehung wurden Infektionen durch *Mycobacterium paratuberculosis*, adhaerente invasive *E.coli* und durch Masernvirus untersucht (36,104). Beweisende Zusammenhänge stehen aus. In den 90er Jahren konnte in zahlreichen epidemiologischen Studien beobachtet werden, dass Patienten mit früher Masernvirexposition bzw. in utero Exposition der Mutter ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines M. Crohn hatten (19,125).

Immunogenese/ intestinale Mikroflora:

Die positive Wirkung immunsuppressiver Therapie bei M. Crohn Patienten spricht für eine Regulationsstörung der Immunantwort als pathogenetischen Faktor. Elemente wie gebesserte Hygiene, Konsum keimfreier Nahrungsmittel und Impfungen scheinen die Entwicklung des mukosalen Immunsystems oder auch die intestinale Mikroflora zu beeinträchtigen (117). Es bestehen eindeutige Zusammenhänge zwischen der intestinalen Bakterienflora und der Pathogenese des M.Crohn (41,117). Bei Individuen mit immunologischer Dysregulation resultieren fehlerhafte Einschätzungen der Pathogenität von Antigenen mit entsprechender Immunantwort und folglich überschießender, entzündlicher Reaktion im Darm (117).

1.4. Morphologie und Histologie

Es handelt sich um eine generalisierte Erkrankung des gesamten Gastrointestinaltraktes, welche sich auf alle Darmabschnitte von Mundschleimhaut bis Anus ausdehnen kann (23). Pathogenetisch steht formal eine chronisch-ulzeröse Entzündung im Vordergrund, welche diskontinuierlich alle Schichten der Darmwand (transmural) sowie des Mesenteriums und benachbarter Lymphknoten befällt (28,119,132). Makroskopisch sind typische segmental ausgeprägte Veränderungen wie das so genannte „Pflastersteinrelief“ charakteristisch (132). Tiefe fissurale Ulzerationen können zu Abszessen und Fisteln führen. Ein wesentliches Merkmal der Erkrankung ist der „entzündliche Konglomerattumor“, welcher durch das Verkleben eines entzündeten Darmsegmentes mit ihm umgebenden Darmsegmenten und Mesenteriallymphknoten entsteht. Die mit zunehmendem Krankheitsverlauf durch fibrotische Veränderungen verdickte, starre Darmwand wird häufig mit dem „Gartenschlauchphänomen“ umschrieben und ferner können Stenosen entstehen, die häufig zu Subileus-Bildern führen und die Schmerzcharakteristik verstärken (6). Als typische Frühveränderungen können

Alterationen der Schleimhautarchitektur, im Sinne einer Verdickung und Verkürzung der Zotten, sowie deren Fusion und die Ausbildung von Epithelbrücken und Schleimhautfalten angesehen werden (6,132). Typisch sind epitheloidzellige Granulome und mehrkernige Riesenzellen in Darmwand und regionalen Lymphknoten und aphtenartige Schleimhautulcerationen im Frühstadium, sowie später Fissuren und Fisteln. Das Fehlen von epitheloidzelligen Granulomen in Mucosabiopsien hat aber keine diagnostische Aussagekraft (60,132,141).

1.5. Lokalisation der Erkrankung

Der Morbus Crohn weist einen panenterischen Charakter, mit diskontinuierlicher Ausdehnung auf (6). Am häufigsten befallen sind das prävalvuläre Ileum und das Ileum mit rechtsseitigem Kolon. Typisch ist eine relative Aussparung des Rektums und die im Verlauf zunehmende Ausdehnung oralwärts im Gegensatz zur Colitis ulcerosa (132). Folgende Verteilung konnte in einer Studie beobachtet werden (84): Das Ileum stellt mit 79 % die häufigste Lokalisation dar, gefolgt von colorectalem Befall mit 68,3 % und perianalem Befall mit 33,5 %. Eher selten betroffen mit 15,8 % war der obere Gastrointestinaltrakt. Eine andere Arbeit wies bei männlichen Patienten mit Diagnosestellung nach dem 60. Lebensjahr die hauptsächliche Beteiligung des Colons auf (32).

Mit 48,2 % zeigt die Erkrankung vornehmlich ein entzündliches Krankheitsmuster, während Strikturen und Perforationen seltener sind (84).

Es konnte bisher keine eindeutige Einteilung der Erkrankung in unterschiedliche Phänotypen mit zugrunde liegenden pathologischen Charakteristika erfolgen, lediglich klinische Phänotypen werden beschrieben (9,71).

1.6. Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf der Erkrankung

1.6.1. Klinische Symptomatik

Ganz allgemein besteht die Symptomatik in schmerzhaften Bauchkrämpfen kombiniert oder gefolgt von schleimigen, teilweise blutigen Diarrhöen. Hinzu kommen allgemeines Unwohlsein, Gewichtsverlust, Meteorismus, Flatulenz, Abgeschlagenheit, Fieber und bei ileozökalem Befall Schmerzen im rechten Unterbauch ähnlich einer Appendizitis. Spezifische

Symptome bestehen in Abhängigkeit von einem vorhandenen Fistelleiden oder Abszessen und können auch Erstsymptom sein (28,93,113).

Auch extraintestinale Symptome können initiale Symptome sein und die Diagnosestellung erschweren und verzögern (28).

Der Versuch, das komplexe klinische Erscheinungsbild der Krankheit durch ein Punktesystem zu erfassen, ergab bislang verschiedene Index-Systeme (Tab.1).

Angesichts der möglichen, beträchtlichen Konsequenzen einer operativen Therapie war es Ziel, mittels objektiver Einschätzung der Erkrankungsschwere durch Scores präzisere Aussagen über den idealen Operationszeitpunkt- und Ausmaß, sowie über die Prognose machen zu können (99).

Klinische Evaluierung	Crohn`s Disease Activity Index Harvey Bradshaw Index Van Hees Index Oxford Index Cape Town Index Montreal Klassifikation Vienna Klassifikation
Endoskopische/histologische Evaluierung	Perianal Disease Activity Index Crohn`s Disease Endoscopic Index of Severity Simple Endoscopic Score for Crohn`s Disease Scoring Sheet for Endoscopic Crohn`s Disease Index Rutgeerts Index Fistulae Drainage Assessment
Lebensqualität	SF 36 Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concern Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

Tabelle 1: Übersicht über derzeit verfügbare Index-Systeme bei Morbus Crohn (99)

Die „Vienna-Classifikation“ (VC) stellt eine Einteilung des Morbus Crohn in 24 Subtypen nach anatomisch-pathologischen Mustern mit erhöhten Risikofaktoren dar (99,100). Der „Crohn`s Disease Activity Index“ (CDAI) ist ein Kalkulationsindex, welcher den Schweregrad der Erkrankung widerspiegelt (100). Die Aussagekraft beider Scores bezüglich des Operationsausmaßes oder möglicher Komplikationen scheint eingeschränkt (100). 1997 hat die Konsensuskonferenz zur Therapie des M. Crohn Definitionen zu Verlaufsformen und klinischen Situationen herausgegeben und 2001 teilweise überarbeitet (60). Dabei kann

zwischen akutem Schub, Remission, chronisch aktivem Verlauf, steroidrefraktärem - und steroidabhängigem Verlauf differenziert werden. Des Weiteren kann nach der Vienna – Klassifikation zwischen einem nichtstenosierenden und nichtpenetrierenden, einem stenosierenden und einem penetrierenden (fistulierenden) Verlauf unterschieden werden (60).

1.6.2. Extraintestinale Manifestationen

Die Prävalenz extraintestinaler Manifestationen bei Patienten mit Morbus Crohn wird in unterschiedlichen Studien mit 42-46 % angegeben (76,101). Extraintestinale Manifestationen können theoretisch in jedem Organsystem auftreten und lassen sich in 2 Gruppen einteilen (17).

Die erste zeigt reaktive Erscheinungen, die assoziiert sind mit dem Aktivitätsgrad der Entzündungsreaktion im Darm und einen immunologischen Zusammenhang aufweisen. Häufigste Manifestation ist die Arthritis. Andere Beispiele sind Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis aphthosa sowie Iritis und Uveitis (17,76,128).

Die zweite Gruppe beinhaltet viele Autoimmunerkrankungen unabhängig vom Entzündungsgeschehen im Darm. Einige Vertreter hierzu sind die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), primär biliäre Zirrhose, Pankreatitis, insulinabhängiger Diabetes mellitus, ankylosierende Spondylitis, Sjögren Syndrom, Wegener Granulomatose und viele mehr (17).

1.6.3. Krankheitsspezifische Komplikationen

Der Krankheitsverlauf des Morbus Crohn wird häufig von zahlreichen Komplikationen begleitet. Infolge der gestörten Darmtätigkeit mit Malabsorption können Mangelerscheinungen den Verlauf komplizieren (28). Bei ausgedehntem Ileumbefall oder postoperativ nach Ileumresektion kann es zu Resorptionsstörungen kommen, welche einen Gallensäurenverlust mit Gefahr der Gallensteinbildung, eine perniziöse Anämie durch Vitamin B 12 Mangel und zunehmende Malabsorption mit ausgeprägter Steatorrhoe und chologener Diarrhöe bedingen kann. Dadurch kann eine schwere Malnutrition, Osteomalazie, Hypokalziämie sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose bedingt sein (17,28,68,118).

Spezifisch für den Morbus Crohn sind, neben den bereits erwähnten extraintestinalen Komplikationen, aber auch in hohem Maße Komplikationen in situ. Dazu zählt man Fisteln, Stenosen, Darmwandperforationen und die Bildung von Konglomerattumoren – alles

Komplikationen direkt ausgehend von betroffenen Darmsegmenten (34). Das kumulative Risiko einer Fistelbildung bei Patienten mit Morbus Crohn konnte in einigen Studien nach 10 Jahren Krankheitsdauer mit ca. 30% angegeben werden (45,115). Fisteln werden nach ihrem Ursprungs- und Zielorgan klassifiziert. Dabei unterscheidet man in absteigender Häufigkeit perianale, entero-enterische, rektovaginale, enterocutane und enterovesikale Fisteln (115). Komplikationen der Fistelbildung wie Entwicklung von Konglomerattumoren, Abszesse, Sepsis oder Verschlusssymptomatik machen Fisteln häufig operationspflichtig (45).

Die häufigste Krankheitsmanifestation und Indikation zur Operation bei Patienten mit Morbus Crohn mit Ileumbefall stellt der chronische Ileus bzw. die Stenose dar (70,71,113,114). Die klinische Symptomatik wird bestimmt durch postprandiale, krampfartige Bauchschmerzen (113).

Notfallmäßige Komplikationen mit Revisionspflichtigkeit stellen spontane Perforationen, dekompenzierter Ileus, intestinale Blutungen und Abszesse dar (113).

1.6.4. Rezidiv

Die Literaturrecherche ergibt unterschiedliche Definitionen für ein Rezidiv (28,59,62,78). Das Rezidiv nach erfolgter Erstoperation kann eingeteilt werden in ein klinisches, radiologisches, endoskopisches und chirurgisches Rezidiv. Das chirurgische Rezidiv als Ausdruck der Notwendigkeit einer erneuten Operation nach vorausgegangener Operation wegen Morbus Crohn, ist durch das häufige Auftreten einer erneuten Crohn-Manifestation im Anastomosenbereich gekennzeichnet (6). Die kumulative Rezidivrate liegt bei etwa 20 % nach 5 und 34 % nach 10 Jahren Krankheitsdauer, wobei das Rezidivrisiko mit zunehmender Krankheitsdauer zunimmt (67,77,115,137). Auch Post et al. haben in einer Studie mit zunehmender Zeitdauer nach erfolgter Erstoperation eine ansteigende Inzidenz eines operationspflichtigen Rezidives festgestellt (97).

Endoskopische Untersuchungen haben gezeigt, dass ungefähr 75 % der Crohn-Patienten 1 Jahr nach Resektion im Anastomosenbereich neue Läsionen zeigen. 3 und 4 Jahre nach der Resektion liegt das postoperative endoskopische Rezidiv sogar bei 83% und 100% (105). Ergebnisse von Holzheimer et al. weisen eine höhere Inzidenz für frühe Rezidive nach Primäroperation bei Patienten mit postoperativen Komplikationen auf (49). Daran anknüpfend beschreibt Welsch et al. ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko für Patienten, die aufgrund postoperativer Komplikationen eine erneute Relaparotomie benötigen (135). Da postoperative Komplikationen häufig Revisionen bedingen, scheint deren Vermeidung ein

wichtiger Ansatzpunkt in der Therapie des Morbus Crohn zu sein (135). Offen bleibt dabei, ob postoperative Komplikationen selber ein erhöhtes Rezidivrisiko darstellen oder nur einen Hinweis für einen Morbus Crohn mit schwerem Verlauf geben und damit Vorbote eines erhöhten Rezidivrisikos sind (49).

Auch die Operationsindikation zur Primäroperation scheint Einfluss auf die Rezidivrate zu haben. Trotz Kontroversen wird beschrieben, dass Fisteln und akute Darmperforationen eine höhere Rezidivrate als intestinale Stenosen aufweisen (5,49,62,78). Rauchen ist der am besten nachgewiesene Risikofaktor für ein Rezidiv (15,98).

1.7. Diagnostik

Die Diagnostik beinhaltet, zusätzlich zur Anamneseerhebung, sorgfältiger klinischer Untersuchung und Labordiagnostik vor allem eine radiologische und endoskopische Bildgebung. In der Primärdiagnostik ist die Doppelkontrastdarstellung nach Sellink (Enteroklysmas) von entscheidender Bedeutung zur Diagnosesicherung des M.Crohn, da hiermit Frühveränderungen von Mukosa und Submukosa zu erkennen sind (28). Die Abdomensonographie bietet einen nicht-invasiven, effektiven Baustein in der Verlaufskontrolle und Planung der Diagnostik. Komplikationen wie Fisteln oder Abszesse können zeitnah ohne Strahlenbelastung diagnostiziert werden (28,131). Schwerpunkt der Computertomographie und Kernspintomographie (MRT) liegt in der diagnostischen Klärung von Komplikationen wie Fisteln, Fissuren, Konglomerattumoren und Abszessen (28,60). Ein neues Verfahren ist das Magnetresonanz-Enteroklysmas, welches das herkömmliche Enteroklysmas mit der Kernspintomographie kombiniert und eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Diagnosefindung aufweist (83,130). Die Endoskopie des Gastrointestinaltraktes ist unverzichtbarer Bestandteil der Initialdiagnostik zur Diagnosesicherung des Morbus Crohn mit Beteiligung des Kolon oder terminalen Ileums. Mit Hilfe histologischer Untersuchungen aus Segmentbiopsien lässt sich die Verdachtsdiagnose in Zusammenschau mit klinischen Symptomen und makroskopischen Aspekten sichern (28,60,82). Spezielle Untersuchungen bei Fisteln stellen, neben der MRT, die Endosonographie und die Fistulographie dar. Nach gesicherter Diagnose erfolgt präoperativ eine Sonographie und Koloskopie, wobei die Koloskopie nicht älter als 6 Monate sein sollte (74).

1.8. Therapie

1.8.1. Konservative Therapie

Nach Sicherung der Diagnose Morbus Crohn steht zunächst die konservative Behandlung im Vordergrund. Je nach aktueller klinischer Situation liegen folgende Empfehlungen vor (60): Bei akutem, leichtem bis mittelschwerem Schub hängt die Wahl der Therapie von der Lokalisation der Erkrankung ab. Ein Therapieversuch stellt 5-Aminosalicylsäure dar, welches im gesamten Kolon wirksam ist (126). Beschränkt sich die Entzündung auf das terminale Ileum oder das rechtsseitige Kolon wird Budesonid eingesetzt (90). Bei Versagen beider Therapieformen ist eine systemische Kortikosteroidgabe indiziert (66).

Bei akutem schwerem Schub ohne Komplikationen ist die Gabe von Prednisolonäquivalent erforderlich. Liegen häufige Schübe ($\geq 2/\text{Jahr}$) vor, kann zusätzlich Azathioprin oder 6-Mercaptopurin gegeben werden (13). Für therapierefraktäre schwere Schübe wird die Gabe von Infliximab empfohlen. Allerdings ist aufgrund möglicher, schwerer Nebenwirkungen der Ausschluss einer latenten Tuberkulose, sonstiger Infektionen und einer höhergradigen Herzinsuffizienz nötig (57,112).

Erste Wahl bei der Behandlung des chronisch aktiven Morbus Crohn ist Azathioprin oder 6-Mercaptopurin und bei deren Unverträglichkeit oder Wirkungslosigkeit Methotrexat (26,107).

Bei der Remissionserhaltung muss man zunächst zwischen medikamentös und chirurgisch induzierter Remission unterscheiden, da sich hinsichtlich der Dauer der Remission möglicherweise Vorzüge für die chirurgisch induzierte Remission ergeben (120). Infolge hat die remissionserhaltende Therapie nach einer medikamentös eingeleiteten Remission einen hohen Stellenwert. Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sind bei der postoperativen Remissionsbehandlung am besten wirksam.

1.8.2. Chirurgische Therapie

Obwohl bei der Diagnosestellung eines Morbus Crohn zunächst die medikamentöse Therapie im Vordergrund steht, bedürfen mehr als zwei Drittel der Crohn-Patienten aufgrund Komplikationen im Verlauf einer chirurgischen Intervention. Für bis zu 50 % werden sogar weitere Operationen unumgänglich (27,45,105,108,113). Entgegen der zurückhaltenden Einstellung zur operativen Therapie in den 80`er Jahren, hat sich ein sinnvolles Abwägen zwischen konservativer und chirurgischer Therapie entwickelt, da die Lebensqualität der

Patienten nach Resektionen eindeutig verbessert wird (123). Es gilt insbesondere, präoperative septische Komplikationen möglichst gering zu halten und den Operationszeitpunkt rechtzeitig d.h. spätestens bei Versagen der medikamentösen Therapie zu wählen, da die Rate an postoperativen Komplikationen durch chirurgische Notfallsituationen negativ beeinflusst werden kann (2).

Prinzipiell gilt es, durch eine sparsame chirurgische Vorgehensweise unerwünschten Komplikationen der resektiven Chirurgie - insbesondere dem Kurzdarmsyndrom - entgegenzuwirken. Überholt sind die Vorstellungen, dass Resektionen möglichst ausgiebig bis in entzündungsfreie Schleimhaut vorzunehmen sind (25,135). Vielmehr vertritt man zur weitgehenden Erhaltung intestinaler Resorptionsflächen das Prinzip der „minimal surgery“ (6,47). So lassen sich kurzstreckige Stenosen im Dünndarm durch Strikturoplastiken bis zu einer Länge von 5 cm operieren, solange keine Kontraindikation wie Perforationen oder Fisteln, die von der Striktur ausgehen, vorliegen (88). Außerdem können heute viele Eingriffe wie die Ileozökalsektion im laparoskopischen Verfahren vorgenommen werden. Indikationen hierfür sind neben stenosierender Ileitis terminalis oder Anastomosenrezidiv auch kurzstreckige Stenosen, Abszesse und einige Fisteltypen (47). Notfallsituationen und Komplikationen wie spontane Perforationen, Sepsis oder schwere Blutungen bleiben der offenen Laparotomie vorbehalten (46,47,113).

Liegt eine refraktäre Colitis Crohn mit Aussparung des Rektums vor, sollte eine Ileorektostomie ggf. unter Anlage eines Ileostomas vorgenommen werden (86,118). Bei relevantem Rektumbefall kann entweder eine Proktokolektomie mit Anlage eines terminalen Ileostomas oder eine Ileorektostomie erfolgen (22,52,89). Nach Resektionen erfolgt die Anastomosierung entweder durch End-zu-End-Handnaht oder Seit-zu-Seit-Klammernaht (25).

Entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ist nicht bei allen Fisteln eine Operation zwingend indiziert (12). Während interenterische Fisteln nur bei funktionellem Kurzdarmsyndrom eine Operationsindikation darstellen und ansonsten nur im Zusammenhang mit einer anderen Operationsindikation mit reseziert werden, führen retroperitoneal blind endende Fisteln meist und enterovesikale Fisteln immer zu einer absoluten OP-Indikation (12). Bei enterovaginalen Fisteln, Analfisteln und enterokutanen Fisteln ist je nach Beschwerdesymptomatik und Lokalisation eine Operation eingeschränkt indiziert (12). Sie erfordern häufig eine interdisziplinäre Betreuung des Patienten. Bei Analfisteln kommt initial immer eine

antibiotische Therapie zum Einsatz, wobei nur symptomatische Analfisteln therapiert werden sollen (12,111).

Neben Fistelspaltungen und Fadeneinlagen stehen auch Fistelresektionen zur chirurgischen Therapie zur Verfügung (12). Dabei dürfen bei Analfisteln nur subkutane Fisteln gespalten werden, während transsphinkter Analfisteln generell zuerst fadendrainiert werden (12).

Für die Fistel Resektion gilt grundsätzlich, daß nur das fisteltragende Ursprungssegment reseziert wird, während die sog. Einschußfisteln (Zielsegment) nur exzidiert und übernäht werden (11,116). Bei ausgedehnten Fistelsystemen oder Inkontinenz ist eine Ileostoma-Anlage indiziert (12).

Bei hochgradigem Verdacht auf einen intraabdominellen Abszeß gilt als Standardvorgehen die interventionelle Drainage und Operation im Intervall. Eine operative Drainage wird primär nur durchgeführt, wenn aufgrund schwieriger Lokalisation eine interventionelle Drainage nicht möglich ist (12,139).

1.8.3. Postoperative Komplikationen

Die postoperative Komplikationsrate wird in der Literatur je nach Operationstechnik unterschiedlich angegeben. Die Gesamtkomplikationsrate liegt je nach Studie im Bereich von 10 % bis 20 % (78,113,135).

Zu intraabdominellen Komplikationen mit Notwendigkeit einer Relaparotomie zählen führend die Anastomoseninsuffizienz gefolgt von intraabdominellen Abszessen, Ileuszuständen, Blutungen und enterokutanen Fisteln (113,139). Als gegenwärtig eindeutig charakterisierte Faktoren für eine perioperative Risikoerhöhung von Komplikationen bei operativen Eingriffen wegen Morbus Crohn gelten schlechter Ernährungsstatus und Albumin-Level, wiederholtes Rezidiv und mehrere Revisionen, hochdosierte, langanhaltende Steroidtherapie sowie präoperativ diagnostizierte intraabdominelle Abszesse (3,139). Dabei scheinen frühe Revisionen nach postoperativen Komplikationen ein signifikantes Risiko für ein Rezidiv darzustellen (49,78,135). Die perioperative Komplikationsrate ist bei Ersteingriffen deutlich niedriger als bei Rezidivoperationen, wobei Wundheilungsstörungen als Hauptkomplikation genannt werden (78).

1.9. Malignität bei Morbus Crohn

Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa sind die Risikokonstellationen bei Morbus Crohn bezüglich dysplasieassoziiierter Malignome weniger klar (2). Verbindliche Präventionsempfehlungen oder Leitlinien zur Karzinomprophylaxe bestehen derzeit für den Morbus Crohn nicht (110).

Bezug nehmend auf eine Studie aktueller Literaturrecherche ergibt sich für die Gesamtheit der Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Normalbevölkerung kein signifikant erhöhtes Risiko für kolorektale Malignome, insgesamt aber ein erhöhtes Risiko für Dünndarmkarzinome (2). Es werden prädisponierende Faktoren wie Kolonbefall, lange Krankheitsdauer, großflächige Ausdehnung oder junges Alter bei Erstmanifestation beschrieben, welche zu einer deutlichen Risikoerhöhung für Malignome zu führen scheinen (2,8,53,133). Nicht eindeutig gesichert sind Daten zu vermehrtem Auftreten von Lymphomen bei Patienten mit Morbus Crohn, obwohl Studien existieren, die ein erhöhtes Risiko beschreiben (69).

1.10. Mortalität bei Morbus Crohn

Die Literaturrecherche ergibt sehr unterschiedliche Zahlen zur Sterblichkeit von Patienten mit Morbus Crohn, wobei sich insbesondere die eindeutige Zuordnung der Todesursache zur Morbus Crohn Erkrankung schwierig gestaltet. So ergab eine Follow-up-Studie von Patienten mit Morbus Crohn ab Erstdiagnose beispielsweise eine Gesamtsterblichkeit von 13,3 %, wobei nur 6,5 % der Todesfälle durch die Morbus Crohn Erkrankung verursacht waren (20). Todesursachen bei den durch Morbus Crohn verursachten Todesfällen waren dabei in absteigender Häufigkeit: Sepsis und postoperative Komplikationen, Fistulae, Adenocarcinome, AIDS nach Bluttransfusion, Kurzdarmsyndrom, akute Pankreatitis und chronische Hepatitis B (20). Eine andere Arbeit zeigte eine erhöhte Mortalität im späten Krankheitsverlauf mit Betonung der weiblichen Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 50 Jahre waren und einen schweren Krankheitsverlauf aufwiesen (54).

2. Fragestellung / Arbeitshypothese

Die vorliegende Studie umfasst eine retrospektive Analyse von in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universitätsklinik München Großhadern zu unterschiedlichen Zeitfenstern behandelten Patienten mit der Diagnose Morbus Crohn. Konkret soll hinterfragt werden, inwieweit sich klinische Therapieresultate, wie kurz und mittelfristige postoperative Komplikationen, und die Morbus Crohn – Rezidivhäufigkeit im zeitlichen Verlauf verändert haben. Auf Basis eines Patientenkollektives, das in den Jahren 2000 bis August 2008 und eines entsprechenden Kontrollkollektives, das in den Jahren 1991 bis 1999 im Klinikum Großhadern wegen Morbus Crohn operiert wurde, gilt es im folgenden mögliche Veränderungen in Therapiestrategien und einen daraus resultierenden Wandel klinischer Resultate zu analysieren. Neben der Annahme, dass postoperative operationspflichtige Komplikationen vermehrt zu Rezidiven führen (49,105), sollen sämtliche potentielle Einflussfaktoren auf die Rezidivrate untersucht werden.

Die Arbeitshypothese geht im Zeitverlauf von einer Senkung der Komplikationsrate, der Rezidivhäufigkeit, der Letalität und der Hospitationsdauer, sowie von einer Verlängerung der Zeitdauer bis zum Morbus Crohn Rezidiv aus.

Die zusammengetragenen Daten können weiterhin als Grundlage multizentrischer Studien dienen.

3. Material und Methoden

3.1. Methodik

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive und ab 2004 prospektive Analyse von Patienten mit Morbus Crohn dar, welche in der chirurgischen Abteilung der Universitätsklinik München Großhadern behandelt wurden. Aus einem prospektiv angelegten Patientenregister wurden alle von 1991 bis August 2008 wegen Morbus Crohn operierten Patienten in diese Studie eingeschlossen. Entsprechende Informationen sind durch das klinikinterne Diagnose- Erfassungssystem mit Unterstützung von Dr. Hornung bereitgestellt worden.

Endpunkt des Beobachtungszeitraumes war der 31.08.2008.

Die Patienten wurden bezüglich des Operationszeitpunktes der ersten Operation im Klinikum Großhadern in zwei Subgruppen unterteilt. Die erste Subgruppe bezieht sich auf den Zeitraum von 1991 bis 1999 und die zweite Subgruppe von 2000 bis August 2008.

Die Datenerhebung erfolgte per Akteneinsicht. Zur standardisierten Datenerfassung wurde eine Datenbank auf der Basis von Microsoft ACCESS entwickelt. Generelle Patientencharakteristiken wie Name, Geschlecht und Alter, klinischer Status, Medikation, operative Eingriffe und perioperative Komplikationen, postoperative Ergebnisse sowie Daten zu Rezidiven wurden retro- und prospektiv erfasst. Die vollständig gesammelten Daten wurden in eine SPSS Datenbank exportiert und die einzelnen Datensätze zu zwei verschiedenen Datenbanken fusioniert. Die erste Datenbank enthält alle Daten zur ersten Operation in Großhadern und bezieht sich auf 185 Patienten. Die zweite Datenbank bezieht sich auf die pro Patient durchgeführten Re-Operationen, und enthält aufgrund der Möglichkeit multipler Re-Operationen bei 85 Patienten 223 Datensätze. Innerhalb dieser Datenbank wurden die Operationen dann nach Grund des chirurgischen Eingriffes (postoperative Komplikation nach Primäreingriff oder Rezidiveingriff, Rezidiv nach Primäreingriff oder Rezidiveingriff) eingeteilt. Zur Ergänzung fehlender Daten und Nachbetrachtung wurde ein standardisierter Brieffragebogen erarbeitet und an jeden Patienten adressiert. Bei der Erarbeitung des Fragebogens wurde besonderen Wert auf die Einfachheit und Verständlichkeit sowie die Vergleichbarkeit gelegt. Deshalb kamen keine offenen Fragen, sondern nur Mehrfachauswahl-Fragen zur Anwendung. Zusätzlich wurde im Nachgang eine standardisierte Telefonbefragung von Patienten deren Angaben fehlten oder unvollständig waren, durchgeführt und somit die Datenkonsistenz nochmals erhöht.

Als Rezidiv wurde in dieser Arbeit die durch wiederkehrende Symptome erneute Notwendigkeit eines operativen Eingriffes bei Morbus Crohn definiert. Davon abzugrenzen sind postoperative Komplikationen, die in direktem Zusammenhang zur operativen Maßnahme stehen und kein Fortschreiten der Erkrankung bedeuten. Der Begriff „Notfall-Operation“ wurde in dieser Arbeit für eine klinische Situation verwendet, in der ein Aufschub einer Operation aus vital gefährdenden Gründen nicht gestattet war und zum schnellst möglichen Zeitpunkt stattfinden musste.

3.2. Datenmaterial und generelle Patientencharakteristika

Nach Prüfung der Diagnose lag zunächst ein Datensatz von 214 Patienten vor. 4 Patienten wurden nachträglich aus dem Erhebungskollektiv ausgeschlossen, da bei ihnen eine Colitis ulzerosa diagnostiziert wurde. 5 Patienten konnten aufgrund mangelnder Daten bei der Aktenrecherche nicht in die Studie inkludiert werden. Von den verbleibenden 205 Patienten erhielten 20 Patienten ausschließlich eine konservative Therapie.

Wie nachfolgende Graphik verdeutlicht, wurden die eingeschlossenen 185 Patienten nach folgenden Gesichtspunkten betrachtet (Abb.2): Zunächst wurden alle Patienten, die in Großhadern wegen M. Crohn zwischen 1991 und August 2008 operiert wurden, danach unterteilt, ob sie bei Erstkontakt mit dem Klinikum das erste mal wegen ihrer Erkrankung eine chirurgische Therapie erhielten oder schon zu einem früheren Zeitpunkt bzw. in einer anderen Klinik wegen Morbus Crohn operativ versorgt wurden. Vom Gesamtkollektiv (n=185) erhielten 2 Patienten lediglich eine Anus-*praeter* Rückverlagerung und 1 Patient eine Revision wegen perioperativen Komplikation, weshalb diese 3 Patienten nur bedingt berücksichtigt wurden. 104 Patienten unterzogen sich einer Primäroperation, bei 78 Patienten handelte es sich um eine Rezidivoperation.

Abhängig vom Zeitpunkt der ersten Operation in Großhadern, wurden die Patienten der Subgruppe 1 (1991-1999) oder Subgruppe 2 (2000-2008) zugeordnet. Patienten mit Re-Operationen zwischen 1991 und August 2008 verblieben entsprechend des Zeitpunktes der ersten Operation in der Betrachtung in ihrer ursprünglich zugeteilten Subgruppe. Bei insgesamt 85 Patienten vom gesamten Patientengut war von 1991 bis August 2008 mindestens eine Re-Operation im Klinikum Großhadern nötig, wobei bei einigen Patienten mehrfache Operationen durchgeführt werden mussten. 92 Re-Eingriffe waren wegen postoperativen Komplikationen, 83 Re-Eingriffe wegen Morbus Crohn Rezidiv indiziert. 24

chirurgische Maßnahmen gingen auf Ileostoma-Rückverlagerungen zurück. Entsprechend des Zeitintervalls von Subgruppe 1, konnten beim Vergleich beider Subgruppen, Re-Operationen der Subgruppe 1, die nach 1999 stattfanden nicht berücksichtigt werden. Somit wurde gewährleistet, dass bei entsprechendem Vergleich beider Zeitintervalle ein jeweils gleichlanges Zeitfenster analysiert werden konnte. Unter Verwendung der Ergebnisse des Brieffragebogens, konnten weitere Aussagen zur klinischen Gesamt-Rezidivrate getroffen werden.

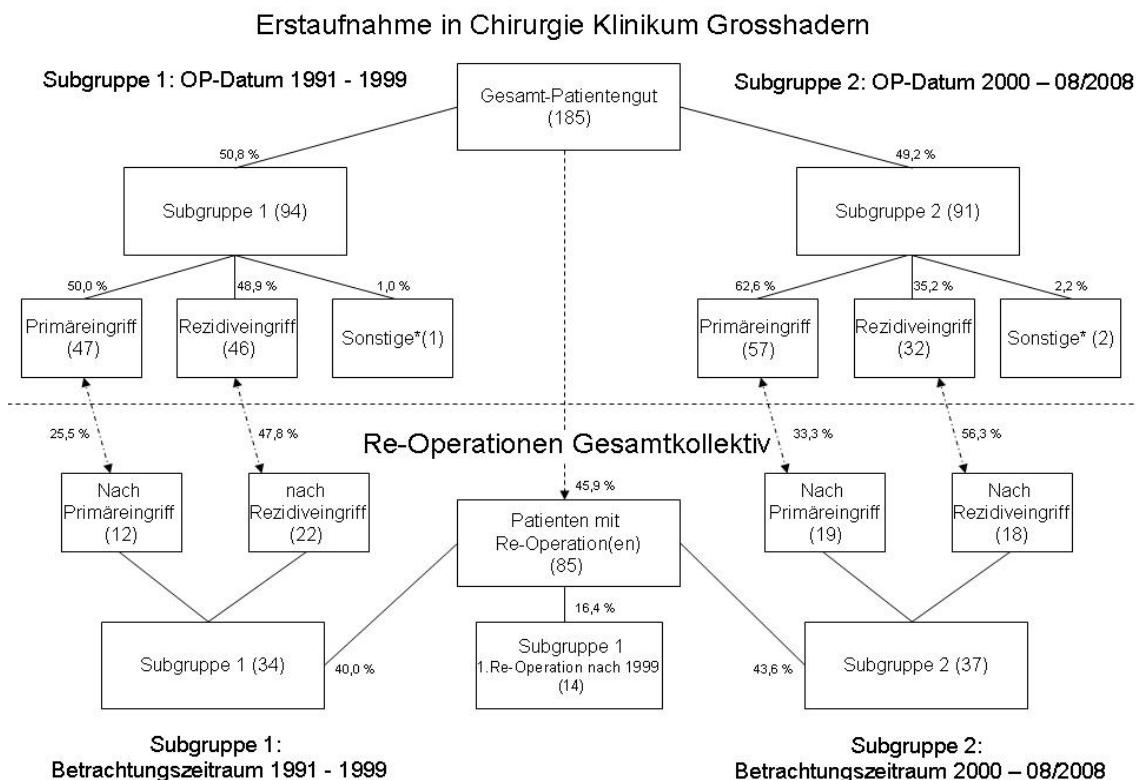


Abbildung 2: Überblick Patientengut und Studiendesign

[*= Anus praeter Rückverlagerung (n=2) und perioperative Komplikation (n=1)
 n= Anzahl der Patienten
 Prozentangaben beziehen sich auf Patienten]

3.3. Untersuchungsparameter

Von sämtlichen Patienten wurden präoperative, operative und postoperative Daten, sowie entsprechende Daten zu Re-Operationen analysiert. Die Ergebnisse wurden in 6 verschiedenen Eingabemasken in jeweilige Tabellen einer Datenbank eingegeben.

Abbildung 3 zeigt repräsentativ eine Eingabemaske, der die weiteren Masken in Form und Funktion entsprechen.

Allgemeine Anamnese

<i>Patient-ID:</i>	<input type="text"/>	<i>DOB:</i>	<input type="text"/>
<i>Name:</i>	<input type="text"/>	<i>Vorname:</i>	<input type="text"/>
<i>Alter bei Erstdiagnose:</i>	<input type="text"/>		

Befallsmuster

<input type="radio"/> <i>oberer GI-Trakt</i>	<input checked="" type="radio"/> <i>Duodenum, Jejunum</i>
<input type="radio"/> <i>Ileum</i>	<input checked="" type="radio"/> <i>Ileozökal</i>
<input checked="" type="radio"/> <i>C. asc./transv.</i>	<input type="radio"/> <i>C. desc./sigm./Rektum</i>
<input type="radio"/> <i>Anus</i>	

Vor-Operation

<input type="checkbox"/> <i>Resektion</i>
<input type="checkbox"/> <i>Fistelspaltung</i>
<input type="checkbox"/> <i>AP-Anlage</i>
<input type="checkbox"/> <i>radiol. interventionell</i>

<i>Vor-Op Zeitpunkt:</i>	<input type="text"/>
<i>Vor-Op Alter:</i>	<input type="text" value="0"/>
<input type="checkbox"/> <i>Strikturoplastik</i>	
<input type="checkbox"/> <i>Abszeßspaltung</i>	
<input type="checkbox"/> <i>AP-Rückverlagerung</i>	
<input type="checkbox"/> <i>nicht spezifiziert</i>	

Risikofaktoren

<input type="checkbox"/> <i>Tabakkonsum</i>
<input type="checkbox"/> <i>NSAID</i>





Abbildung 3: Eingabemaske für allgemeine Anamnese

Die Datenbanken wurden kategorisch unterteilt in:

► Allgemeine Anamnese ► präoperatives Management ► Operation ► postoperatives Management ► operative Revision ► Vorgehen nach Revision

Nachfolgende Tabelle stellt einen Überblick über erhobene Daten pro Datenbank dar (Tab.2). Darüber hinaus wurden weitere Daten wie z.B. Kontrazeptiva-Einnahme oder Extra-intestinale Manifestationen erhoben, konnten aber aufgrund der geringen Datendichte in die Analyse nicht integriert werden. Ebenso waren keine vollständigen Informationen zur Diagnostik und Histologie zu erheben, weshalb auf die Datenauswertung verzichtet wurde.

Allgemeine Anamnese	Präoperatives Management	Operation	Postoperatives Management	Operative Revision	Vorgehen nach Revision
Patient-ID	Erhebungsdatum	Datum Operation		Datum Operation	
Name		Notfall/Elektiv		Notfall/Elektiv	
Vorname	präoperativer Befall	Operateur	postoperativer Befall		postoperativer Befall
Geb.Datum	- Magen / Ösophagus		- Magen / Ösophagus		- Magen / Ösophagus
Geschlecht	- Duodenum/Jejunum	Operation	- Duodenum /Jejunum	Operation	- Duodenum/Jejunum
BMI	- Ileum isoliert	- Blutstillung	- Ileum isoliert	- Blutstillung	- Ileum isoliert
Erstdiagnose	- Ileozökal	- Adhäsiolyse	- Ileozökal	- Adhäsiolyse	- Ileozökal
	- Colon ascendens/transversum	- Resektion	- Colon ascendens/transversum	- Resektion	- Colon ascendens/transversum
	- Colon descendens/sigmoid/Rektum	- Strikturplastik	- Colon descendens/sigmoid/Rektum	- Strikturplastik	- Colon descendens/sigmoid/Rektum
Vorbefall					
- Magen / Ösophagus		- Fistelspaltung		- Fistelspaltung	
- Duodenum/Jejunum	Art des Befalls	- Fadeneinlage	Art des Befalls	- Fadeneinlage	Art des Befalls
- Ileum isoliert	- Stenose	- Abszessspaltung	- Stenose	- Abszessspaltung	- Stenose
- Ileozökal	- Ileus	- Anus preater-Anlage	- Ileus	- Anus preater -Anlage	- Ileus
- Colon ascendens/transversum	- Abszess	Rückverlagerung	- Abszess	Rückverlagerung	- Abszess
- Colon descendens/sigmoid/Rektum	- Fistel		- Fistel		- Fistel
	- Malignom	Komplikationen	- Malignom	Komplikationen	- Malignom
		- Anastomosen-insuffizienz		- Anastomosen-insuffizienz	
Vor-Operation	klinischer Befund	- Stenose	klinischer Befund	- Stenose	klinischer Befund
- Resektion		- Fistel		- Fistel	
- Strikturplastik		- Peritonitis		- Peritonitis	
- Fistelspaltung		- Sepsis		- Sepsis	
- Abszessspaltung		- Abszess		- Abszess	
- Anus praeter – Anlage		- Tod		- Tod	
- Anus praeter Rückverlagerung		- Ileus		- Ileus	
		- Wunddehiszenz		- Wunddehiszenz	
Vor-Operation Zeitpunkt		- Platzbauch		- Platzbauch	
		- Infektion		- Infektion	
Nikotinkonsum		- Nachblutung		- Nachblutung	
	Präoperative Medikation	Revision	Postoperative Medikation	Revision	
		- bei Komplikation		- bei Komplikation	
		- elektiv		- elektiv	
		Hospitationsdauer		Hospitationsdauer	

Tabelle 2: Überblick über erhobene Daten

3.4. Statistik

Die erhobenen Daten wurden mittels SPSS (statistical package for the social sciences), Version 16.0 ausgewertet. Zur deskriptiven Analyse von potentiellen Einflussfaktoren und chirurgischen Resultaten wurden Häufigkeitsberechnungen durchgeführt. Vergleiche von absoluten Häufigkeiten innerhalb der beiden zeitlichen Subgruppen bzw. zwischen Erst- oder Rezidiveingriffen wurden mittels Kreuztabellen erstellt und hinsichtlich ihrer Signifikanz mit dem Chi-Quadrat-Vierfelder und - Mehrfelder-Test bzw. dem Fisher Exakt-Test untersucht. Mittelwerte wurden auf signifikante Unterschiede verglichen. Die kumulativen Rezidivraten für das erste Rezidiv nach Primäroperation bzw. das rezidivfreie Überleben wurden unter Verwendung der Überlebensstabellen der Kaplan-Meier-Analysen berechnet. Unterschiede wurden mit dem Log-Rang Test verglichen. Schließlich wurden zwischen der kumulativen Rezidivrate und potentiellen Einflussfaktoren univariate Analysen der vergleichenden Statistik (Chi-Quadrat-Test und Fisher-Exakt-Test) durchgeführt, wobei jeder Faktor als unabhängige Variable untersucht und teilweise in die multivariate Analyse eingeschlossen wurde. Nach Prüfung von Normalverteilung und Linearität metrischer Daten entsprechend eines Vorschlags von `Kay and Little` wurde eine Cox-Regression hinsichtlich der Auftretenswahrscheinlichkeit eines Crohn-Rezidives mit den Variablen „Geschlecht“, „Alter bei Erst-Diagnose“, „Alter bei Operation“, „Kollektiv“ (1/2), „Befallsmuster“ (Vienna Klassifikation), „Art der Medikation“, „Nikotinabusus“ (J/N), „Notfall-OP“ (J/N), „Art der OP“ und „Komplikation nach OP“ (J/N) durchgeführt. Einschlusskriterium war dabei entweder ein signifikanter Zusammenhang in den durchgeführten univariaten Analysen oder entsprechende Literaturhinweise zu potentiell einflussreichen Faktoren. Die Variablen wurden mittels der Rückwärts-Wald-Statistik-Methode in die Modellberechnung integriert. Die Berechnung erfolgte sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für ein Patientenkollektiv mit chirurgischem Primäreingriff wegen Morbus Crohn in Großhadern.

Das Signifikanzniveau (α -Fehler) dieser Arbeit wurde auf den p-Wert $\leq 0,05$ festgelegt. Zusätzlich wurde im Bezug auf die Verteilung in den Subgruppen eine Fallzahlabeschätzung mit der Statistik - Software G*Power 3.0 durchgeführt, welche ein β -Fehler-Niveau über der 20 % - Grenze ergab. Aufgrund bezugsrechtlicher Gründe wurde von näheren Ausführungen und Graphiken abgesehen.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Analyse potentieller Einflussfaktoren

4.1.1. Alter bei Erstmanifestation

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag im Gesamtkollektiv zwischen 1991 und 2008 (n=168, 17 Patienten ohne Angaben) bei 27,8 Jahren (7 - 67 Jahre). Die meisten Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 16,5 und 39,1 Jahre alt (Abb.4). Subgruppe 1 zeigte mit einem Altersdurchschnitt von 27,9 Jahren (7 - 67 Jahre) eine annähernd gleiche Altersverteilung wie Subgruppe 2 mit 27,7 Jahren (12 - 64 Jahre).

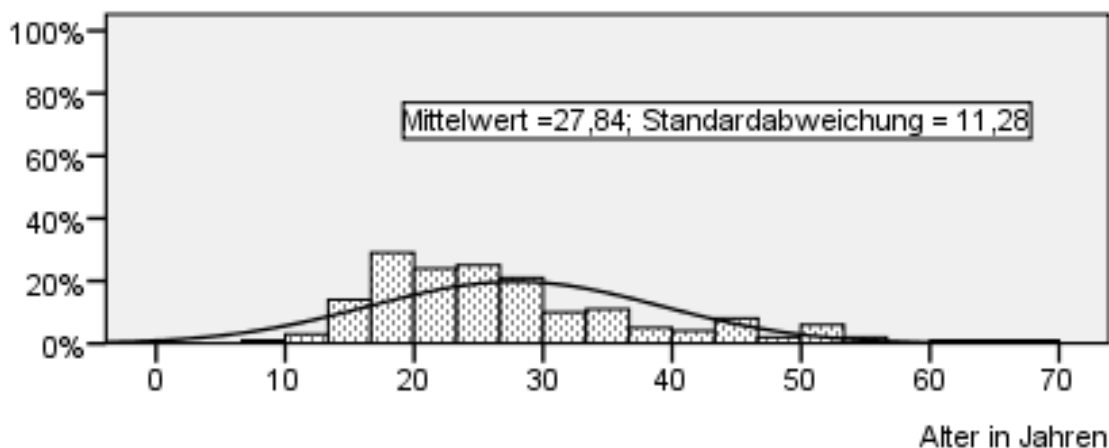


Abbildung 4: Altersverteilung des Gesamtkollektives bei Erstdiagnose

4.1.2. Altersverteilung zum Operationszeitpunkt

Hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt der ersten Operation in Großhadern wurde kategorisch zwischen Patienten mit Primär- und Rezidiveingriff unterschieden, da Angaben zum Alter des Gesamtkollektives aufgrund der unterschiedlichen Voraussetzungen zwischen Primär- und Rezidiv-Eingriff nicht aussagekräftig gewesen wären. Das mittlere Alter der zwischen 1991 und August 2008 operierten Primärpatienten (n=104) betrug 37,7 Jahre (15-90 Jahre). 78 Patienten unterzogen sich einem wiederholtem Eingriff bei Morbus Crohn, wobei das Durchschnittsalter mit 40,7 Jahren (18-74 Jahre) höher lag (Abb.5). Zwischen den beiden verschiedenen Zeitfenstern (1990-1999 und 2000-2008) ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

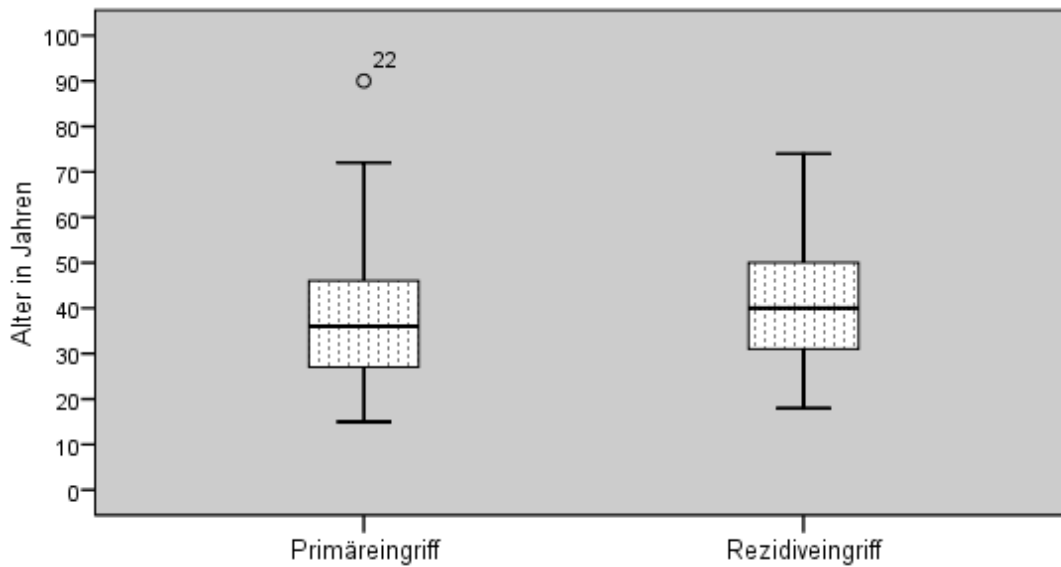


Abbildung 5: Altersverteilung bei erster Operation im Klinikum Großhadern

Die Auswertung aller Patienten mit Primäroperation (n=104) zeigte, dass Patienten mit postoperativen Komplikationen mit einem durchschnittlichen Alter von 44,6 Jahren bei der Primäroperation älter waren, als Patienten, die entweder gar keiner Re-Operation bedurften (Alter: 36,5 Jahre) oder sich einer Revision wegen einem operationspflichtigen Rezidiv unterzogen (Alter: 36 Jahre) (Abb.6). Es zeigte sich keine statistische Signifikanz.

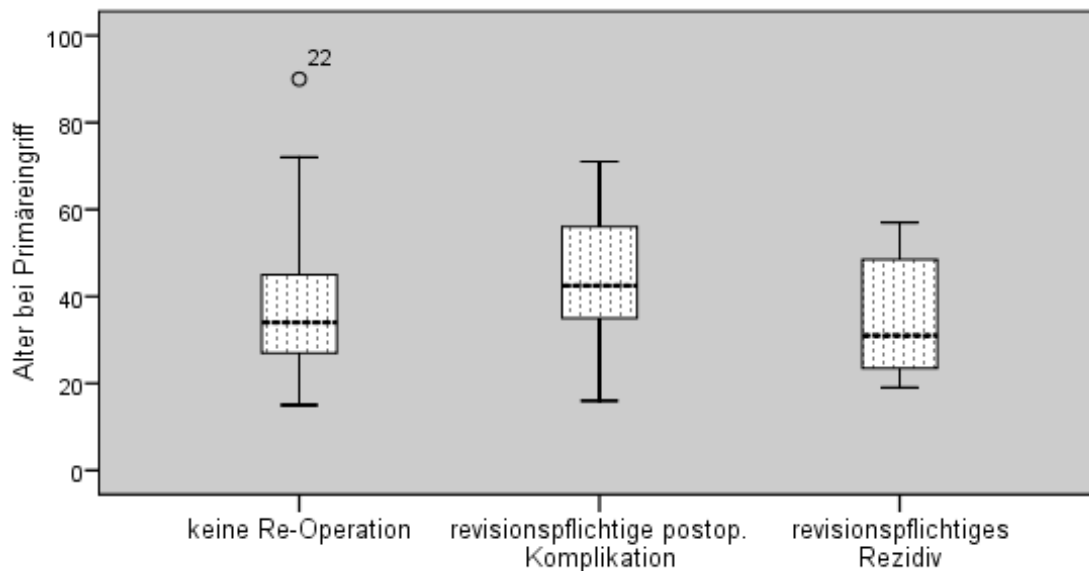


Abbildung 6: Lebensalter bei Primäreingriff in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf

4.1.3. Zeitspanne bis Primäroperation

Zur Berechnung der Zeitspanne zwischen Erstmanifestation des Morbus Crohn und dem erstem operativen Eingriff im Rahmen der Erkrankung wurden die Daten der 104 Patienten mit Primäroperation ausgewertet, wobei von 11 Patienten bezüglich der Erstmanifestation keine Zeitangaben vorlagen.

Im Gesamtkollektiv (n=93) zeigte sich ein durchschnittliches Zeitintervall von 7,77 Jahren (+/-0,9 Jahren). Bei 20,4 % der ausgewerteten Patienten fiel der Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung mit dem Zeitpunkt der ersten Operation zusammen. Ein Viertel der Patienten wurde innerhalb des ersten Jahres und 50 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosesicherung operiert. Bei Patienten mit weniger als 5 (bzw. 10) Jahren oder mehr als 5 (bzw. 10) Jahren bis zur Primäroperation zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

Zwischen den beiden Betrachtungszeiträumen 1991 bis 1999 (Subgruppe 1, n = 41) und 2000 bis August 2008 (Subgruppe 2, n = 52) zeigte sich in Subgruppe 2 mit 7,3 Jahren ein kürzeres Zeitintervall bis zum Operationszeitpunkt als in Subgruppe 1 mit 8,4 Jahren (ohne statistische Signifikanz).

4.1.4. Geschlechtsverteilung

Im gesamten Patientengut (n=185) überwogen zum Zeitpunkt der ersten Operation in Großhadern Frauen mit 56,2 % (104) gegenüber Männern mit 43,8 % (81). Eine ähnliche Verteilung zugunsten der Frauen zeigte sich auch innerhalb der zeitlichen Subgruppen.

Frauen waren mit 55,5 % vs. 44,4 % auch bei den Patienten, die sich in Großhadern einer Re-Operation wegen eines Rezidives oder postoperativer Komplikationen unterziehen mussten, häufiger vertreten. Abbildung 7 zeigt die kategorische Aufteilung aller in Großhadern durchgeführten Revisionen (n=175) nach Geschlecht und Grund der Revision. So wurden im Rahmen aller bei Männern durchgeführten Revisionen mit 58,3 % mehr Eingriffe wegen postoperativen Komplikationen als wegen operationspflichtigen Rezidiven durchgeführt. Genau umgekehrt stellte sich das Verhältnis bei Frauen dar. Bei ihnen waren 53,3 % aller Revisionen wegen einem Morbus Crohn-Rezidiv indiziert (ohne statistische Signifikanz).

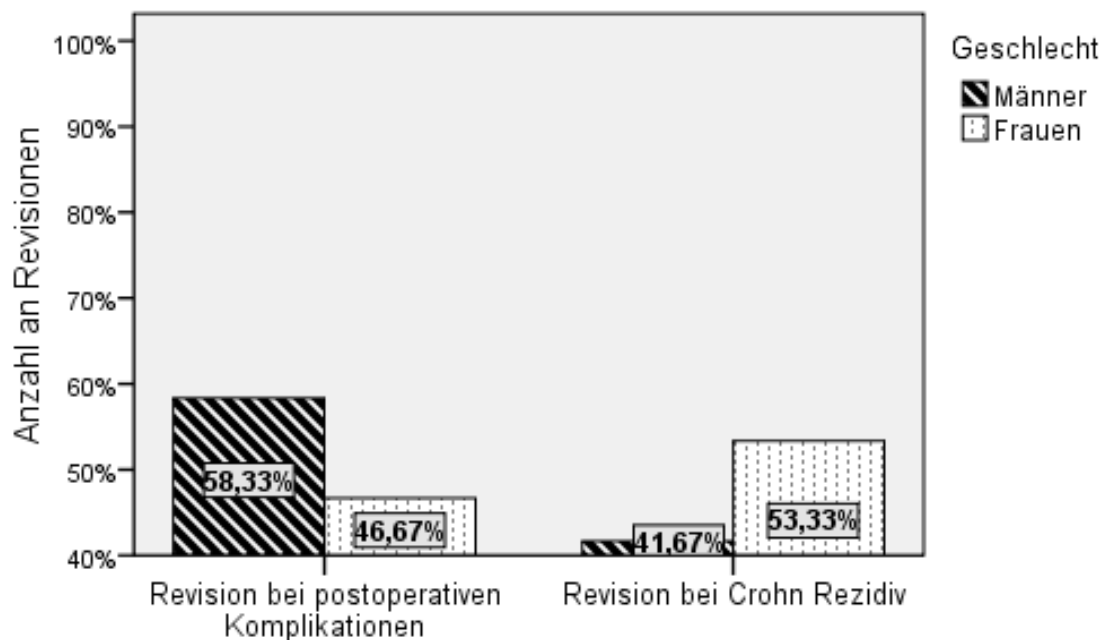


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung bei Re-Operationen

4.1.5. Lokalisation des Crohn-Befalles

Im Gesamt-Patientengut (n=182) stellte sich über den gesamten Beobachtungszeitraum die Ileozökalregion mit 53,3 % (97 Patienten) als häufigste Befallslokalisierung heraus. Colon descendens, Colon sigmoideum und Rektum waren zu 29,1 % (53 Patienten) befallen, Colon ascendens und Colon transversum zu 22 % (40 Patienten). Seltener betroffen waren Anus (15,9 %) und isoliertes Ileum (12,6 %). Zwischen Patienten mit Primäreingriff (n=104) und Rezidiveingriff (n=78) ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Befalles der Analregion. 24,4 % der Patienten mit Rezidiveingriffen wiesen gegenüber 9,6 % der Patienten mit Primäreingriffen einen Anus-Befall auf ($p < 0,01$).

In Anlehnung an die Einteilung der `Vienna-Klassifikation` war, bezogen auf Patienten mit Primäreingriff, das terminale Ileum die häufigste intestinale Lokalisation (49 %). Seltener kamen kombinierter Dick- und Dünndarmbefall (26 %) sowie ausschließlicher Dickdarmbefall (21,2 %) vor. Die höchste Rezidivrate fand sich bei Patienten mit Dickdarmbefall (50 %), die höchste Komplikationsrate bei Patienten mit kombiniertem Dick- und Dünndarmbefall (37 %).

Zwischen den beiden zeitlichen Subgruppen (1991-1999 und 2000-2008) ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

4.1.6. Befallsmuster

In Anlehnung an die `Vienna-Klassifikation` wurden alle Patienten mit Primäreingriff (n=104) zusätzlich bezüglich der Art ihres Befallsmusters in einen `perforierenden` bzw. `fistulierenden` (Befall 1), einen `stenosierenden` (Befall 2), einen `nicht-perforierenden und nicht-stenosierenden` (Befall 3) sowie einen `perforierenden und stenosierenden` Befall (Befall 4) eingeteilt. Befall 4 erfährt in der `Vienna-Klassifikation` keine Klassifikation.

Befall 2 kam im vorliegenden Patientengut mit 39,4 % am häufigsten vor. Seltener waren Befall 4 (32,7 %), Befall 1 (18,3 %) und Befall 3 (9,6 %).

Die höchste Rezidivrate und die höchste Komplikationsrate mit jeweils 40 % wiesen primäroperierte Patienten auf, die weder einen `perforierenden` noch `stenosierenden` Typ (Befall 3) zeigten.

Zwischen den beiden Zeitfenstern zeigte sich eine annähernd gleiche Verteilung des Befallsmusters.

4.1.7. Operationsindikationen

Im Gesamt-Patientengut (n=182) stellte eine Stenose der Ileozökalregion bei 72 (39,6 %) Patienten die häufigste Indikation zur Operation. Seltener waren Anastomosenstenose (14,3 %), enteroenterale Fisteln (24,7 %) und enterokutane Fisteln (22 %). Enterovesikale- und vaginale Fisteln traten dagegen mit jeweils 4,3 % auf. Intraabdominelle Abszessbildungen führten mit 13,7 % vs. 8,2 % öfter zur Operation als extraabdominelle Abszesse. Eine Ileussympomatik erwies sich in 16 Fällen (8,8 %) als Indikation zur Operation (Abb. 8).

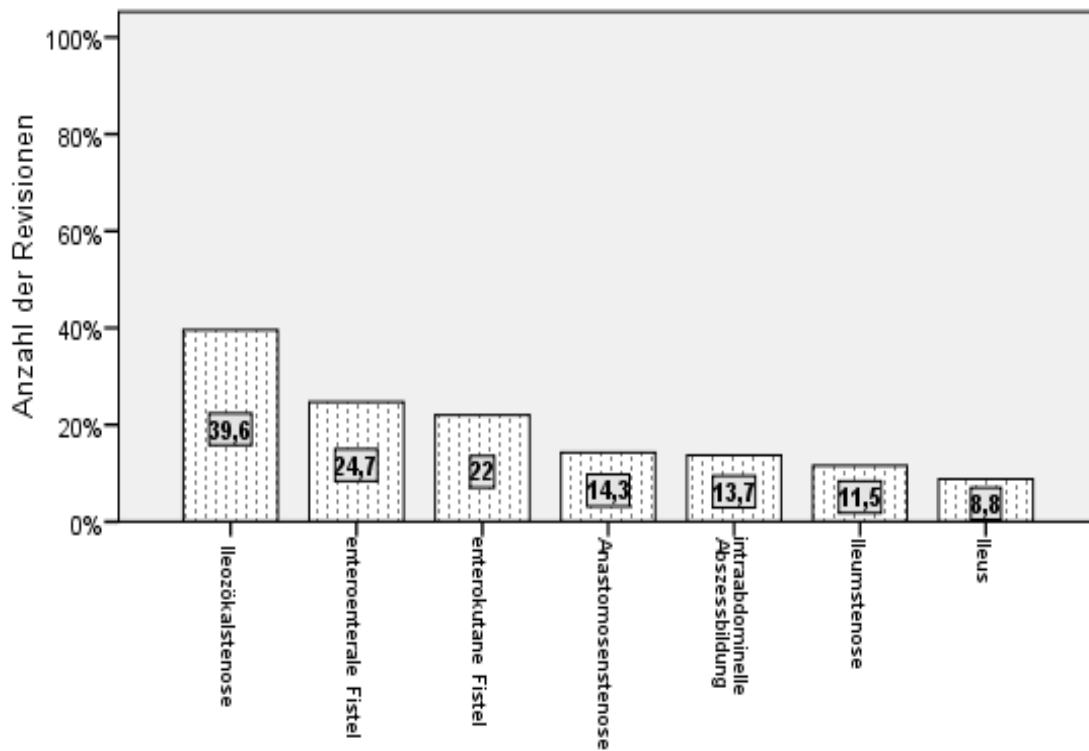


Abbildung 8: Verteilung der 7 häufigsten Operationsindikationen im Gesamtkollektiv (n=182)

Bei Patienten mit Primäreingriff führte die Ileozökalstenose mit 54,8 % vs. 19,2 % signifikant häufiger zu einer Operationsindikation ($p < 0,0001$) als bei Patienten mit Rezidiveingriff (ohne Stenosen des neo-terminalen Ileum).

Weiterhin waren 11,5 % der Patienten mit Primäreingriff gegenüber 35,9 % der Patienten mit Rezidiveingriff von einer enterokutanen Fistelbildung betroffen ($p < 0,0001$) (Abb.9). Enteroenterale, enterovaginale und enterovesikale Fistelbildungen zeigten zwischen den Subgruppen keine signifikanten Ergebnisse.

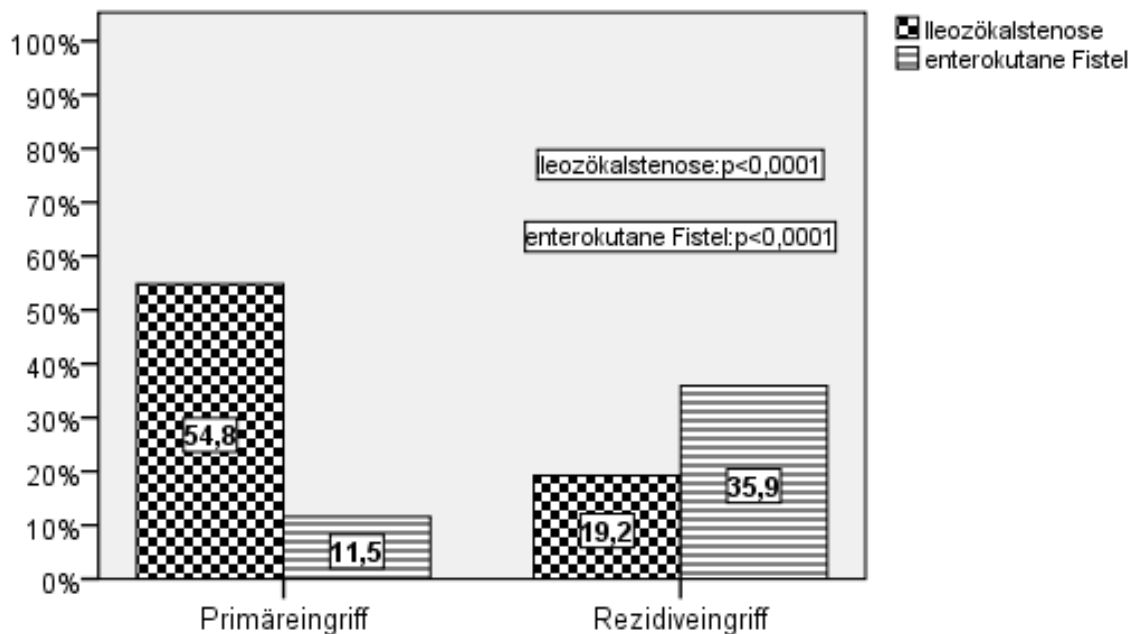


Abbildung 9: Signifikante Unterschiede der Operationsindikationen zwischen Patienten mit Primär- und Rezidivoperation

4.1.8. Operationsverfahren

Die Datenauswertung bezog sich zunächst auf die erste Operation im Klinikum Großhadern während des Gesamtbetrachtungszeitraumes von 1991 bis August 2008, unabhängig davon, ob es sich um einen Primär- oder Rezidiveingriff handelte (n=182). Dabei konnte pro Patient mehr als ein Operationsverfahren zur Anwendung kommen, wenngleich jedes Verfahren nur einmal pro Patient durchgeführt worden war. Die Ileozökalresektion war mit 42,9 % (78 Eingriffe) der am häufigsten durchgeführte chirurgische Eingriff mit zusätzlich 8,2 % in laparoskopischem Verfahren. Seltener waren Adhäsiolysen (21,8 %), Anastomosenresektionen (14,3 %), Resektionen von Colon ascendens (15,9 %), von Colon transversum (15,4 %), von Colon descendens (8,8 %), von Colon sigmoideum (12,6 %), Dünndarmresektionen (13 %) Rektumresektionen (9,9 %) und Magenresektionen (3 %). Anus praeter Anlagen kamen mit 13,2 % vor, zusätzlich 2,2 % in laparoskopischer Technik.

Striktureplastiken wurden insgesamt 7 mal durchgeführt. 3 Patienten hatten eine Anastomosenstenose, 3 Patienten hatten eine Ileumstenose und 1 Patient eine Colonstenose. Nur einmal wurde dieses operative Verfahren in Subgruppe 2 (2000-2008) durchgeführt.

Das führende operative Vorgehen bei Fisteln stellte mit 21,4 % (39 Patienten) die Resektion dar. Seltener waren Fistelspaltung (6,6 %) und Fadeneinlage (6,0 %) (Abb.10).

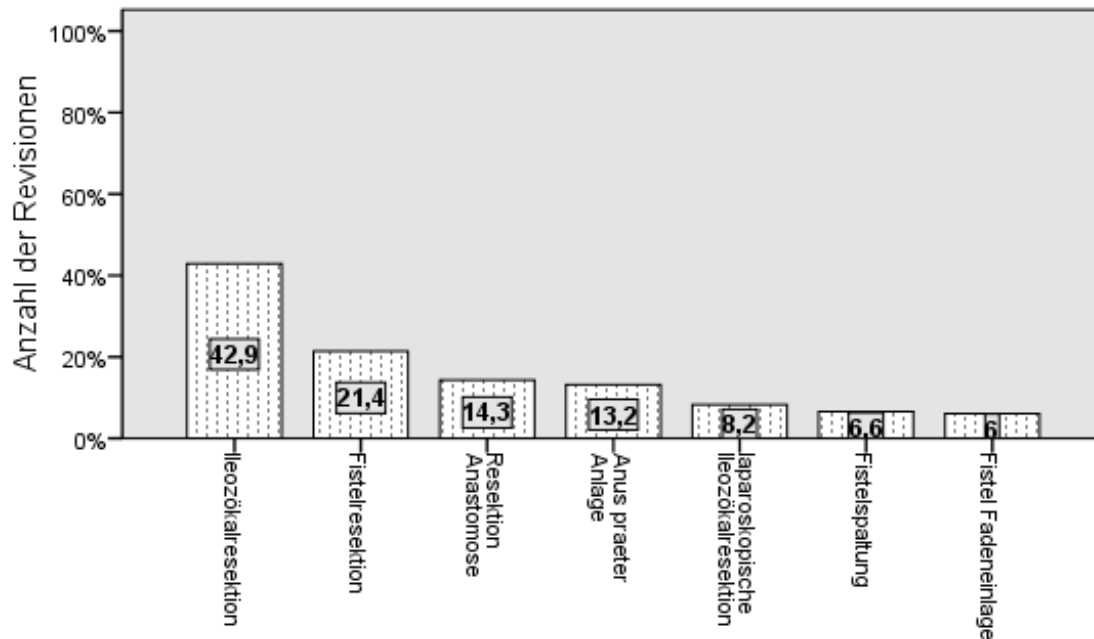


Abbildung 10: Verteilung der 7 häufigsten Operationsverfahren im Gesamtkollektiv (n=182)

Die Anzahl an Ileozökalresektionen war bei Patienten mit Primäreingriff mit 55,8 % vs. 25,6 % signifikant höher ($p < 0,05$) als bei Patienten mit Rezidiveingriff.

Laparoskopische Operationen im Sinne einer Ileozökalresektion oder Anus praeter-Anlage fanden ausschließlich bei Patienten mit Primäreingriff statt. Alle übrigen Eingriffe unterschieden sich nicht wesentlich zwischen Primär- und Rezidiveingriff.

Die Analyse zwischen den zeitlichen Subgruppen ergab, dass in Subgruppe 2 (2000-2008) mit 14,6 % vs. 2,2 % signifikant häufiger laparoskopische Ileozökalresektionen durchgeführt wurden als in Subgruppe 1 (1991-1999) ($p < 0,01$) (Abb. 11). Des weiteren zeigte sich, dass in Subgruppe 1 mit 19,1 % vs. 6,6 % signifikant häufiger Anus praeter-Anlagen vorgenommen wurden als in Subgruppe 2 ($p = 0,01$). Laparoskopische Anus praeter-Anlagen kamen in beiden zeitlichen Subgruppen mit 2,1 % und 2,2 % ähnlich häufig vor.

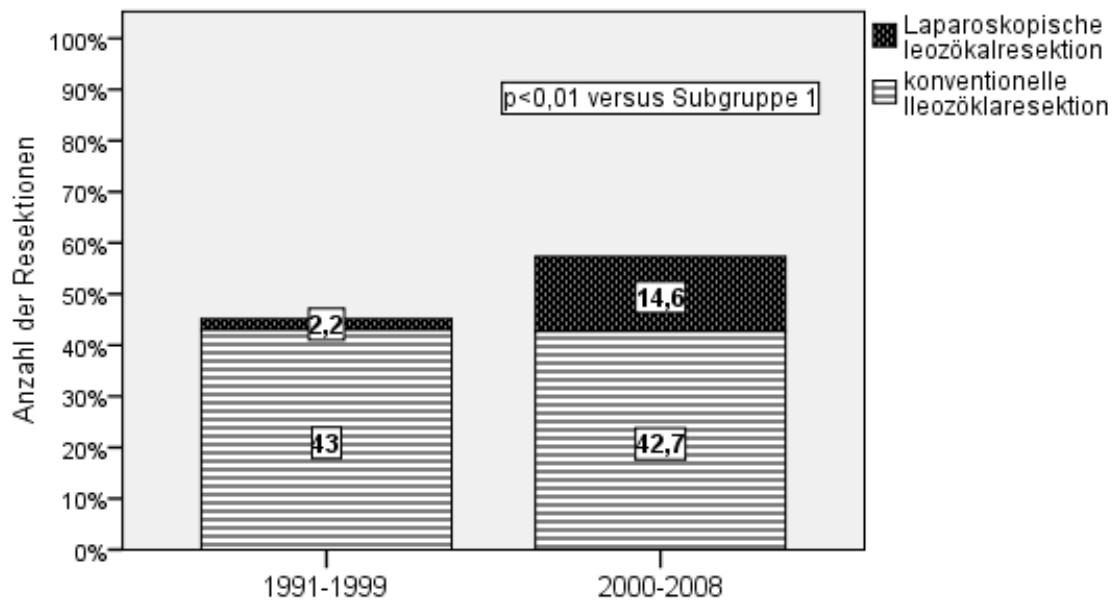


Abbildung 11: Ileozökalresektionen im Zeitwandel

Die chirurgische Therapie von Fisteln zeigte in Subgruppe 2 eine Tendenz hin zu weniger invasiven Techniken (Abb.12). Die Anzahl an Fistelresektionen war mit 22,6 % vs. 20,2 % in Subgruppe 1 und 2 annähernd gleich. Fistelspaltungen waren mit 7,9 % vs. 5,4 % in Subgruppe 2 etwas häufiger, während Fadeneinlagen mit 11,2 % vs. 1,1 % signifikant häufiger in Subgruppe 2 vorkamen ($p < 0,01$).

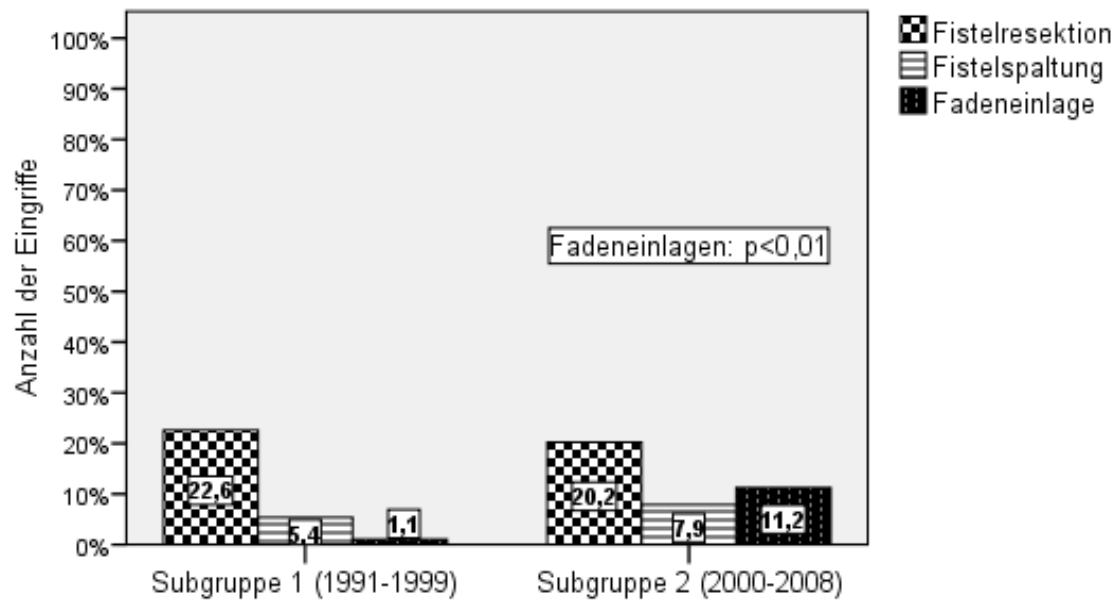


Abbildung 12: Chirurgische Therapie von Fisteln im Zeitwandel

4.1.9. Elektiv- oder Notfall-Eingriff

In der Zeit von 1991 bis August 2008 waren 81,9 % aller erstmals im Klinikum Großhadern durchgeführten Operationen (n=182) Elektiv-Eingriffe und 18,1 % Notfall-Eingriffe. Bei Patienten mit Primäreingriff handelte es sich in 18,3 % um Notfall-Eingriffe. Es ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse zu Patienten mit Rezidiveingriff (17,9 % Notfall-Eingriffe). Weiter zeigte die Auswertung der beiden zeitlichen Subgruppen mit 24,7 % (n=23) vs. 11,2 % (n=10) signifikant ($p < 0,05$) mehr Notfall-Eingriffe in Subgruppe 1 (1991-1999) (n=93) als in Subgruppe 2 (2000-2008) (n=89) (Abb.13).

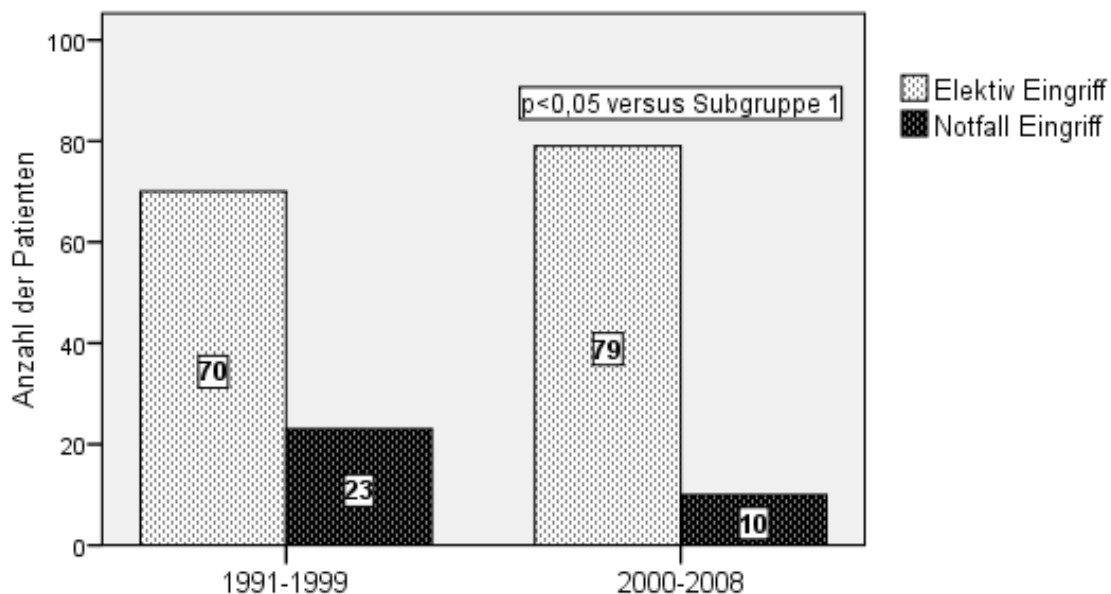


Abbildung 13: Anzahl der Patienten mit Notfall-Eingriffen im Zeitvergleich

Bezogen auf die durchgeführten Re-Operationen (n=193 Eingriffe) standen 147 (76,2 %) chirurgischen Elektiv-Eingriffen 46 (23,8 %) Notfall-Eingriffe gegenüber.

4.1.10. Postoperative Komplikationen

Im folgenden wurden die aufgetretenen postoperativen Komplikationen des ersten operativen Eingriffes (n= 182) wegen Morbus Crohn im Klinikum Großhadern analysiert - unabhängig davon, ob es sich um einen Primär- oder Rezidiv-Eingriff handelte. Die Gesamtkompli-

kationsrate lag bei 20,3 %, wobei 64,9 % der Patienten mit postoperativen Komplikationen einer Revision bedurften. Patienten, die sich einem Notfall-Eingriff unterziehen mussten, wiesen mit 24,2 % eine höhere Rate an postoperativen Komplikationen auf als Patienten mit Elektiv-Eingriffen mit 19,5 % (ohne statistische Signifikanz).

Die sechs häufigsten Komplikationen stellten dabei in absteigender Häufigkeit die Anastomosensuffizienz (6,6 %), Peritonitis (5,0 %), Sepsis (3,9 %), Abszessbildung (3,9 %), Wunddehiszenz (3,9 %) und postoperative Nachblutung (3,3 %) dar. Andere Komplikationen wie Stenosen, Platzbauch oder Ileusbildung traten seltener auf (< 2,5 %).

Die Gesamtkomplikationsrate der Patienten mit Primär-Eingriff lag bei 22,1 %, während die Gesamtkomplikationsrate bei Patienten mit Rezidiv-Eingriff mit 17,9 % niedriger war.

Die Anastomosensuffizienz war bei Primär-Eingriffen mit 9,6 % die häufigste, aufgetretene postoperative Komplikation, während sich diese bei Patienten mit Rezidivoperationen mit 2,6 % seltener zeigte. Vielmehr war in letzt genannter Patientengruppe eine höhere Anzahl an Infektionen (2,6 % vs. 1,9 %), Sepsis (5,2 % vs. 2,9 %), Abszessbildungen (5,2 % vs. 2,9 %), Stenosen (3,9 % vs. 1,0 %) und Wunddehiszenzen (5,2 % vs. 2,9 %) zu verzeichnen (Abb.14). Innerhalb der Ergebnisse beider Zeitfenster ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

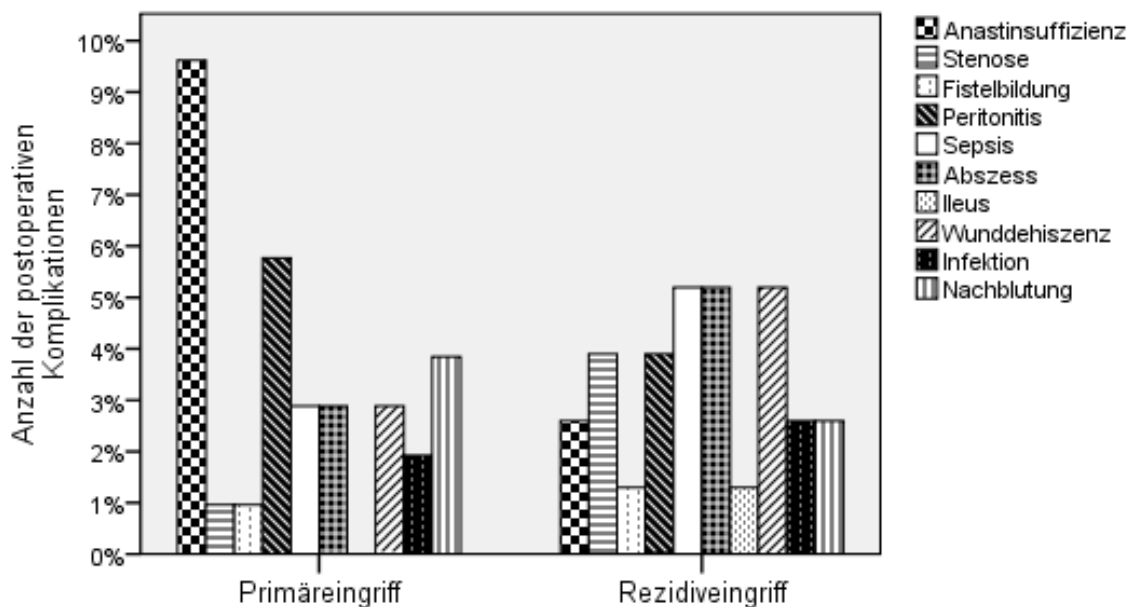


Abbildung 14: Postoperative Komplikationen nach Primär- bzw. Rezidiveingriff

4.1.11. Prä- und postoperative Medikation

Die Analyse der medikamentösen Therapie bezog sich zunächst auf die präoperative Medikation des ersten chirurgischen Eingriffes aller Patienten (n=182) im Klinikum Großhadern.

Im einzelnen wurde die prozentuale Verteilung der Medikamenteneinnahme von Azathioprin, 5-Aminosalicylsäure, Salazosulfapyridin, systemischen Kortikoiden, lokalen Kortikoiden, Ciprofloxacin, Metronidazol, Anti-TNF- α -Antikörper, Anti-VLA-4-Antikörper, Interleukin-10-Antikörper und Cyclosporin ausgewertet. Dabei kamen Interleukin-10-Antikörper, VLA-4-Antikörper und Cyclosporin nie zur Anwendung.

Die am häufigsten verabreichte Medikamentengruppe stellten mit 39 % systemische Kortikoide dar. Seltener kamen Azathioprin (24,2 %) und 5-Aminosalicylsäure (24,2 %) zum Einsatz. Zusammen deckten diese drei Medikamente im vorliegenden Patientenkollektiv präoperativ mehr als 75 % der medikamentösen Therapiesäule ab. Metronidazol (4,9 %), Anti-TNF- α -Antikörper (2,7 %), lokale Kortikoide (1,6 %), Ciprofloxacin (1,1 %) und Salazosulfapyridin (1,1 %) sind in deutlich geringerem Maße zur Anwendung gekommen (Abb.15).

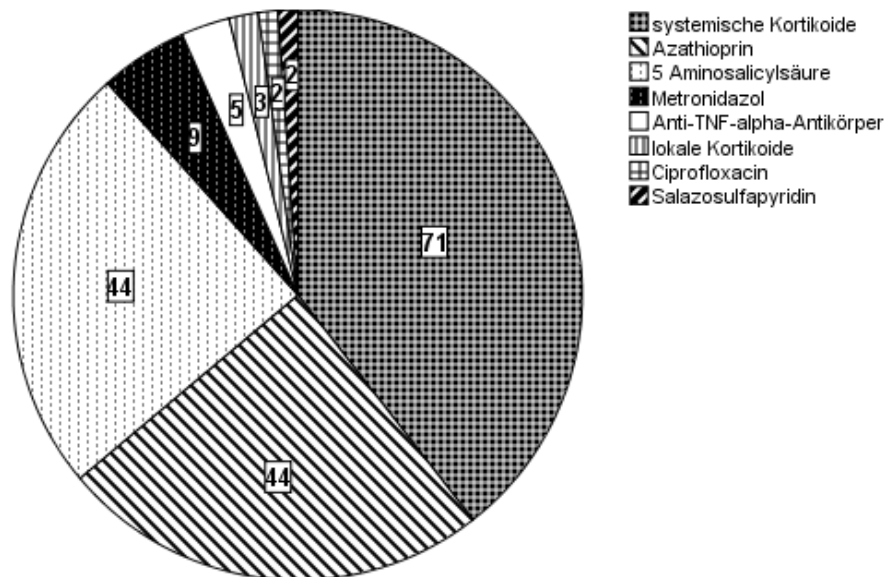


Abbildung 15: Präoperativer Medikamenteneinsatz (in Anzahl Patienten) n=182

Zwischen den beiden betrachteten Zeitfenstern waren 3 wesentliche Strategie-Änderungen zu verzeichnen. In Subgruppe 2 (2000-2008) wurde sowohl Azathioprin mit 44 % vs. 5,4 % ($p < 0,0001$) als auch 5-Aminosalicylsäure mit 38,2 % vs. 11,8 % ($p < 0,0001$) signifikant häufiger zur Therapie herangezogen als in Subgruppe 1 (1991-1999). Anti-TNF- α -Antikörper kamen nur in Subgruppe 2 zum Einsatz.

In der frühen postoperativen Phase wurden 33 % systemische Kortikoide, 30,8 % 5-Aminosalicylsäure und 25,6 % Azathioprin eingesetzt. Es zeigte sich ebenfalls eine deutliche Präferenz dieser 3 Medikamente gegenüber anderen Wirkstoffgruppen.

4.1.12. Nikotinabusus

In unserer Patientenpopulation standen von 161 Patienten anamnestische Angaben zum Nikotinkonsum zur Verfügung. Nikotinabusus wurde definiert als jeglicher Zigarettenkonsum in Anzahl Zigaretten pro Tag zum Zeitpunkt des ersten chirurgischen Eingriffes.

44,7 % (72) der Patienten waren Nicht-Raucher, 55,3 % (89) der Patienten rauchten zwischen 3 und 40, im Mittel 15 Zigaretten pro Tag. Die Geschlechtsverteilung innerhalb der Raucher stellte sich mit 44,9 % vs. 63 % und mit durchschnittlich 14,6 vs. 15,8 Zigaretten pro Tag zugunsten der Frauen unausgewogen dar. Zwischen den beiden Zeitfenstern zeigte sich insgesamt eine prozentuale Zunahme an rauchenden Patienten um 5,5 %. Der Anteil an rauchenden Männern erhöhte sich von 42,9 % auf 47,1 % und von rauchenden Frauen von 60 % auf 66 % (ohne statistische Signifikanz). Insgesamt war festzustellen, dass etwas mehr als die Hälfte unserer Patientenpopulation Noxen durch Nikotin ausgesetzt war, davon fast zwei Drittel Frauen.

4.1.13. Body Mass Index

Die Berechnung des Body Mass Index aus Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch Körpergröße in Metern zum Quadrat war anhand anamnestischer Angaben bei 153 Patienten möglich und ergab einen BMI-Mittelwert von 21,95. Frauen ($n=88$) hatten im Durchschnitt einen Body Mass Index von 21,22 (Spannweite 13-32), Männer ($n=65$) von 22,94 (Spannweite 16-33). 53,8 % der Frauen und 43,3 % der Männer wiesen einen normalen Body Mass Index (19-25) auf (Abb.16). Es zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse zwischen den Patienten beider Zeitfenster.

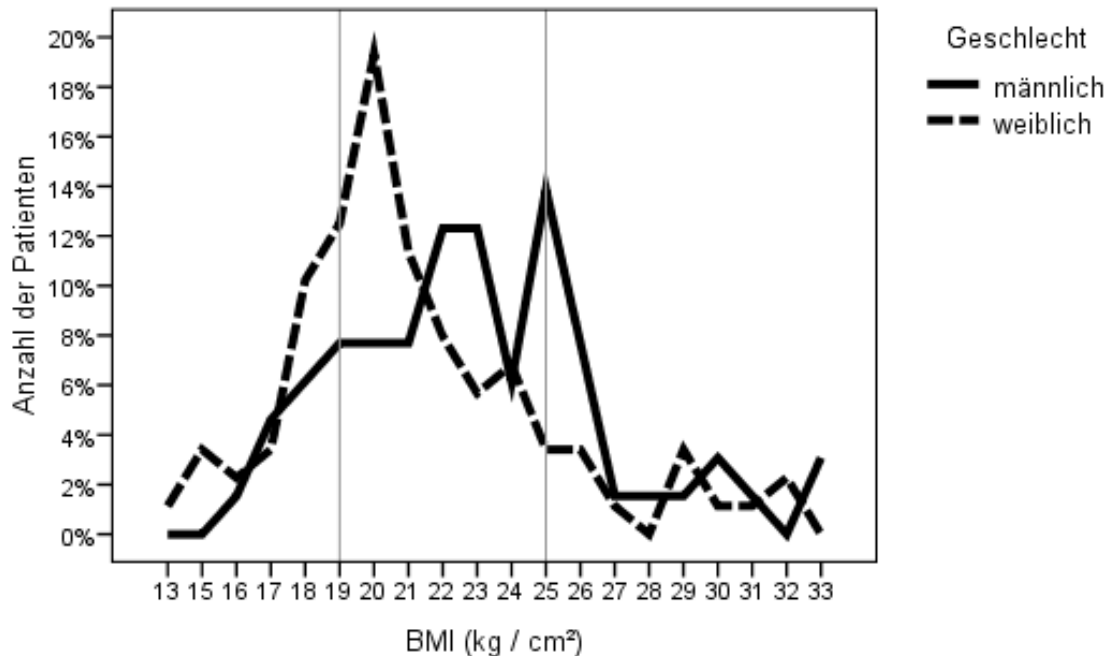


Abbildung 16: Body Mass Index nach Geschlecht (vereinfachter Normalbereich markiert:19-25)

4.2. Deskriptive Analyse chirurgischer Therapieresultate

4.2.1. Überblick über Revisionen

Während der Zeitperiode der Studie (1991-2008) haben 85 Patienten (45,9 %) vom Gesamt-Patientengut (n=185) mehr als eine einzige chirurgische Intervention wegen Morbus Crohn erhalten. Entsprechend der Fragestellung dieser Arbeit wurde auf die Auswertung der Anus praeter-Rückverlagerungen und deren postoperative Komplikationen verzichtet. Somit verblieben insgesamt 81 Patienten mit 193 Re-Operationen, deren Daten hinsichtlich operationspflichtiger postoperativer Komplikationen und operationspflichtiger Rezidive ausgewertet wurden. 42 % (n=34) wurden lediglich einmal, 23,4 % (n=19) zweimal, 13,6 % (n=11) dreimal und 18,5 % (n=15) mehr als dreimal operiert. 2 Patienten mussten in diesem Beobachtungszeitraum sogar 11 bzw. 13 mal operiert werden. Allerdings stellten davon 18 Eingriffe programmierte Re-Explorationen wie z.B. Vacusil-Wechsel dar und wurden im Zuge dessen ausgegliedert und somit weder zu postoperativen Komplikationen noch zu Rezidiven gezählt. Entsprechend verblieb eine Gesamtzahl von 175 Re-Operationen.

Wie Abbildung 17 verdeutlicht, waren 92 Eingriffe (47,7 %) auf postoperative Komplikationen zurückzuführen. Parastomale Hernien und Narbenhernien, Adhäsionen und Bauchwandabszesse bzw. intraabdominelle Abszesse, die kürzer als 4 Monate vom Operationstermin zurücklagen und in unmittelbarem Zusammenhang mit dem vorausgegangenen Eingriff standen, wurden zu postoperativen Komplikationen gezählt.

83 Eingriffe (43 %) waren aufgrund eines Morbus Crohn-Rezidives indiziert. Intraabdominelle Abszesse, die später als 4 Monate nach dem Operationszeitpunkt entstanden und nicht direkt mit dem Eingriff in Verbindung gesetzt werden konnten, wurden, im Sinne von wiederkehrenden Symptomen mit der erneuten Notwendigkeit eines operativen Eingriffes bei Morbus Crohn, als Rezidiv angesehen.

Prinzipiell konnten Patienten einmal oder multipel wegen Rezidiven oder postoperativen Komplikationen oder beidem operiert worden sein. Revisionen wurden daher hinsichtlich ihrer Häufigkeit nicht auf Patienten sondern auf Anzahl der Eingriffe bezogen. Zusätzlich wurde bei Revisionen wegen postoperativen Komplikationen zwischen vorhergehendem Primäreingriff oder Rezidiveingriff unterschieden. Ähnlich wurde bei rezidiv-bedingten Revisionen zwischen Revision bei erstem Rezidiv oder multiplem Rezidiv differenziert. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse im Hinblick auf einen möglichen Zeitwandel innerhalb der beiden zeitlichen Subgruppen (1991-1999 und 2000-2008) gegenübergestellt. 39 Eingriffe aus Subgruppe 1 wurden im Subgruppen-Vergleich nicht berücksichtigt, da diese nach 1999 stattfanden und somit außerhalb des Zeitfensters von Subgruppe 1 lagen (Abb.17).

Re-Operationen Gesamt - Patientengut

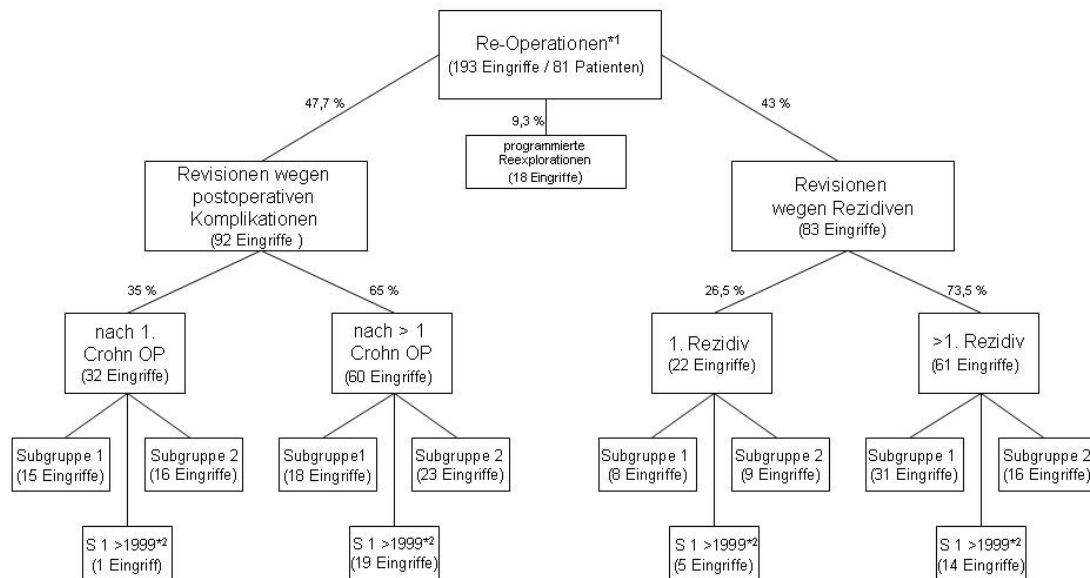


Abbildung 17: Überblick über Aufteilung der Re-Operationen

[*1= AP-Rückverlagerungen und deren postoperative Komplikationen exkludiert
 *2= Re-Operationen der Subgruppe 1 nach 1999 (in Subgruppen-Analysen nicht eingeschlossen)]

4.2.2. Revisionspflichtige postoperative Komplikationen

4.2.2.1. Überblick

Bei insgesamt 30,2 % der Patienten waren - bezogen auf die Gesamtheit aller zwischen 1991 und August 2008 durch Morbus Crohn bedingten Operationen - Revisionen wegen postoperativen Komplikationen nötig. Mit 58,3 % war der Männeranteil höher als der Frauenanteil. Patienten mit Rezidiveingriffen erfuhren mit 39,7 % (31 von 78 Patienten) gegenüber 24 % (25 von 104 Patienten) häufiger Revisionen wegen postoperativen Komplikationen als Patienten mit Primäreingriffen.

4.2.2.2 Operationsverfahren

Das ausschließlich oder zusätzlich am meisten durchgeführte Verfahren aller Revisionen aufgrund postoperativer Komplikationen (n=92) war mit 32,6 % das Wunddebridement mit Spülung. 28,3 % der Eingriffe stellten Adhäsiolysen bzw. Bridenlösungen dar. Des weiteren wurden Abszessspaltungen (27,2 %), Anus praeter-Anlagen (23,9 %), Anastomosen-Resektionen (18,5 %), Hernienverschlüsse (16,3 %) und postoperative Blutstillungen (8,7 %) vorgenommen. Eine Patientin aus Subgruppe 1 erlitt 1993 durch Sphinkterdurchtrennung bei einer Fistelspaltung eine Analinsuffizienz und wurde mit einer Sphinkterrekonstruktion versorgt.

45,8 % aller Revisionen stammten aus Subgruppe 1 (1991-1999) und 54,2 % aus Subgruppe 2 (2000-2008). Während in Subgruppe 1 mit 30,3 % und 42,4 % signifikant häufiger Anastomosen-Resektionen und Abszessspaltungen durchgeführt wurden ($p < 0,05$; $p = 0,01$), zeigten sich in Subgruppe 2 vermehrt Revisionen wegen Wundheilungsstörungen, Peritonitis Spülung, Adhäsiolyse, Anus praeter Anlage, Hernienverschluss

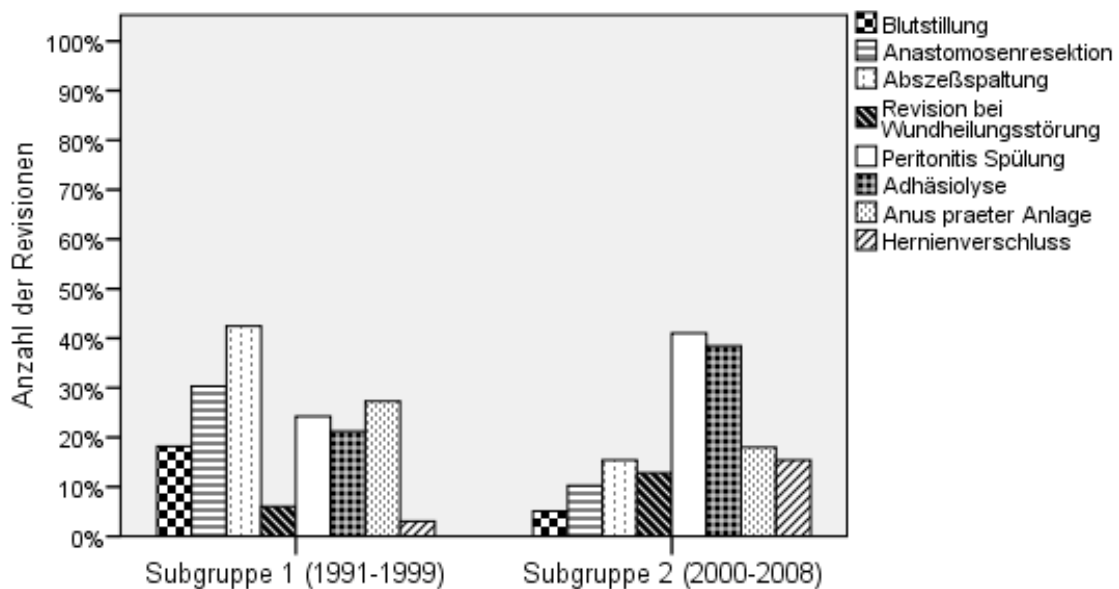


Abbildung 18: Operationsverfahren bei revisionsbedürftigen postoperativen Komplikationen (n=72)

4.2.3. Revisionspflichtige Morbus Crohn Rezidive

4.2.3.1. Überblick

Da aus der chirurgischen Abteilung im Klinikum Großhadern ausschließlich Daten zu operationspflichtigen Rezidiven vorlagen, wurden Informationen bezüglich der gesamten klinischen Rezidivrate einschließlich der nicht operationspflichtigen Rezidive mit Hilfe einer durchgeführten standardisierten Patienten-Briefumfrage ergänzt. Die Rücklaufquote der Umfrage lag bei insgesamt 61,5 %.

Entsprechend der Briefumfrage erlitten 56,1 % der Patienten kein Rezidiv, 29,5 % ein nicht operationspflichtiges Rezidiv und 14,4 % ein operationspflichtiges Rezidiv. Mit insgesamt 44 % war die klinische Rezidivrate somit nahezu drei mal höher, als die ausschließlich anhand von operationspflichtigen Rezidiven erhobene Rate. Bezogen auf beide zeitliche Subgruppen war der Rezidivanteil mit 40 % vs. 48 % in Subgruppe 2 etwas niedriger als in Subgruppe 1. Hier kamen vor allem weniger operationspflichtige Rezidive vor (11,4 % vs. 17,4 %), während der Anteil an Rezidiven ohne Revision mit 28,6 % vs. 30,4 % annähernd gleich war (Tab.3).

Rezidiv	Subgruppe		Gesamt (%)
	1 (%)	2 (%)	
rezidivfrei	52,2 %	60,0	56,1
Rezidiv ohne Operation	30,4	28,6	29,5
OP-pflichtiges Rezidiv	17,4	11,4	14,4

Tabelle 3: Rezidivanteil pro Subgruppe entsprechend Angaben Brieffragebogen

Bei insgesamt 28,6 % aller Patienten waren - bezogen auf den Zeitraum von 1991 bis August 2008 - Revisionen wegen operationspflichtigen Rezidiven nötig. Der Anteil weiblicher Patienten war mit 53,3 % etwas höher als der Anteil männlicher Patienten.

Dabei fielen mit 26,5 % (22 Eingriffe) vs. 73,5 % (61 Eingriffe) signifikant weniger Revisionen auf Patienten, die bisher kein Rezidiv erlitten hatten als auf Patienten mit mindestens einem vorausgegangenem Rezidiv wegen Morbus Crohn ($p < 0,0001$). Im Gesamtkollektiv ($n=53$ Patienten) mussten sich 67,9 % ($n=36$) aller Patienten einer, 16,9 % ($n=9$) zwei, 7,5 % ($n=4$) drei, 5,6 % ($n=3$) vier und 1,8 % ($n=1$) gar fünf Revisionen wegen

einem Morbus Crohn Rezidiv unterziehen. Häufigste Ursache eines operationspflichtigen Rezidives waren Fisteln (51,8 %), wobei enterokutane und Analfisteln am häufigsten vorkamen. Seltener waren eine Stenosierung (19,3 %), Anastomosenrezidiv (16,9 %) und Abszessbildung (9,6 %).

39 Revisionen erfolgten in der zeitlichen Subgruppe 1, wobei mit 79,5 % vs. 20,5 % signifikant mehr Revisionen ab dem zweitem Rezidiv durchgeführt wurden. 25 Revisionen fanden in Subgruppe 2 statt. Auch hier kamen mit 64 % gegenüber 36 % signifikant mehr Revisionen bei Patienten ab zweitem Rezidiv vor ($p < 0,001$) (Tab.4).

Operation	Subgruppe			
	1		2	
	n	%	n	%
wegen 1. Rezidiv	8	20,5	9	36,0
ab 2. Rezidiv	31	79,5	16	64

Tabelle 4: Überblick über Morbus Crohn-Rezidive innerhalb zeitlicher Subgruppen ($p < 0,001$)

60,9 % der rezidivbedingten Revisionen wurden bei Patienten der Subgruppe 1 durchgeführt, während 39,1 % Patienten der Subgruppe 2 zuzuordnen war. Abbildung 19 zeigt in Subgruppe 1 eine höhere Anzahl an Revisionen pro Patient als in Subgruppe 2. So mussten sich in der Gegenüberstellung 66,6 % vs. 77,7 % einer, 8,3 % vs. 11 % zwei, 5 % vs. 20,8 % drei und 4 % vs. 5 % vier Rezidiv-Operation unterziehen.

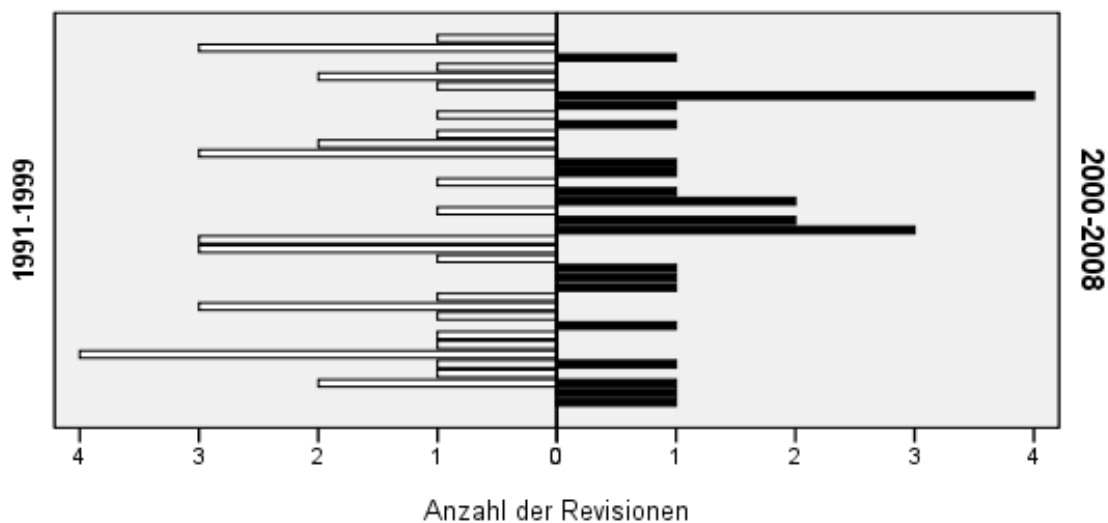


Abbildung 19: Rezidivbedingte Revisionen pro Patient und Subgruppe

4.2.3.2. Rezidivfreies Überleben / Rezidivraten

Anhand der 104 Patienten mit Primäreingriff ließ sich die Zeitspanne (in Monaten) zwischen Primäreingriff und dem Auftreten des ersten operationspflichtigen Rezidives (n=22 Patienten) untersuchen. Die Zeitdauer bis zum Auftreten eines revisionspflichtigen Rezidives variierte zwischen 1 und 157 Monaten (Mittelwert: 35,6 Monate bzw. ca. 3 Jahre).

In Subgruppe 1 erlitten 8 Patienten nach durchschnittlich 14,1 Monaten und in Subgruppe 2 erlitten 9 Patienten nach durchschnittlich 20,7 Monaten ein operationspflichtiges Rezidiv (ohne statistische Signifikanz). 5 Patienten aus Subgruppe 1 wurden nicht betrachtet, da deren Rezidiv nach 1999 stattfand. Die Hälfte der Patienten erlitten in Subgruppe 1 nach spätestens 10 Monaten und in Subgruppe 2 nach 20 Monaten ein Rezidiv. Drei Viertel der Patienten waren in Subgruppe 1 nach 20,5 Monaten bzw. in Subgruppe 2 nach 34 Monaten wegen einem Morbus Crohn Rezidiv operationspflichtig (Abb.20).

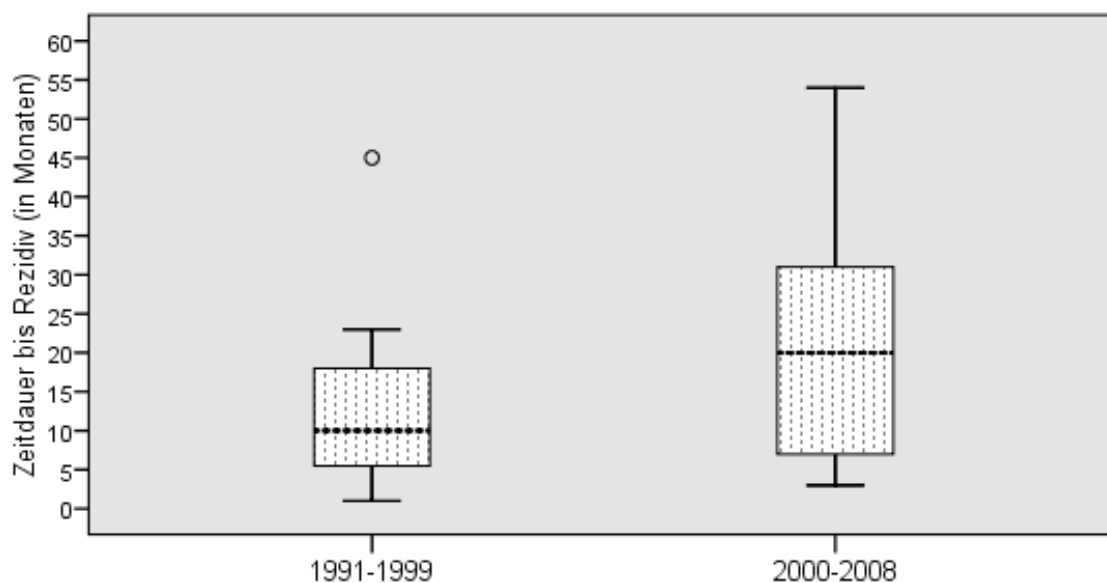


Abbildung 20: Zeitdauer (in Monaten) bis zum 1. Rezidiv in Subgruppe 1 und 2 ($p=0,6$)

Die kumulative Rezidivrate aller Patienten nach Primäroperation ($n=104$) betrug nach 61 Monaten 18,8 %, nach 130 Monaten 21,6 % und nach 144 Monaten 24,9 %. Sie nahm damit mit zunehmender Zeit nach Primäroperation kontinuierlich zu (Abb.21).

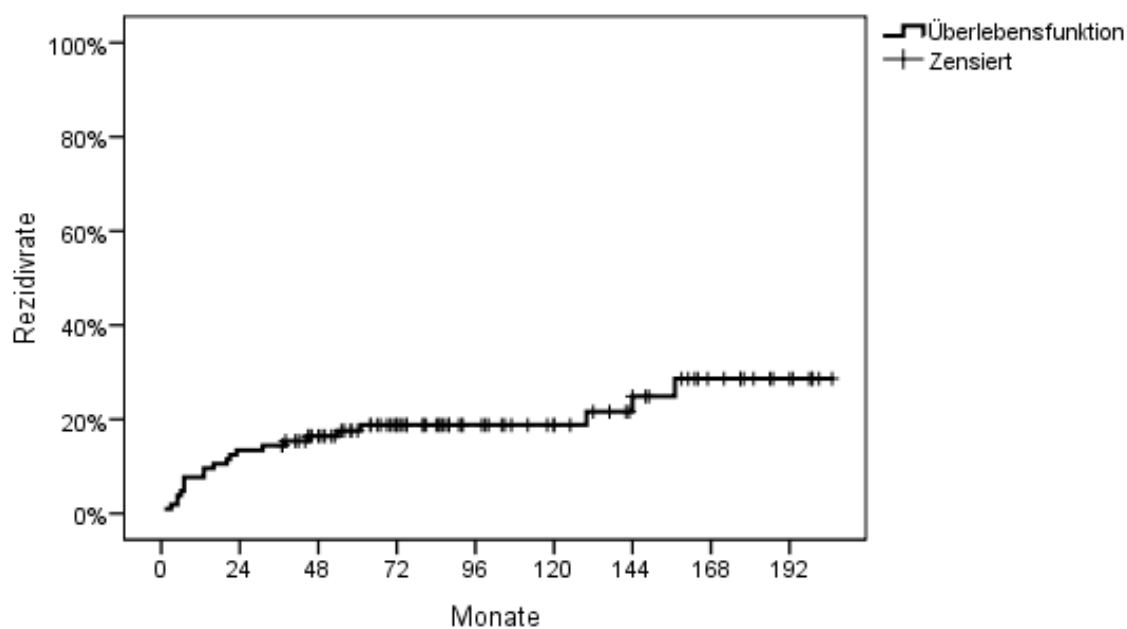


Abbildung 21: Kumulative Rezidivrate für das erste Rezidiv nach Primäreingriff

Subgruppe 1 zeigte mit 27,6 % vs. 15,7 % eine etwas höhere Rezidivrate als Subgruppe 2 (ohne statistische Signifikanz) (Abb.22).

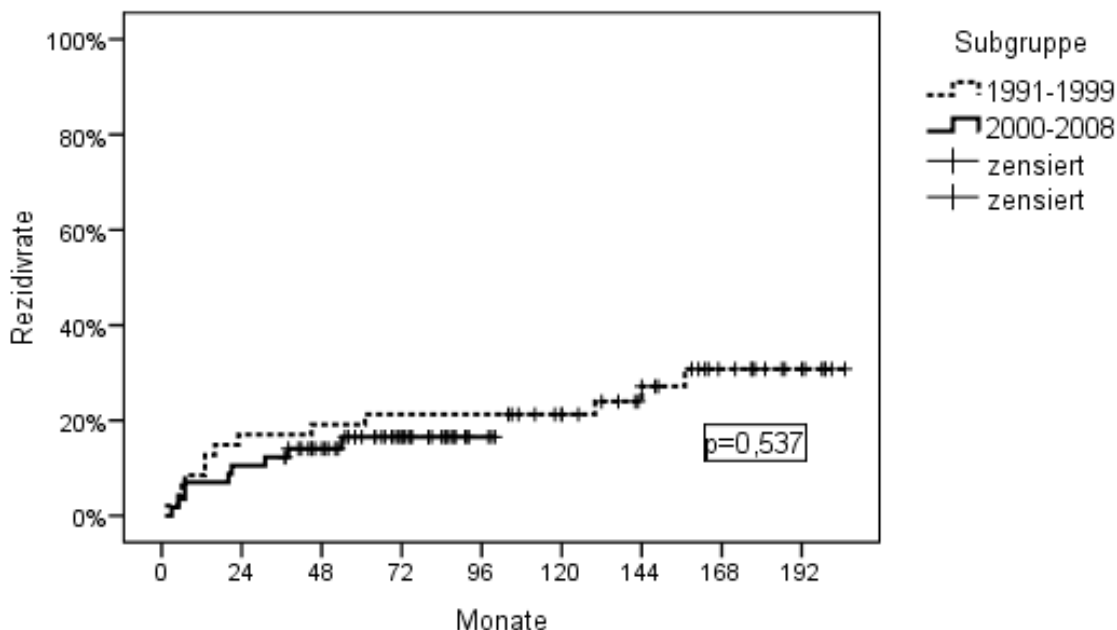


Abbildung 22: Kumulative Rezidivrate für das erste Rezidiv nach Primäreingriff nach Subgruppen

4.2.3.3. Operationsverfahren bei Rezidiveingriffen

Das häufigste zur Anwendung gekommene Operationsverfahren stellten Fistelrezektionen (32,5 %) dar. Seltener waren Anastomosenresektionen (26,5 %), Anus praeter-Anlagen (20,5 %), Abszessspaltungen (15,7 %), Ileumresektionen (14,5 %), Fistelspaltungen (13,3 %), Resektionen von Colon sigmoideum (13,3 %), Resektionen von Duodenum oder Jejunum (12 %) und Fadeneinlagen (10,8 %). Die Anzahl an Kolon- und Rektumresektionen sowie Ileozöklaresektionen war noch geringer (< 10 %).

Abbildung 23 gibt einen Überblick über die 7 häufigsten Operationsverfahren innerhalb der beiden Zeitfenster (n=64 Eingriffe). Der einzige signifikante Unterschied zeigte sich bei Fistelresektionen, die mit 46,2 % vs. 20 % in Subgruppe 1 signifikant häufiger zur Anwendung kamen als in Subgruppe 2 ($p<0,01$). Die übrigen Eingriffe wiesen keine weitreichenden Differenzen zwischen den Zeitfenstern auf.

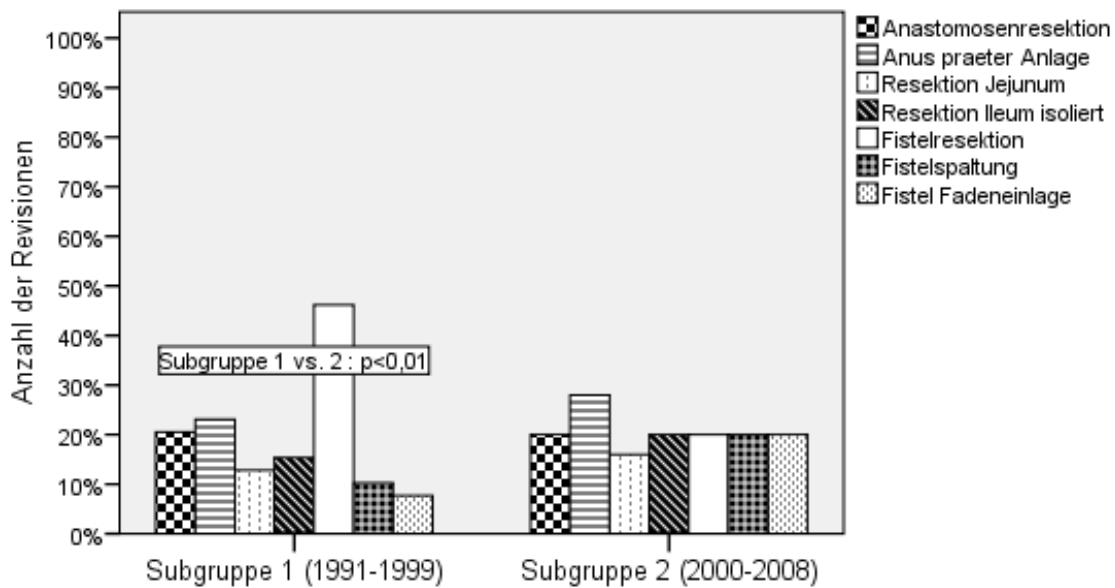


Abbildung 23: Operationsverfahren bei revisionspflichtigen Rezidiven nach Subgruppen

4.2.3.4. Hospitationsdauer / Letalität

Das klinische Therapieresultat spiegelt sich entscheidend in der Länge der Hospitationsdauer und der Letalitätsrate wieder. Bei der Datenauswertung ergab sich im Laufe des Analysezeitraumes eine veränderte stationäre Verweildauer (nicht signifikant). Während in Subgruppe 1 eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 19,3 Tagen zu verzeichnen war, zeigte sich in Subgruppe 2 eine Senkung der Zeit auf durchschnittlich 15,5 Tage. Diese Ergebnisse unterlagen keiner statistischen Signifikanz. 75 % der Patienten bedurften in Subgruppe 2 weniger als 20 Tage stationärer Aufenthaltsdauer (Abb. 24).

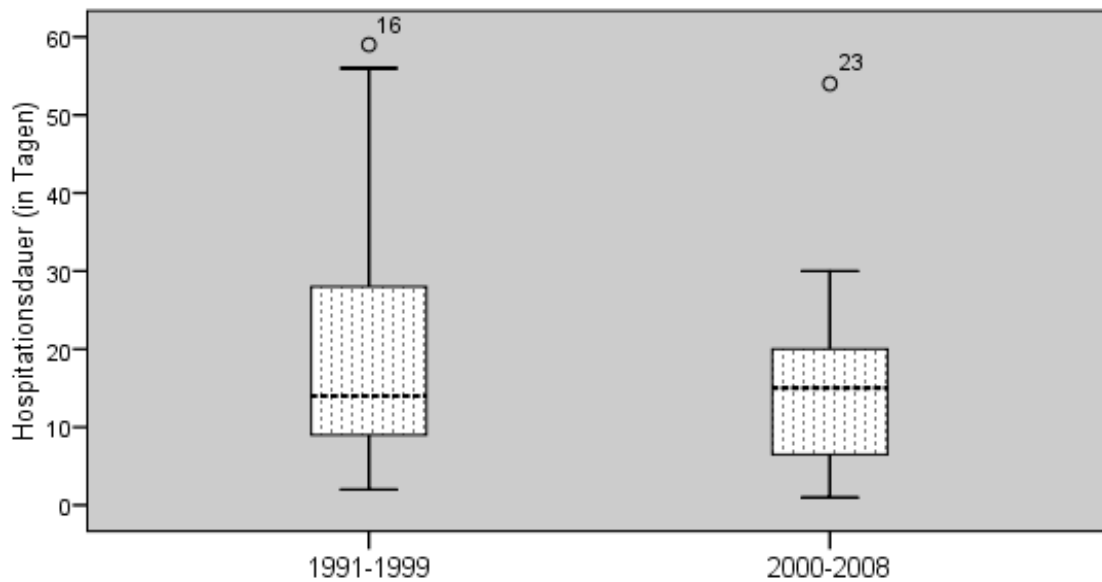


Abbildung 24: Hospitalisationsdauer im Zeitwandel

Die Letalität der ersten Operation im Klinikum Großhadern betrug 1,1 % (n=2). Ein Patient mit Primäroperation verstarb nach fodroyantem Verlauf eines Fistelleidens mit entsprechenden Komplikationen an den Folgen einer Sepsis. Ein Patient mit Rezidivoperation starb nach einer Anastomosenstenose mit ausgedehnten Darmresektionen im septischen Schock. Beide Patienten waren der Subgruppe 1 (1991-1999) zugehörig.

Mit 3,7 % (n=3) war die Letalitätsrate der Re-Operationen etwas höher. Ein Patient mit Primäreingriff und ein Patient mit Rezidiveingriff verstarben nach postoperativen Komplikationen im septischen Schock. Eine 25-jährige Patientin erlag nach langem Krankheitsverlauf mit kompliziertem Fistelleiden und rezidivierenden Komplikationen einem septischen Schock. Vorausgegangen war eine Kolonperforation mit kotiger Peritonitis nach auswärtig durchgeführter Koloskopie. Alle drei Patienten gehörten zur Subgruppe 2 (2000-2008).

Die Auswertung des Brieffragebogens ergab 9 weiterer Todesfälle bis August 2008. Trotz Auskünften von Angehörigen und teilweise Befragung der Hausärzte, waren die Todesursachen nicht immer eindeutig eruierbar. Es konnten keine signifikanten Ergebnisse zwischen den beiden Zeitfenstern gefunden werden.

4.3. Univariate Analysen

4.3.1. Signifikante Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate

Sämtliche Faktoren wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die Komplikationsrate sowohl beim gesamten Patientenkollektiv als auch bei Patienten mit Primäroperation untersucht. Keinen signifikanten Einfluss hatten Alter, Geschlecht, Nikotinabusus, Steroidgebrauch, präoperative Medikation, Befallsmusters, Art der Operation und Notfall- vs. Elektiv-Operation.

Der einzige signifikante Einflussfaktor bei Primäroperierten war die Befallslokalisation, mit je nach Lokalisation 0,5-fach höherem Risiko für postoperative Komplikationen ($p=0,01$). Im Gegensatz zu Patienten mit reinem Dickdarmbefall (27,3 %) und Befall des terminalen Ileum (11,8 %) wiesen Patienten mit kombiniertem Dick- und Dünndarmbefall mit 37 % die höchste Rate an Komplikationen auf (Abb.25).

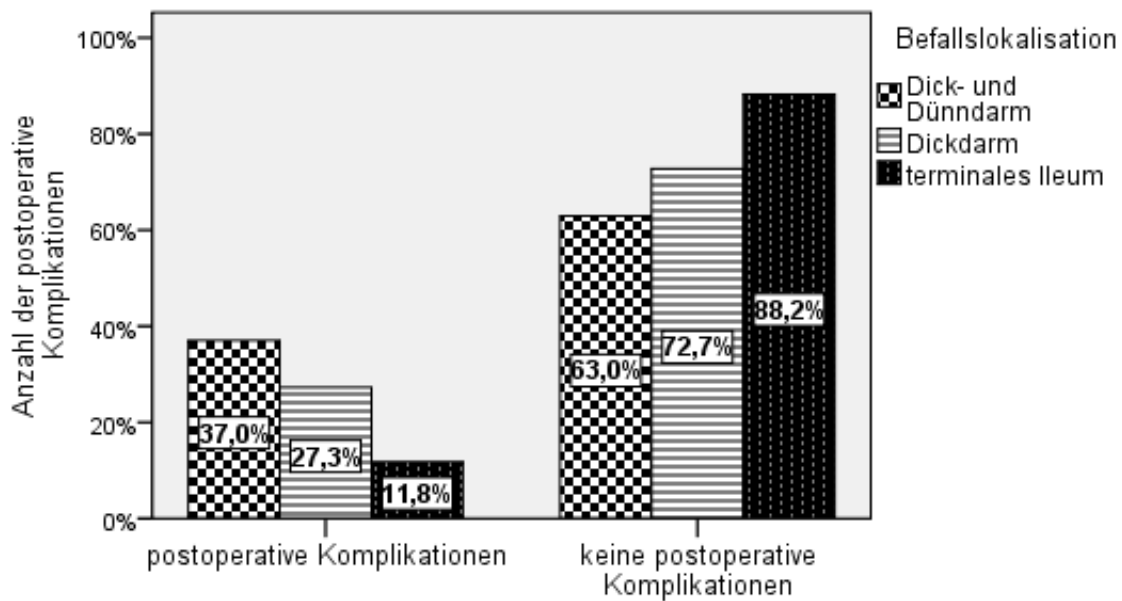


Abbildung 25: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von der Befallslokalisation

4.3.2. Signifikante Einflussfaktoren auf die Rezidivrate

Befallslokalisierung:

Primäroperierte Patienten wurden bezüglich der Lokalisation des Crohn-Befalles entsprechend der `Vienna-Klassifikation` in kombinierten Dick- und Dünndarmbefall, nur Dickdarmbefall und Befall des terminalen Ileum eingeteilt, wobei der Befall des oberen Gastrointestinaltraktes vernachlässigbar klein war. Dabei zeigte sich bei Patienten mit ausschließlichem Dickdarmbefall mit 50 % gegenüber 18,5 % (kombinierter Dick- u. Dünndarmbefall) und 9,8 % (Befall des terminalen Ileum) eine signifikant höhere Rezidivrate gegenüber den anderen beiden Befallslokalisationen ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) (Abb.26).

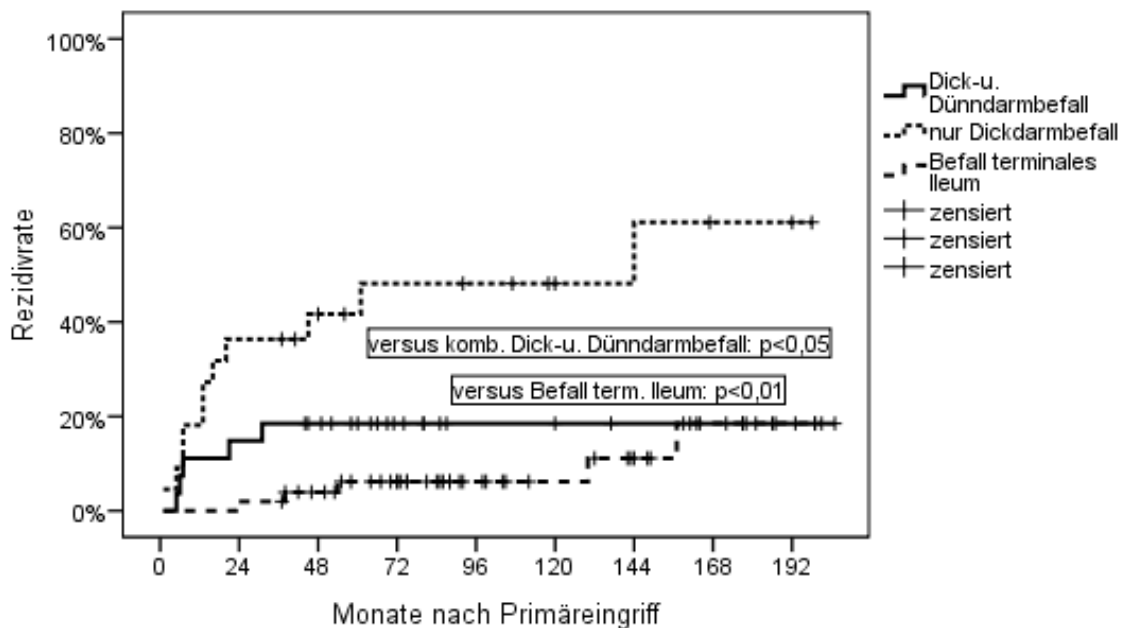


Abbildung 26: Kumulative Rezidivrate in Anhängigkeit von der Befallslokalisation (Einteilung nach `Vienna-Klassifikation`)

Befallsmuster:

Patienten wurden bezüglich der Art des Morbus Crohn-Befalles zum Zeitpunkt der Primäroperation in Anlehnung an die `Vienna-Klassifikation` in vier Befallsmuster unterteilt. Dabei zeigten Patienten mit weder `perforierendem` noch `stenosierendem` Typ (Befall 3) mit 40 % die höchste Rezidivrate, gefolgt vom `perforierenden` (Befall 1) Befallsmuster mit 31,6 %. Dagegen wiesen Patienten mit einem `nicht-perforierenden` Typ (Befall 2) mit 19,5

% eine niedrigere ($p=0,2$) und Patienten mit `perforierendem und stenosierendem` Typ (Befall 4) mit 11,8 % die niedrigste Rezidivrate auf.

Des weiteren bestand ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines operationspflichtigen Rezidives und dem Befall der Ileozökalregion ($p<0,0001$) sowie der daraus resultierenden Therapie der Ileozökalresektion ($p<0,001$). Abbildung 27 zeigt die Rezidivrate in Abhängigkeit vom Befall der Ileozökalregion. In 77,7 % der Fälle handelte es sich dabei um eine Ileozökalstenose. Patienten mit Ileozökalbefall wiesen mit 9,9 % vs. 35,7 % eine signifikant niedrigere Rezidivrate auf als Patienten ohne Ileozökalbefall ($p=0,001$).

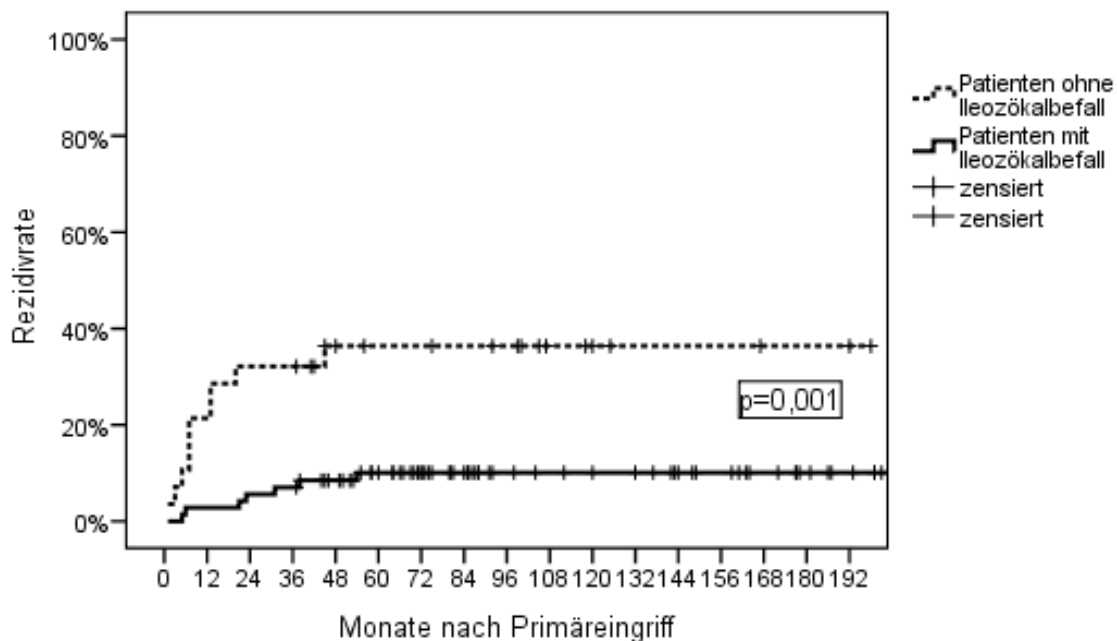


Abbildung 27: Kumulative Rezidivrate in Abhängigkeit von Ileozökalbefall

Patienten mit präoperativem Fistelbefall erfuhren nachträglich eine weitere Subspezifizierung in enteroenterale, enterokutane, enterovesikale- und vaginale, sowie multiple (>1 Fistelregion) Fisteln. Analfisteln wurden zu enterokutanen Fisteln gezählt. Bei Patienten mit enterokutanen Fisteln zeigte sich mit 50 % vs. 17,4 % eine signifikant höhere Rezidivrate gegenüber der Vergleichsgruppe ohne derartigen Fistelbefall ($p=0,001$). Die kumulative Rezidivrate von Patienten mit enterokutanen Fisteln war mit 60 % vs. 8,3 % signifikant höher als von Patienten mit enteroenteralen Fisteln ($p<0,001$) (Abb.28).

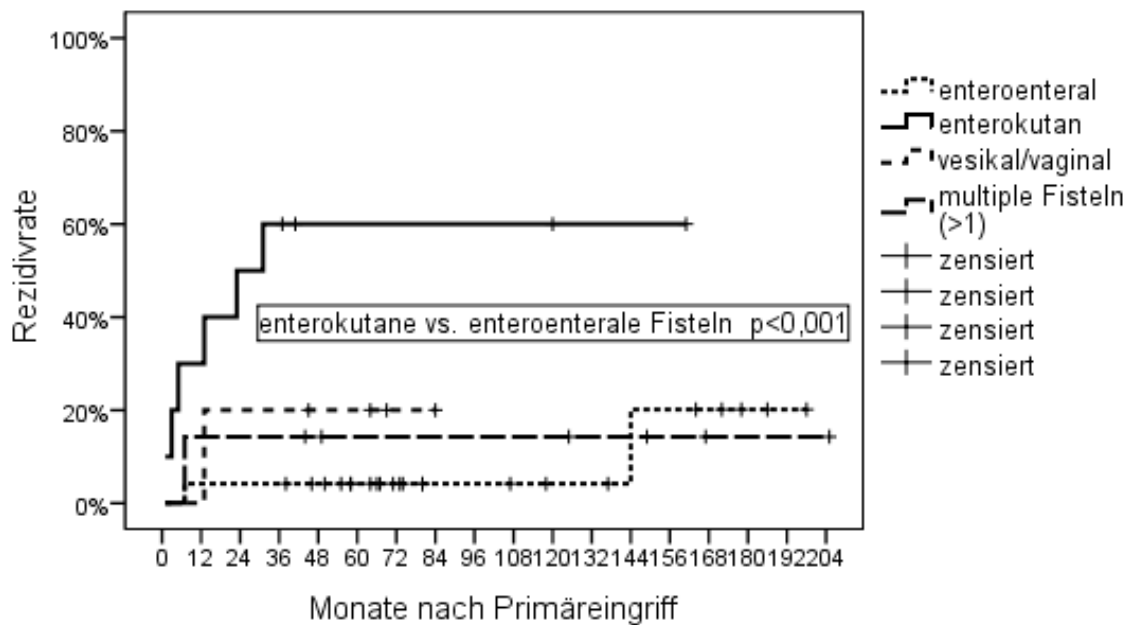


Abbildung 28: Kumulative Rezidivrate in Abhängigkeit von der Art des Fistelbefalls

Operationsverfahren:

Das bei Primäroperationen am häufigsten durchgeführte Operationsverfahren war mit 55,8 % die Ileozökalresektion, 14,4 % in laparoskopischem Verfahren. Die kumulative Rezidivrate bei Patienten, bei denen eine Crohn-Operation, aber keine Ileozökalresektion durchgeführt wurde, war mit 48,4 % signifikant höher als bei Patienten, die sich entweder einer konventionellen (11,1 %) oder einer laparoskopischen (5,3 %) Ileozökalresektion unterzogen haben ($p < 0,0001$; $p = 0,01$). Innerhalb der beiden unterschiedlichen chirurgischen Vorgehensweisen wiesen die laparoskopisch operierten Patienten eine niedrigere Rezidivrate auf (ohne statistische Signifikanz) (Abb.29). Es konnten keine signifikanten Ergebnisse beim Vergleich beider zeitlicher Subgruppen festgestellt werden.

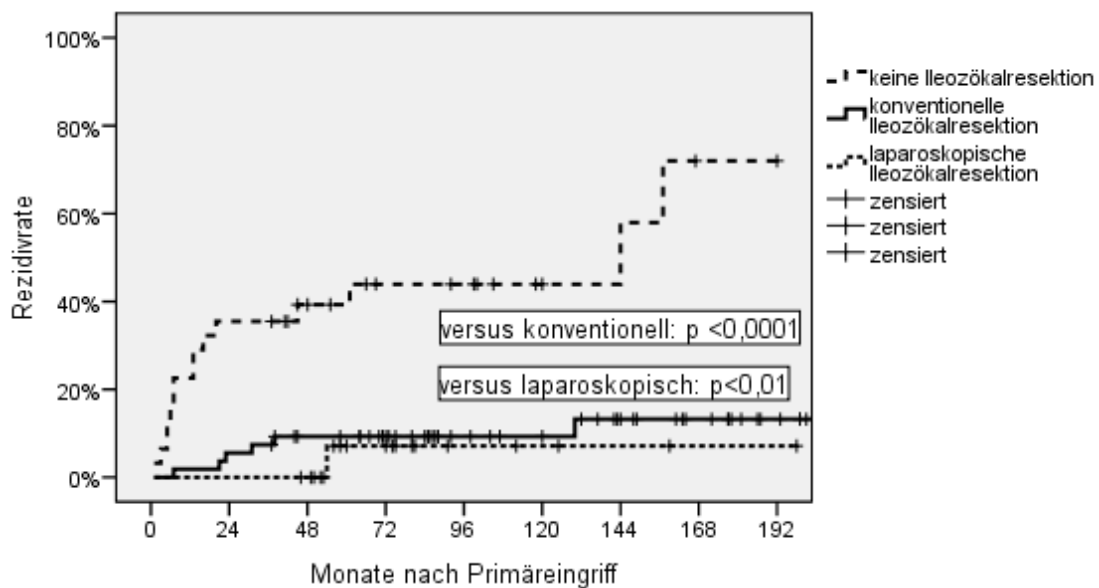


Abbildung 29: Kumulative Rezidivrate nach Ileozökalresektion

In Anbetracht des operativen Verfahrens bei Fisteln zeigte sich mit 60 % vs. 13,6 % und 25 % eine signifikant höhere kumulative Rezidivrate bei Patienten mit Fistelspaltungen, gegenüber Patienten mit Fistelresektionen ($p=0,001$) und Fadendrainagen (nicht signifikant). Patienten ohne Fisteloperationen wiesen mit 20,5 % gegenüber Patienten mit Fistelspaltungen mit 60 % eine signifikant niedrigere Rezidivrate auf ($p<0,01$) (Abb.30).

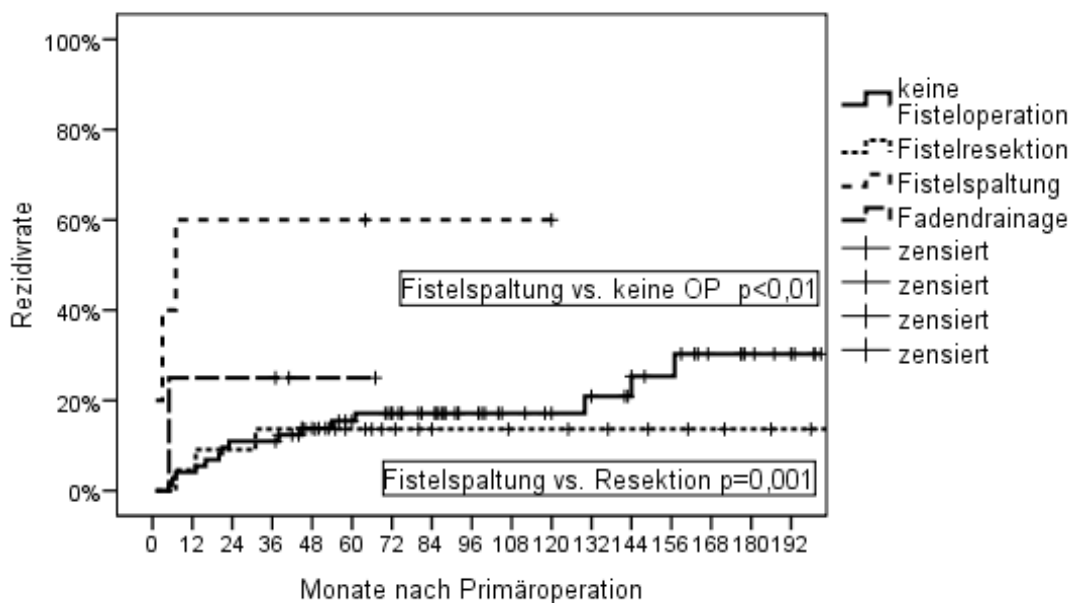


Abbildung 30: Kumulative Rezidivraten je nach chirurgischer Intervention bei Fisteln

Präoperative Medikation:

Die Analyse der präoperativ angewandten Medikation bei Primäroperierten (n=104) wies mit 36 % die höchste Rezidivrate bei Patienten nach präoperativer Azathioprin-Einnahme auf. Eine signifikant niedrigere Rezidivrate zeigte sich mit 16 % nach präoperativer Einnahme von systemischen Kortikoiden ($p<0,05$). Auch Patienten mit anderen verabreichten Medikamenten und Patienten ohne präoperative Medikation erlangten niedrigere Rezidivraten als Patienten mit Azathioprin-Einnahme (Abb.31). 4 Patienten, die in unserem Beobachtungszeitraum rezidivfrei blieben, erhielten präoperativ Anti-TNF- α -Antikörper.

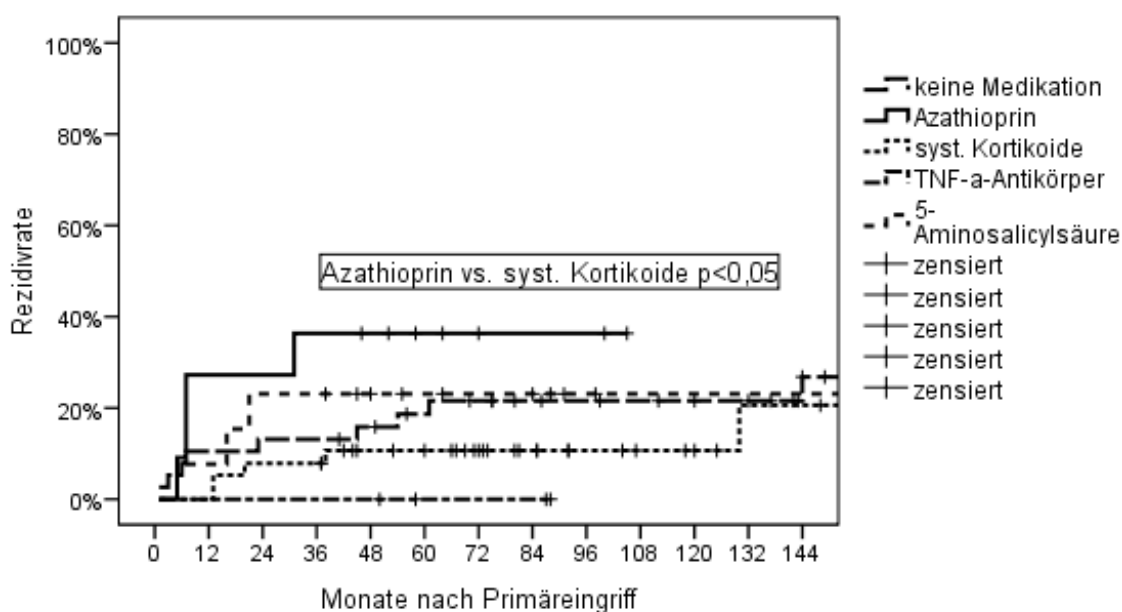


Abbildung 31: Kumulative Rezidivrate in Abhängigkeit von präoperativ eingesetzter Medikation

Postoperative Komplikationen:

Bei der Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Rezidivrate zeigte sich mit 52,2 % vs. 12,3 % eine signifikant höhere Rezidivrate bei primäroperierten Patienten (n=104) mit postoperativen Komplikationen gegenüber Patienten ohne postoperative Komplikationen ($p<0,0001$). Abbildung 32 zeigt das rezidivfreie Überleben nach Primäroperation in Abhängigkeit von postoperativen Komplikationen. Nach 6 Monaten waren noch 82 % der Patienten mit Komplikationen gegenüber 93 % der Patienten ohne Komplikationen rezidivfrei. 11 Monate nach Primäroperation waren nur noch 52,2 % mit gegenüber 92,5 % ohne postoperative Komplikationen rezidivfrei.

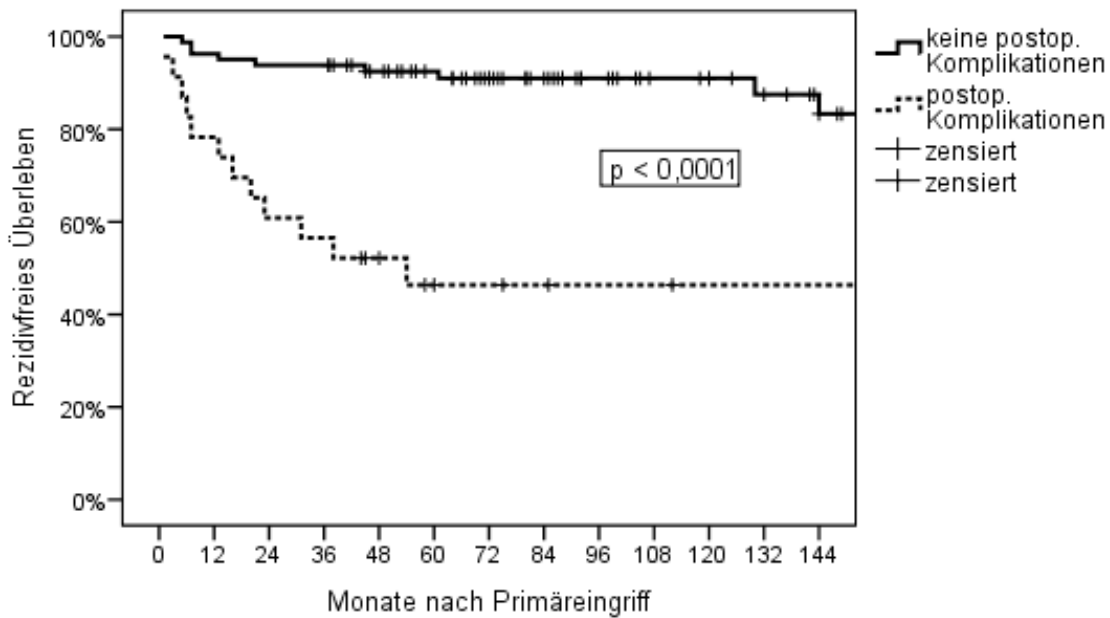


Abbildung 32: Rezidivfreies Überleben nach Primäreingriff mit/ohne postoperative Komplikationen

Stratifiziert man weiter nach Behandlungszeiträumen und analysiert diese Ergebnisse hinsichtlich der Rezidivrate mit bzw. ohne postoperative Komplikationen, zeigt sich sowohl in Subgruppe 1 (1991-1999) eine signifikante Erhöhung der rezidivfreien Überlebensrate bei Patienten ohne Komplikationen ($p=0,001$) als auch in Subgruppe 2 (2000-2008) ($p<0,001$) (Tab.5). Zwischen beiden Subgruppen war der Unterschied nicht signifikant.

Subgruppe	Log Rank (Mantel-Cox)		
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrad	p-Wert
		e	
1	11,926	1	0,001
2	12,692	1	0,00037

Tabelle 5: Test auf Gleichheit: Rezidivrate mit/ohne Komplikationen nach zeitlichen Subgruppen

Abbildung 33 stellt die unterschiedlichen rezidivfreien Überlebensraten von Patienten beider zeitlicher Subgruppen mit postoperativen Komplikationen nach Primäroperation gegenüber. In Subgruppe 1 waren nach 23 Monaten und in Subgruppe 2 nach 54 Monaten noch die Hälfte der Patienten rezidivfrei. Eine statistische Signifikanz bestand nicht ($p=0,5$).

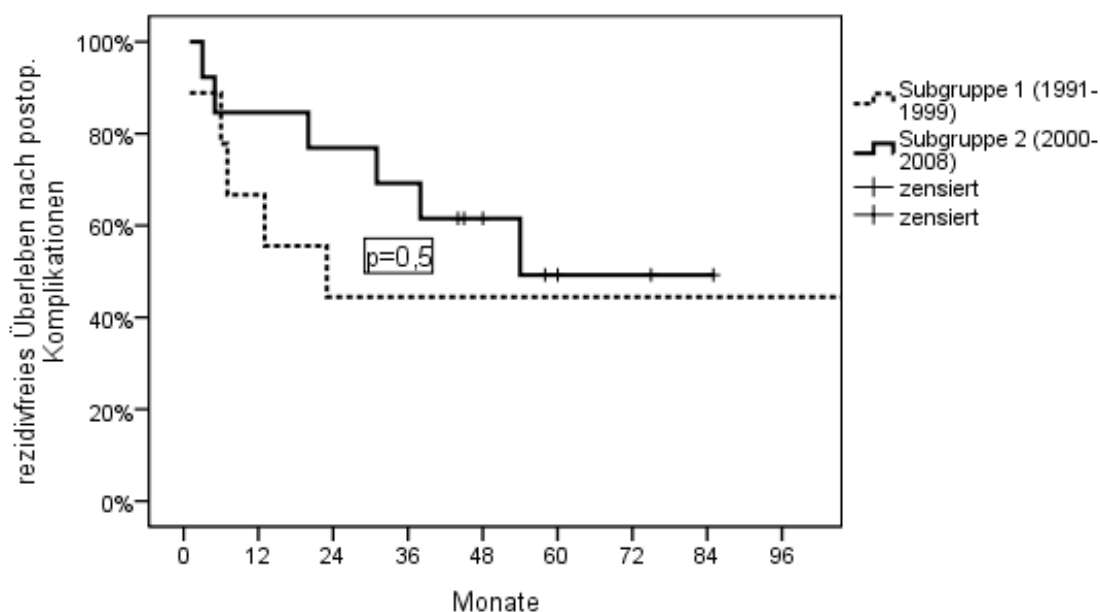


Abbildung 33: Rezidivfreies Überleben nach postoperativen Komplikationen nach Subgruppen

Die meisten postoperativen Komplikationen ereigneten sich mit 37 % in der Patientengruppe mit kombiniertem Dick- und Dünndarmbefall. Je nach vorhandenen postoperativen Komplikationen und Lokalisation des Crohn-Befalles zeigte sich bei Dick- und Dünndarmbefall eine Rezidivrate von 5,9 % ohne postoperative Komplikationen vs. 40 % mit postoperativen Komplikationen ($p<0,05$). Patienten mit Dickdarmbefall wiesen eine Rezidivrate von 43,8 % ohne vs. 66,7 % mit postoperativen Komplikationen auf (ohne statistische Signifikanz). Bei Befall des terminalen Ileum war die kumulative Rezidivrate ohne postoperative Komplikation mit 4,4 % vs. 50 % mit postoperativer Komplikation signifikant niedriger ($p<0,0001$).

4.4. Multivariate Analysen

Die multivariate Analyse der Daten bezüglich des Zusammenhangs zwischen ausgewählten Patienten-Charakteristika und einem Morbus Crohn-Rezidiv wurde mittels Cox-Regression und Rückwärts-Wald-Statistik durchgeführt. In das Modell wurden zehn Variablen, die in den univariaten Analysen zum Teil einen signifikanten Zusammenhang mit einem operationspflichtigen Morbus Crohn-Rezidiv aufwiesen, eingeschlossen. Die Variablen „Geschlecht“, „Alter bei Erstdiagnose“, „Alter bei Erstoperation“, „Subgruppe“ (1/2), „Befallsmuster“ (Vienna Klassifikation), „Art der Medikation“, „Nikotinabusus“ (J/N), „Notfall-Operation“ (J/N), „Art der Operation“ und „Komplikation nach Operation“ (J/N) wurden dabei in die Analyse integriert.

Diese Zahl der eingeschlossenen Variablen erscheint bei einer Fallzahl von 53 Patienten mit mindestens einem Rezidiv bezogen auf das Gesamtkollektiv für das Modell gerade noch vertretbar. Trotz der eingeschränkten Aussagekraft wurden alle Variablen auch noch gesondert für die Patientengruppe mit ausschließlich Primäroperation (Erst-Operation) im Klinikum Großhadern herangezogen. Die Ergebnisse sind in Tab.6 zusammengefasst.

Variable	p-Wert	Exp (B)	95% Konfidenzintervall
<i>Patienten nach Erst-Operation</i>			
Kolonbefall	0,003	14,718	2,432 - 89,085
Fistelresektion	0,023	4,792	1,236 - 18,590
Komplikation post-OP	0,001	6,043	2,086 - 17,507
<i>Patienten (gesamt)</i>			
Ileozökalresektion	<0,001	0,11	0,041 - 0,294
Kolonresektion	0,05	0,369	0,136 - 1,002
Komplikation post-OP	0,004	3,215	1,444 - 7,157

Tabelle 6: Einflussvariablen, die das Rezidivrisiko erhöht haben. Exp (B) reflektiert die Änderung (n-fach) bei Vorhandensein des Variablenmerkmals

In der Gesamtpopulation wurde aufgrund der teilweise lückenhaften Daten zu früheren Rezidiven bei voroperierten Patienten, bei allen Patienten das erste Rezidiv nach erster erfolgter Operation in Großhadern als Endpunkt verwendet.

Postoperative Komplikationen führten im Gesamtkollektiv zu einer Rezidivverhöhung um den Faktor drei ($p < 0,01$). Ileozökal- und Colonresektionen waren mit einem erniedrigten Rezidivrisiko behaftet.

In der Patientengruppe mit Primäroperation (Erst-Operation) konnte das erste Rezidiv nach Erst-Operation wegen Morbus Crohn als Endpunkt gesetzt werden.

Hier war das Rezidivrisiko bei einem Befall des Dickdarmes fast fünfzehn-mal ($p < 0,01$), nach Fistelresektion fast fünf-mal ($p < 0,05$) und nach stattgehabten postoperativen Komplikationen sechs-mal ($p = 0,001$) höher als ohne diesen Risikofaktor.

5. Diskussion

5.1. Diskussion des Studiendesigns und der Methode

Die erhobenen Daten und Ergebnisse des im Rahmen dieser Arbeit im Universitätsklinikum Großhadern untersuchten Patientenkollektives präsentieren eine kombiniert retrospektive und prospektive Studie mit insgesamt 185 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 18 Jahren. Neben einer schwedischen Arbeit von Bernell et al. mit über 1000 Patienten und Zeitfenstern von über 30 Jahren (7) existieren in der gängigen Literatur viele Arbeiten mit 100 bis 400 eingeschlossenen Patienten und einem Beobachtungszeitraum von 10 bis 30 Jahren (7,29,43,49,78,135,136). Damit liegt der vorliegenden Arbeit hinsichtlich Umfang und Beobachtungszeitraum eine dem Großteil der Veröffentlichungen vergleichbare Patientenkohorte zugrunde.

Da das Klinikum Großhadern ein Behandlungszentrum für chronisch entzündliche Darmerkrankungen mit eigens dafür eingerichteter CED-Ambulanz unter der Leitung von PD Dr. med. Ochsenkühn darstellt, gelang es eine überproportionale Dichte an Patienten mit Morbus Crohn zu erreichen. Mit der vorwiegend im südbayerischen Raum wohnhaften Patientenkohorte konnten wichtige Voraussetzungen für eine statistische Datenauswertung geschaffen werden. Unregelmäßigkeiten in der Datenerhebung durch Patientenabwanderungen in andere Kliniken konnten durch die Bindung an ein Zentrum möglichst gering gehalten werden. Über einen standardisierten Brieffragebogen wurden Daten ergänzt bzw. vervollständigt. Viele Patienten, die sich im Zeitraum von 1991 bis August 2008 im Klinikum Großhadern einer chirurgischen Therapie wegen Morbus Crohn unterziehen mussten, verblieben anschließend in ambulanter Weiterbehandlung bei PD Dr. med. Ochsenkühn, um bei erneut aufgetretenen, konservativ nicht beherrschbaren Symptomen in der chirurgischen Klinik und Poliklinik eine entsprechende Therapie zu erhalten. Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit konnte einerseits für den Patienten eine nahtlose Weiterbehandlung in der chirurgischen Abteilung, andererseits eine möglichst lückenlose Dokumentation und damit Datenerfassung des Krankheitsverlaufes gewährleistet werden.

Ein wichtiger Aspekt, dem bei der Beurteilung der beschriebenen Ergebnisse unbedingt Rücksicht getragen werden muss, besteht darin, dass Patienten mit stark ausgeprägten Krankheitsformen und schwierigen Verläufen unter Umständen häufiger an Universitätskliniken therapiert werden. Die Aktenstudie lieferte diesbezüglich entsprechende Informationen. So wurden an peripheren Kliniken erfolglos behandelte oder

therapierefraktäre Patienten zur Weiterbehandlung in die Universitätsklinik Großhadern eingewiesen. Daraus könnte eine Verzerrung bzw. ein scheinbar schlechteres Therapieergebnis resultieren.

Um einen möglichen Wandel der Therapiestrategie in Abhängigkeit vom Behandlungszeitpunkt zu untersuchen, wurden die 185 betrachteten Patienten zwei gleichlangen und somit vergleichbaren Zeitfenstern von jeweils acht Jahren Beobachtungsspanne zugewiesen. Die Dauer der Zeitfenster wurde insbesondere aufgrund einiger neuer Erkenntnisse und Verfahren der konservativen Therapie Ende der 90`er Jahre gezielt gewählt. So konnte keine wirksame Reduktion des Rezidivrisikos durch 5-ASA bestätigt werden (65), während die Remissionstherapie mit Immunsuppressiva wie Azathioprin bevorzugt wurde (13,60). Des weiteren erhielten Anti-TNF- α -Antikörper in der EU seit 1999 die Therapiezulassung (112) und werden seither bei Patienten mit Morbus Crohn eingesetzt.

Dabei bleibt kritisch zu hinterfragen, ob die Zeitspanne von jeweils acht aufeinander folgenden Jahren, trotz enormer Therapie Veränderungen, ausreicht, um einen Zeitwandel statistisch objektivieren zu können. Insgesamt lagen aufgrund der aktuelleren Datenerfassung nach 1999 in Subgruppe 2 etwas detailliertere Patientendaten vor als in Subgruppe 1.

Bei den 78 bereits auswärts operierten Patienten erwiesen sich anamnestisch eruierte Daten bezüglich der Primäroperation und Rezidiven aufgrund ungenauer Informationen oder ungenügendem medizinischem Wissen seitens der Patienten oft als lückenhaft. Somit konnte diese Patientengruppe in statistische Berechnungen bezüglich Rezidiv- oder Überlebensraten nach Primäroperation nicht eingeschlossen werden. Für die multivariate Analyse wurden zunächst Daten primäroperierter Patienten und, um eine höhere Fallzahl zu erreichen, auch die Daten der gesamten Patientenpopulation verwendet. Hierbei wurde statt dem ersten Crohn-Rezidiv, das erste Rezidiv nach erfolgter chirurgischer Intervention im Klinikum Großhadern als Endpunkt festgelegt. Dabei blieb bei Patienten mit multiplen stattgehabten Rezidiveingriffen nicht berücksichtigt, um das wievielte Rezidiv es sich handelte. Dies könnte in den multivariaten Analysen der Gesamtpopulation zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Insgesamt bleibt bei der Gesamtanalyse der 185 Patienten zu berücksichtigen, dass im Sinne einer aktuarischen Auswertung, Patienten, deren Daten schon ab Beginn des Beobachtungszeitraumes von 1991 bis August 2008 analysiert wurden, einem viel längeren Beobachtungszeitraum unterlagen, als Patienten, die am Ende in die Studie eingetreten sind. Somit bezieht sich die Rezidivstatistik der Gesamtpatientenpopulation eher auf früh als auf später eingetretene Patienten. Diesem Aspekt wurde insofern Rechnung getragen, dass

einerseits zwei Subgruppen mit jeweils gleichlangem Betrachtungszeitraum gebildet wurden und andererseits geeignete statistische Testverfahren zur Datenauswertung verwendet wurden.

Eine gewisse Selektions-Verzerrung innerhalb der zeitlichen Subgruppen im Sinne von möglicherweise systematischen Gruppenunterschieden z.B. durch zeittrendabhängige Veränderungen im Gesundheitsbewusstsein (Ernährung, Genussmittelkonsum etc.) wurde bei der Ergebnisanalyse vernachlässigt.

5.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse und der aktuellen Literatur

5.2.1. Diskussion des Endpunktes

Seit den 60er Jahren haben sich zahlreiche Studien mit der retrospektiven Erhebung des Risikos von perioperativen Komplikationen nach chirurgischen Interventionen sowie des Rezidivrisikos bei Morbus Crohn beschäftigt. Dabei ließen sich starke Schwankungen innerhalb der Ergebnisse, besonders im Hinblick auf mögliche Einflussfaktoren, verzeichnen. Mögliche Gründe könnten darin bestehen, dass es nur selten gelang, eine repräsentative Patientenauswahl zu treffen oder Daten von zu kleinen Patientenkollektiven in einem zu kurzen Beobachtungszeitraum erhoben wurden. Weiter erschwerend kommt hinzu, dass der Begriff „Rezidiv“ einem großen Interpretationsspielraum unterliegt und damit zu erheblichen Differenzen in beschriebenen Rezidivraten führen kann (6,136). In der vorliegenden Arbeit wurde in Anlehnung an andere Studien (78,95) mit „Rezidiv“ das Wiederauftreten von Krankheitssymptomen nach erfolgter Morbus Crohn-Operation mit der Notwendigkeit einer Re-Operation bezeichnet. Die Indikation zur operativen Sanierung wurde hierbei für wiederkehrende klinische Symptome mit teils entsprechenden radiologischen Befunden gestellt, die sich gegen konservative Therapiemaßnahmen refraktär erwiesen. Während diese hier verwendete Begriffsdefinition eine Vergleichbarkeit mit internationalen Studien zulässt, wird der Begriff bei anderen Autoren auch für das klinisch-symptomatische sowie ausschließlich radiologisch oder endoskopisch nachgewiesene Rezidiv verwendet (62,105). Zudem müssten für den direkten Vergleich unterschiedlicher Studien hinsichtlich eines möglichen Zeitwandels in Therapieergebnissen gleiche Ausgangsbedingungen vorhanden sein (7,78,136). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass sich durch die Verwendung der Notwendigkeit einer Re-Operation als Endpunkt des Rezidives eine insgesamt niedrigere Rezidivrate ergibt als durch z. B. radiologisch oder endoskopisch diagnostizierte Rezidive

(9). Dies konnte in den eigenen Brieffragebogen-Ergebnissen gezeigt werden. 14,4 % der Patienten gaben retrospektiv ein operationspflichtiges, 29,5 % ein symptomatisches oder radiologisches Rezidiv ohne Revision an. Definitionsabhängig ergaben eigene Analysen somit bezüglich der Rezidivrate eine Spannweite von 14 % bis 44 %, je nachdem ob lediglich ein operationspflichtiges oder jedes objektivierbare Rezidiv herangezogen wird.

5.2.2. Therapieresultate hinsichtlich Rezidiv- und Komplikationsraten

Etwas weniger als die Hälfte (43 %) der zwischen 1991 und 2008 erstmals durchgeführten Eingriffe wegen Morbus Crohn stellten Rezidiveingriffe, 57 % Primäreingriffe dar. Insgesamt überwog der Anteil weiblicher über dem männlicher Patienten. Diese Ausgangsbedingung ist mit anderen Arbeiten vergleichbar (31,43,78,97).

Von 104 Patienten mit Primäroperation hatten 21 % innerhalb des Beobachtungszeitraumes mindestens ein operationspflichtiges Rezidiv erlitten, was Ergebnissen von Autoren mit der gleichen Definition für ein Rezidiv entspricht. So hatten in Arbeiten von Fichera et al. oder Poggioli et al. 24,4 % und 34,3 % der primäroperierten Patienten operationspflichtige Rezidive (29,95). Die kumulative Rezidivrate für das erste, operationspflichtige Rezidiv nach vorausgegangener Morbus Crohn-Operation betrug im Universitätsklinikum Großhadern nach 61 Monaten (~ 5 Jahre) 18,8 %, nach 130 Monaten (10,8 Jahre) 21,6 % und nach 12 Jahren 24,9 %. Im internationalen Vergleich mit Rezidivraten von 20 % und 34 % (77), 17,4 % und 36,7 % (78) sowie 12,7 % und 39,1 % (95) nach 5 und 10 Jahren sind die eigenen Ergebnisse vergleichbar. Ein systematischer Literaturreview von 2004, wonach Patienten nach Primäroperation ähnliche Rezidivraten aufzeigten, bestätigt die eigenen Analysen zusätzlich (136). Das in unserem Patientenkollektiv kontinuierlich steigende Rezidivrisiko mit zunehmender Krankheitsdauer, wird in vielen Studien beschrieben (67,77,97,115,137). So haben z.B. auch Post et al. eine mit zunehmender Zeitdauer nach erfolgter Primäroperation ansteigende Inzidenz von operationspflichtigen Rezidiven festgestellt (97). Bisher differenzierten nur wenige der gefundenen Studien zwischen Primär- oder Rezidiveingriffen. Der einzige derartige Vergleich von 1998 konnte keinen Unterschied zwischen Patienten mit erster oder zweiter Re-Operation und Patienten mit Primäroperation finden. Lediglich bei Patienten mit drei oder mehr Re-Operationen zeigte sich unter anderem eine stärkere Tendenz hin zu frühen symptomatischen Rezidiven (43). Daran knüpfen die Ergebnisse der vorliegenden Studie an, wonach Rezidiv-Revisionen bei Patienten mit Primäroperationen signifikant seltener vorkamen als bei Patienten mit Rezidivoperationen.

Der häufigste Grund für ein operationspflichtiges Rezidiv war in der untersuchten Patientenkohorte das Fistel-Rezidiv (enterokutane Fistelbildung und Analfisteln). Dies entspricht auch Angaben anderer Autoren (72,115).

Die Gesamtkomplikationsrate der ersten Operation aller Patienten im Klinikum Großhadern (n=185) betrug 20,3 %, wobei 64,9 % der postoperativen Komplikationen revisionspflichtig waren. Damit unterscheiden sich die vorliegenden Ergebnisse von anderen Studien. So beschreiben Mirow et al. (11,49 %) oder Welsch et al. (16,3 %) niedrigere Komplikationsraten. Andererseits finden sich in der Literatur auch Angaben mit bis zu 30 % postoperativen Komplikationen (44). Die Diskrepanz der Komplikationsraten könnte auch an dieser Stelle auf Definitionsunterschiede zurückzuführen sein, die eine Vergleichbarkeit von Ergebnissen verschiedener Studien unmöglich machen (136). Während einige Autoren zwischen septischen (z.B. Wundinfektion, Abszesse, Anastomoseninsuffizienz, Pneumonie etc.) und nicht-septischen (z.B. Stenose, Blutung, Niereninsuffizienz etc.) Komplikationen unterscheiden (44), basieren Angaben anderer Autoren auf der Gesamtheit aller postoperativen Komplikationen (78). Zudem gibt es einerseits Studien, die sich nur auf unmittelbar mit der Operation in Zusammenhang stehende Komplikationen, andererseits aber auch welche, die sich auf langfristige Komplikationen wie das Kurzdarmsyndrom oder Mangelerscheinungen durch Malnutrition fokussieren (3,44,68,78,95,113,118,135,139). Die eigene Analyse postoperativer Komplikationen beinhaltet auch parastomale Hernien und Narbenhernien, Bridenbildungen und Abszedierungen, die nicht länger als 4 Monate vom Operationstermin zurückliegen. Des weiteren wurde bei postoperativen Komplikationen zwischen konservativ therapierbaren und revisionspflichtigen Komplikationen unterschieden. Dadurch ergaben sich zwei unterschiedliche Ergebnisse. Insgesamt erlitten zwar im Gegensatz zu Angaben anderer Studien (44,78) mehr Patienten mit Primäroperation als mit Rezidivoperation postoperative Komplikationen (ohne statistische Signifikanz), allerdings erfuhrten Patienten nach Rezidivoperation mit 39,7 % vs. 24 % häufiger Revisionen wegen konservativ nicht beherrschbaren postoperativen Komplikationen. Ein Erklärungsversuch für die höhere Komplikationsrate nach Primäroperation ist am ehesten in der Tatsache zu sehen, dass in der vorliegenden Studie die Ileozökalresektion das am häufigsten primär zur Anwendung gekommene Operationsverfahren mit anschließender Anastomosierung war und die Anastomoseninsuffizienz die häufigste Komplikation darstellte. Dadurch ergab sich eine hohe Rate an Komplikationen bei Primäroperierten, die aber eher technische

Hintergründe (z.B. bei der Anastomosierung) als eine generelle Neigung Primäroperierter zu postoperativen Komplikationen widerspiegelt.

Die Analyse der Art postoperativer Komplikationen verdeutlicht wiederum die vorhandenen Probleme in der Vergleichbarkeit von sämtlichen Veröffentlichungen durch Definitionsunterschiede. Bei Poggioli et al. stellt sich beispielsweise die Sepsis als häufigste postoperative Komplikation dar, indem er Abszedierungen, Fistelbildungen und Anastomoseninsuffizienzen darin zusammenfasst. Dieses Vorgehen scheint auch sinnvoll, wenn man bedenkt, dass eine Anastomoseninsuffizienz meist ein septisches Krankheitsbild mit Peritonitis oder intraabdominellen Abszessen hervorruft (135,139). Ähnlich gehen auch Welsch et al. oder Mirow et al. vor, wobei sie in ihren Arbeiten postoperative Wundheilungsstörungen als häufigste Komplikationen aufzeigen konnten (78,135). Aber auch abdominelle Abszesse kamen in Studien als häufigste postoperative Komplikation vor (44). In unseren Untersuchungen stellte sich bei der ersten Operation im Klinikum Großhadern die Anastomoseninsuffizienz mit konsekutiver Peritonitis und teilweise Sepsis als häufigste postoperative Komplikation heraus, was im Einklang mit Ergebnissen von anderen Arbeiten steht (100,113). Nahe liegend ist, dass diese Komplikation in hohem Maße von der Kompetenz und der Erfahrung des Operateurs abhängt (30). Des Weiteren konnte zwischen der präoperativen Langzeit-Kortikosteroid-Therapie und der Gesamtkomplikationsrate nach Anastomosierung ein signifikanter positiver Zusammenhang gefunden werden (96). Die vorliegende Arbeit konnte diesen Zusammenhang nicht bestätigen.

5.2.3. Einflussfaktoren auf die postoperative Komplikationsrate

Fast drei Viertel aller Crohn Patienten müssen sich im Laufe ihrer Erkrankung einer Operation unterziehen (45,113). Da diese nicht selten mit einem erhöhten Risiko für perioperative Komplikationen und damit unter Umständen beträchtlichen Konsequenzen verbunden ist, war es Ziel, durch standardisierte Index-Systeme, wie z.B. die `Vienna Klassifikation`, das perioperative Komplikationsrisiko und ein entsprechend angepasstes Operationsausmaß vorhersagen zu können (99,100). Allerdings konnten die Erwartungen bezüglich der chirurgischen Therapieplanung und Vorhersehbarkeit von perioperativen Komplikationen vielfach nicht erfüllt werden (100). Da zusätzlich ein direkter negativer Einfluss postoperativer Komplikationen auf die Rezidivrate nicht auszuschließen ist (78), wurden in der Vergangenheit sämtliche potentielle Risikofaktoren für ein erhöhtes Komplikationsrisiko untersucht (24,96,139,140).

So konnte von einigen Autoren gezeigt werden, dass Nikotinabusus mit einem erhöhten Risiko einer Anastomoseninsuffizienz und anderer perioperativer Komplikationen assoziiert ist (100,140). Des weiteren wurden perioperative Komplikationen vermehrt bei Langzeit Steroid-Therapie (1) und bei Patienten mit intraabdominellen Abszessen beschrieben (96). Aberra et al. beobachteten in einer Studie von 2003 ein erhöhtes Risiko für postoperative Infektionen ab einer Steroid-Tagesdosis von > 40 mg/d (1). Unsere Analysen konnten derartige Einflüsse auf die perioperative Komplikationsrate ebenso wenig nachvollziehen, wie einen potenziellen Einfluss von Alter (139), Geschlecht, BMI, Medikation (96), Befallsmuster oder Operationsverfahren (100). Allerdings war eine interessante Beobachtung der eigenen Studie, dass Patienten mit revisionspflichtigen postoperativen Komplikationen im Gegensatz zu denen ohne Revision oder Revisionen wegen Rezidiven zum Zeitpunkt der Primäroperation im Durchschnitt älter waren, jedoch ohne statistische Signifikanz. Außerdem kamen bei Männern häufiger Revisionen wegen postoperativen Komplikationen als wegen Rezidiven vor. Die Literaturrecherche ergab bei männlichen Patienten mit Morbus Crohn kein erhöhtes Risikopotential für perioperative Komplikationen (96,139). Allerdings fanden sich diesbezüglich Anhaltspunkte außerhalb der Morbus Crohn-Chirurgie. So konnte eine aktuelle Studie, die Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz nach distalen gastrointestinalen Anastomosen bei Patienten mit colorektalen Erkrankungen erhob, in univariaten und multivariaten Analysen ein signifikant höheres Risiko für Männer aufzeigen. Als mögliche Erklärungsversuche werden engere anatomische Voraussetzungen im männlichen Becken, sowie eine differierende Durchblutung der Darmwand durch hormonelle Einflüsse diskutiert (63). Insofern ist eine Beeinflussung der allgemeinen postoperativen Komplikationsrate durch Geschlechtsunterschiede nicht gänzlich ausgeschlossen. Des weiteren konnten vorhergehende Studien in präoperativen septischen Komplikationen mit unter Umständen resultierender Notfall-Operation einen wichtigen Einflussfaktor auf eine erhöhte postoperative Komplikationsrate feststellen (24). Dies erscheint sowohl durch die Tatsache nahe liegend, dass Notfall-Eingriffe häufig unter weniger gut planbaren Operationsbedingungen und mit möglicherweise weniger erfahrenen Operateuren stattfinden. Andererseits liegt bei Patienten in Notfallsituationen häufig ein schlechter Ernährungsstatus bzw. niedriger BMI, erniedrigter Hämoglobinwert, intraabdominelle Abszesse und mitunter hohe Steroidspiegel vor, wodurch schlechtere Ausgangsbedingungen gegeben sind (1,3,139). Die genannten Faktoren wiesen zwar in der Einzelbetrachtung im eigenen Patientenkollektiv keinen starken Einfluss auf die Komplikationsrate auf, könnten aber in ihrer Kombination in Notfallsituationen zu einer gegenseitigen Potenzierung und Auslösung von perioperativen

Komplikationen geführt haben. So zeigten eigene Analysen bei Patienten mit Notfall-Eingriffen mit 24,2 % vs. 19,5 % eine höhere Komplikationsrate als bei Patienten mit Elektiv-Eingriffen, allerdings ohne statistische Signifikanz. Unbestritten ist jedoch, dass Notfallsituationen bei Patienten mit Morbus Crohn tunlichst vermieden werden sollten, da stark erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsraten gegenüber elektiven Eingriffen beobachtet wurden (33).

Im Gegensatz zu anderen Analysen (138,139), erwies sich in der vorliegenden Arbeit bei Primäroperierten die Lokalisation des Crohn-Befalles als einziger signifikanter Einflussfaktor auf die Komplikationsrate. Die höchste Rate an postoperativen Komplikationen zeigten dabei Patienten mit kombiniertem Dick- und Dünndarmbefall, während Patienten mit Befall des terminalen Ileum oder reinem Dickdarmbefall niedrigere Raten hatten. Dabei könnte die Befallskombination von Dick- und Dünndarm im Sinne eines multiplen Befalles eine höhere Krankheitsaktivität reflektieren (37,77).

5.2.4. Einflussfaktoren auf die Rezidivrate

Viele Studien beschäftigen sich seit mehr als drei Jahrzehnten mit der Evaluierung von Risikofaktoren für die Entstehung eines Crohn-Rezidives, wobei die Meinungen hier weit auseinander gehen (7,49,77,78,95,97,135,138). Dabei wurden sämtliche potentielle Einflussfaktoren wie Nikotinkonsum, Alter, Geschlecht, Befallsmuster, Operationstechnik und postoperative Komplikationen mit sehr unterschiedlichen Resultaten untersucht (7,43,110,134). Allerdings konnte bisher lediglich beim Nikotinkonsum eine sichere Risikoerhöhung für ein postoperatives Rezidiv festgestellt werden (7,15,98). Eigene Analysen haben dies nicht bestätigt. Derzeitigen Erkenntnissen aktueller Studien entsprechend, wonach die Morbus Crohn-Erkrankung bei Frauen häufiger vorkommt (31,32,56) und diese zudem auch ein größeres Risiko für ein postoperatives Rezidiv haben als Männer (7,134), zeigten auch die eigenen Ergebnisse mit 56 % und 60 % einen erhöhten Frauenanteil im Gesamt- bzw. Rezidivkollektiv. Des weiteren konnte ein erhöhtes Rezidivrisiko sowohl für bei Erstdiagnose junger Patienten (<15 bzw.<37 Jahren) (97,138), als auch für Patienten mit höherem Lebensalter bei Erstdiagnose (45 - 59 Jahre) gefunden werden (7). Wieder andere Autoren konnten entsprechend eigenen Ergebnissen keinen signifikanten Einfluss des Alters bei Primäroperation oder Erstdiagnose auf die Rezidivrate feststellen (95).

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Crohn-Therapie besteht in der Annahme, dass Patienten mit kurzer Krankheitsdauer vor der ersten Crohn-Operation ein erhöhtes Rezidivrisiko zu haben scheinen (95). In ähnlicher Weise haben Post et al. einen linearen Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall von der Primäroperation bis zur Rezidivoperation und der Inzidenz von Rezidiven gefunden (97). Eigene Analysen ergaben diesbezüglich keine signifikanten Ergebnisse oder Zusammenhänge.

Des Weiteren wurde in internationalen Studien der Einfluss der Lokalisation des intestinalen Crohn-Befalles auf die Rezidivrate analysiert und kontrovers diskutiert (10,23,77). Hierfür wurden die Patienten auch in unserer Studie nachträglich, entsprechend der `Vienna-Klassifikation` (31,99,100), eingeteilt. Unbestritten wird die Ileozökalregion als häufigste Primärlokalisierung und die Ileozökalstenose als die am häufigsten zur primären Operation führende Indikation beschrieben (7,43,77,113,119,132). Dies wurde auch in eigenen Analysen bestätigt. Abhängig von der intestinalen Lokalisation des Crohn-Befalles finden sich bei diversen Studien unterschiedlich ausgeprägte Rezidivraten. So fanden einige Autoren die höchste Rezidivrate bei Patienten mit primärem Befall des terminalen Ileums vor denen mit kombiniertem Dünn- und Dickdarmbefall oder nur Dickdarmbefall (10,23). Bernell et al. beschrieben ein erhöhtes Rezidivrisiko bei Patienten mit Befall von Dünndarm und kontinuierlichem Dick- und Dünndarmbefall gegenüber Patienten mit ausschließlichem Dickdarmbefall (7). Im Kontrast dazu hatten bei unserer Erhebung Patienten mit Dickdarmbefall mit 50 % eine signifikant höhere Rezidivrate als jene mit kombiniertem Befall von Dick- und Dünndarm (18,5 %) oder Befall des terminalen Ileum (9,8 %). In der durchgeführten multivariaten Analyse der primäroperierten Patientengruppe konnte ein um den Faktor 15 erhöhtes Rezidivrisiko bei Befall des Dickdarmes aufgezeigt werden. Damit stimmen unsere Ergebnisse mit einigen Analysen überein, bei denen der Kolonbefall mit einer höheren Rezidivrate behaftet war (14,95).

In gleicher Weise wie die retrospektive Studie von Post et al., der bei fast 700 Patienten sämtliche Risikofaktoren für Re-Operationen untersuchte (97), konnten unsere Analysen eine signifikant erniedrigte Rezidivrate bei Patienten mit Ileozökalbefall gegenüber denen ohne Ileozökalbefall aufzeigen. Bei fast 80 % der Patienten mit Ileozökalbefall zeigte sich dabei im vorliegenden Patientenkollektiv intraoperativ eine Stenose. Offen bleibt, ob die Ileozökalresektion einen protektiven Einfluss auf die Rezidivrate hatte, oder ein stenosierender Befall der Ileozökalregion einen weniger aggressiven Verlauf nimmt (37).

Dieser Frage nachgehend etablierten Greenstein et al. 1988 in einer Studie, abhängig vom Befallsmuster zwei klinische Verlaufsformen der Morbus Crohn-Erkrankung, wobei sie einen `perforierenden` (Fisteln, Abszesse und Perforationen) und `nicht-perforierenden` bzw. `stenosierenden` Typ beschrieben. Beiden Verlaufsformen wurden von Greenstein et al. hinsichtlich der Anzahl der Re-Operationen und der Zeitspanne bis zur Re-Operation unterschiedliche Schweregrade und Prognosen zugesprochen, wobei der `perforierende` Typ ein klinisch aggressiveres Verhalten mit Komplikationen, hohen Operationsfrequenzen und Rezidivraten zeigte (37). Fokussiert man beim `perforierenden Typ` die Fistelpatienten, zeigt sich ein erhöhtes relatives Rezidivrisiko bei Patienten mit perianalen bzw. enterokutanen Fisteln gegenüber Patienten ohne derartige Fistelbeteiligung (7,97). Schon 1998 untersuchten Fürst und Schildberg in der Universitätsklinik Großhadern die Rezidivraten zwischen Patienten mit reinem Fistelbefall und Patienten mit Stenosen mit oder ohne Fisteln. Dabei konnten sie bei der ersten Patientengruppe ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko feststellen (33). Bei gleich langem Analyseintervall konnte dies beim eigenen Patientenkollektiv insofern bestätigt werden, dass Patienten mit enterokutaner Fistelbildung (Analfisteln eingeschlossen) deutlich höhere Rezidivraten aufwiesen als Patienten ohne enterokutane Fistelbildung bzw. anderen Fistelbildungen. Im Umkehrschluss erklärt sich damit auch der in unserer Auswertung deutlich erhöhte Befall der Analregion bei Patienten mit Rezidiveingriffen gegenüber denen mit Primäreingriffen. Zudem stimmt dies mit Ergebnissen anderer Studien überein (77).

Obwohl die Literaturrecherche noch weitere Anhaltspunkte für eine niedrigere Rezidivrate und auch Komplikationsrate bei Patienten mit `stenosierendem` gegenüber `perforierendem` Befallsmuster liefert (49), existieren diesbezüglich dennoch kontroverse Einschätzungen (99). So konnten z.B. zwei Arbeiten, die sich ausschließlich auf den ileozökalen Morbus Crohn-Befall fokussierten, keinem der beiden Verlaufsformen ein signifikant erhöhtes Risiko zuschreiben (7,135). Auch von dieser Lokalisationsbeschränkung unabhängig, wurden beiden Formen keine signifikanten Prognosefaktoren für eine Rezidiventstehung zugeordnet (95,105). Eigene Untersuchungen legten zwar entsprechend der Definition für Befallsmuster nach Greenstein et al. ebenfalls bezüglich der Beeinflussung der Rezidivrate keine signifikanten Ergebnisse dar, allerdings war die Rezidivrate aller Patienten mit `perforierendem` Typ gegenüber denen mit `stenosierendem` Typ etwas höher ($p=0,2$). Insofern kann man die signifikant erniedrigte Rezidivrate unserer Patienten mit Ileozökalstenose bzw. Ileozökalresektion auch als Reflexion des `stenosierenden` und damit `mildereren` Krankheitsverlaufes interpretieren.

Vielfach wurde der Einfluss der Operationsmethode und des Resektionsausmaßes auf die Rezidiv- und Komplikationsrate in unterschiedlichen Studien hinterfragt (97,122,135). Unter anderem auf Basis von Ergebnissen einer großen randomisierten Studie von Fazio et al. 1996, die keine Beeinflussung der Rezidivrate durch radikale statt zurückhaltende Chirurgie feststellen konnte (25), hat sich eine etwas restriktivere Haltung im chirurgischen Vorgehen bei Patienten mit Morbus Crohn entwickelt (135). Andererseits wird auch berichtet, dass ein rechtzeitiger aktiver chirurgischer Ansatz bei Patienten mit Morbus Crohn nicht nur zur schnellen Linderung der Beschwerden mit gut erhaltener Darmfunktion führt, sondern auch mit einer niedrigeren Morbidität und Mortalität verbunden ist (85)

Seit Einführung der Laparoskopie in der Darmchirurgie Anfang der 90`er Jahre, stellte diese aufgrund der erschwerten abdominellen Bedingungen wie z.B. Bridenbildung bei Patienten mit Morbus Crohn eine große Herausforderung für Chirurgen dar. Mögliche Vorteile dieses Verfahrens wurden daher gegenüber dem konventionellen chirurgischen Vorgehen vielfach hinterfragt und analysiert (92). Auch im Klinikum Großhadern wurde der Einsatz laparoskopischer Operationsverfahren bei Ileozökalresektionen und Anus praeter-Anlagen zunehmend etabliert. Mehrfach beschriebene Vorteile stellen dabei beispielsweise ein kürzerer Klinikaufenthalt, weniger postoperative Komplikationen, erniedrigte Behandlungskosten und ein besseres kosmetisches Ergebnis besonders für junge Patienten dar (47,92,142). Laparoskopische Ileozökalresektionen kamen in Großhadern allerdings - im Gegensatz zu Patienten mit Rezidiveingriffen - nur bei Patienten mit Primäreingriffen vor. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte beispielsweise eine erfahrungsgemäß höhere Konversionsrate bei Patienten mit Rezidiveingriffen gegenüber Patienten mit Primäreingriffen sowie eine damit verbundene erhöhte Komplikationsrate darstellen. So wies eine 2004 retrospektiv erhobene Studie aus England mit 42,3 % vs. 13 % eine signifikant höhere Konversionsrate bei Patienten mit Rezidiveingriffen gegenüber Patienten mit Primäreingriffen auf (80). Hinsichtlich möglicher Differenzen zwischen konventioneller und laparoskopischer Ileozökalresektion im Einfluss auf die Rezidivrate, fanden Stocchi et al. in einer Langzeitstudie eine Vergleichbarkeit beider Verfahren (122). Unsere Analysen ergaben sowohl eine signifikant erniedrigte Rezidivrate bei Patienten mit konventioneller Ileozökalresektion als auch mit laparoskopischer Ileozökalresektion gegenüber Patienten mit anderen Eingriffen. Dies konnte auch in multivariaten Analysen für das Gesamtkollektiv bestätigt werden. Innerhalb der beiden Operationsmethoden konnten in unserem Patientenkollektiv keine signifikant voneinander abweichenden Rezidivraten festgestellt

werden. Entscheidende Unterschiede beider chirurgischer Vorgehensweisen könnten jedoch nicht nur im Ausmaß der Resektion und der unterschiedlichen Gewebetraumatisierung, sondern auch in der Art der Anastomose liegen. Einen Hinweis dafür liefert, stellvertretend für viele andere Studien, eine Arbeit der Universität Padova, in der der Einfluss unterschiedlicher Anastomosen und Nahttechniken (mechanische oder manuelle Seit-zu-Seit- und mechanische End-zu-Seit-Technik) auf die klinische Rezidivrate und die Re-Operationsrate untersucht wurde. Es konnte dabei eine signifikant niedrigere Rate an Re-Operationen wegen Rezidiven bei der Patientengruppe mit mechanischen oder manuellen Seit-zu-Seit-Anastomosen gegenüber den Patienten mit mechanischen End-zu-Seit Anastomosen beobachtet werden (109). Als erklärender Ansatz hierfür wird häufig das weitere Anastomosolumen bei einer Seit-zu-Seit-Klammer-Naht gegenüber einer End-zu-End-Hand-Naht diskutiert. Hierbei konnte eine abnehmende Rate an symptomatischen Crohn- Rezidiven und Reoperationen gezeigt werden (81). Folglich sollten, insbesondere im Hinblick darauf, dass besonders der proximale Schenkel infolge einer Stase häufiger Manifestationsort von Lokalrezidiven ist (6,25), bevorzugt großlumige Anastomosen angelegt werden.

Auffällig war bei der vorliegenden Datenanalyse die geringe Anzahl von Strikturplastiken, die insgesamt nur bei 7 Patienten (3,8 %) vom gesamten Patientengut zur Anwendung kamen. Nur einmal wurde dieses chirurgische Verfahren dabei in Subgruppe 2 (2000-2008) durchgeführt. Davon abgesehen, dass in aktuellen multivariaten Studien keine umfangreichen Patientenzahlen zu Strikturplastiken vorliegen, konnten neben einer insgesamt kontroversen Diskussion hinsichtlich des Einflusses dieser chirurgischen Vorgehensweise auf die Rezidivrate mögliche Anhaltspunkte für den zurückhaltenden Einsatz gefunden werden (10,43,77,88,97,138,139). So beschrieb Post et al. ein signifikant erhöhtes Risiko für Re-Operationen nach Strikturplastiken und Borley et al. einen signifikant kürzeren rezidivfreien Zeitraum bei Patienten mit alleinigen oder kombiniert durchgeführten Strikturplastiken gegenüber Patienten ohne Strikturplastik und ausschließlichen Resektionen (10,97). Zu berücksichtigen bleibt dabei, dass möglicherweise weniger das operative Verfahren, als vielmehr die intestinale Crohn-Lokalisation bzw. das Befallsmuster ein erhöhtes Rezidivrisiko erklären (97). So kommt diese Operationstechnik hauptsächlich bei Patienten mit kurzstreckigen Dünndarmstenosen zum Einsatz und spiegelt möglicherweise das Rezidivverhalten bei einem Krankheitsbefall dieser Region wider (10). Ferner stellen Strikturplastiken in erster Linie für einen gering aktiven Crohn mit isoliertem Befall und ohne Konglomerattumor eine operative Alternative dar. Neben der Tatsache, dass die Anzahl

eigener Patienten mit isolierten Dünndarmstenosen und folglich der Indikation für eine Striktuoplastik sehr gering war, bedürfen Patienten mit weniger schwer aktivem Crohn nicht zwingend einer Behandlung in einer Universitätsklinik und wurden somit wahrscheinlich öfter auswärts operiert. Zusätzlich ließen die schon aufgeführten Argumente aus der Literaturrecherche zusätzliche Zweifel gegenüber dieser Methode aufkommen, weshalb sie bei der eigenen Patientenkohorte unter Umständen selten zum Einsatz kam. So sind hohe Restenosierungs- und Reoperationsraten dadurch, daß die Darmnaht direkt im Crohn-Gebiet zum liegen kommt, durchaus nachvollziehbar. Insgesamt behält dieses Operationsverfahren jedoch in ausgewählten Fällen seine Einsatzberechtigung (10,88), wenngleich prospektiv randomisierte Studien zu dieser Fragestellung fehlen.

Bei Patienten mit Morbus Crohn besteht mit 20 % bis 50 % bekanntermaßen ein hohes kumulatives Risiko während ihres Lebens eine Fistelbildung zu erleiden (23,45,72,115). In der vorliegenden Patientenkohorte ist nach der Ileozökalstenose, die enteroenterale und dicht gefolgt die enterokutane Fistelbildung (und Analfisteln) zweithäufigste Operationsindikation. Dabei traten enterokutane Fisteln signifikant häufiger bei Patienten mit Rezidiveingriffen als bei denen mit Primäreingriffen auf. Dies entspricht auch anderen vielfach erhobenen hohen Rezidivraten bei enterokutanen und anorektalen Fisteln nach erfolgter chirurgischer Intervention (72,115). In Anbetracht der hohen Inzidenzraten sowie ausgeprägter Rezidiv – und Komplikationsraten (37,72,78,135) stellen Fistelbildungen eine besondere Anforderung an den behandelnden Arzt dar (45,115). Neben einer individuellen operativen Therapie, abhängig von der aktuellen Medikation, dem Aktivitätsgrad der Colitis und der Fistellokalisierung, wird zur Rezidivprophylaxe eine medikamentöse Unterstützung zur Unterdrückung des zugrunde liegenden Krankheitsgeschehens empfohlen (12,18). Makowiec et al. beschreibt jedoch einen fehlenden Effekt von Immunsuppressiva auf die wiederkehrende Fistelaktivität von perianalen Fisteln (72). Insgesamt herrschen also auch hinsichtlich des optimalen Therapievorgehens bei Fisteln in der Literatur kontroverse Meinungen.

Nach einer Fistelresektion im Rahmen einer Primäroperation zeigte sich in multivariaten Analysen der vorliegenden Studie ein fast 5-fach erhöhtes Rezidivrisiko. Bei Dickdarmbefall war das Rezidivrisiko sogar 15-fach erhöht. Interessanterweise wiesen entsprechende Analysen des Gesamtkollektives jedoch ein erniedrigtes Rezidivrisiko nach Dickdarmresektion auf. Ein möglicher Interpretationsansatz der vorliegenden Ergebnisse könnte sein, dass eine Dickdarmresektion mit Resektion des fisteltragenden Segmentes

gegenüber einer isolierten Fistelresektion bezüglich der Rezidivprävention unter Umständen das effektivere chirurgische Vorgehen darstellt.

Ein aktueller Rückblick der Geschichte des therapeutischen Umgangs mit Analfisteln führt verschiedene chirurgischen Therapiemodalitäten auf (18). Klassische chirurgische Vorgehensweisen sind Fistelresektion und Fistelspaltung mit oder ohne Fadeneinlagen, während der Fibrinkleber und Fistelverschlüsse mit modifiziertem Biomaterial (55) neuere, alternative Therapiemöglichkeiten mit teils ersten guten Erfolgen darstellen (18). In der vorliegenden Patientenkohorte zeigte sich eine signifikant höhere Rezidivrate bei Patienten mit einer Fistelspaltung (60 %) gegenüber solchen mit einer Fistelresektion (13,6 %) oder Fadeneinlage (25 %). Dabei stellt sich auch hier die Frage, ob die Rezidivrate einen direkten Zusammenhang mit der Operationsmethode oder eher mit dem zugrunde liegenden Fisteltyp aufweist. So kamen im Klinikum Großhadern je nach Fisteltyp verschiedene Operationstechniken in unterschiedlichem Maße zur Anwendung. Entsprechend den Leitlinien der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zur Chirurgie bei Fisteln (12), wurden Patienten mit enteroenteraler Fistelbildung zu mehr als 50 % mit Fistelresektionen, 6 % mit Fistelspaltungen, und 3 % mit Fadeneinlagen versorgt. Die kumulative Rezidivrate war hier mit 8,3 % vergleichsweise niedrig. Demgegenüber erhielten 30 % der Patienten mit enterokutanen und perianalen Fisteln resektive Maßnahmen und je 30 % Fistelspaltungen oder Fadeneinlagen. In dieser Patientengruppe war die kumulative Rezidivrate mit 60% am höchsten. Bei multiplen Fistelbildungen und enterovesikalen- oder vaginalen Fisteln kamen ausschließlich resektive Maßnahmen zum Einsatz. Zu diskutieren wäre, ob enterokutane Fisteln selbst eine höhere Rezidivrate aufweisen oder das restriktive chirurgische Verfahren der Fistelspaltung diese erhöht. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen sprach beispielsweise Makowiec et al. 1995 in einer Studie zur Analyse des klinischen Vorgehens bei perianalen Fisteln bei Morbus Crohn die höchste Heilungschance und die niedrigste Rezidivrate enterokutanen im Gegensatz zu transsphinkteren, intersphinkteren, ischiorektalen und suprasphinkteren Fisteln zu (72).

Unbestritten bleibt der hohe Stellenwert einer zusätzlich optimalen konservativen Therapie auf den Morbus Crohn Krankheitsverlauf und damit auf die Rezidivrate (18,60,106). Entsprechend der 2001 publizierten Therapieempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), ist die Art der medikamentös eingesetzten Therapie abhängig vom Krankheitsgeschehen (60). Insgesamt am häufigsten kommen systemische Kortikosteroide, 5-Aminosalicylsäure, Azathioprin und seltener Metronidazol zur Anwendung (60,66,91,107). Die präoperativ eingesetzte, medikamentöse

Therapie der vorliegenden Studie entspricht in etwa dieser Häufigkeitsverteilung. Der Einsatz von Anti-TNF- α -Antikörpern bleibt mit Einschränkungen therapierefraktären klinischen Situationen und Fistelerkrankungen vorbehalten (57,60,112). In unserer Studie erhielten präoperativ nur 4 Patienten eine derartige Therapie. Dies verwundert nicht, wenn man beachtet, dass der Wirkstoff in der Therapie von Morbus Crohn in der EU erst seit 1999 zugelassen ist. Relevante Auswirkungen auf die Rezidivrate lassen sich mit der vorliegenden geringen Patientenfallzahl mit Anti-TNF- α -Antikörper Einnahme nicht erbringen. Es ist anzunehmen, dass eine aktuelle Datenerhebung im Klinikum Grohadern einen vermehrten Einsatz dieses Medikamentes aufzeigen würde, da neuere Studien darin vielfach eine effektive Strategie in der Therapie des Morbus Crohn beschreiben (40,121). Analog zur Schlussfolgerung von Rutgeerts 2006, der in einer Literaturübersicht keinem der vier am häufigsten verabreichten Medikamente eine nachhaltige Prävention eines objektivierbaren Rezidives zusprechen kann (106), zeigten auch unsere Analysen keine überzeugende Minimierung der Rezidivrate bei Patienten mit präoperativem Medikamenteneinsatz. Trotzdem kann man eine Beeinflussung der erbrachten Ergebnisse durch präoperativ verabreichte Medikamente nicht ausschließen, da beispielsweise immerhin fast 40 % unserer Patienten präoperativ unter Einfluss von Steroiden standen.

Die Analyse des präoperativen Medikamenteneinsatzes im eigenen Patientenkollektiv zeigt mit 36 % vs. 16 % eine signifikant höhere Rezidivrate beim präoperativen Einsatz von Azathioprin gegenüber dem Einsatz von systemischen Kortikoiden auf. Alle anderen zum Einsatz gekommenen Medikamente wiesen niedrigere Rezidivraten auf als Azathioprin. Die präoperative immunsuppressive Wirkung von Azathioprin ist für dieses Ergebnis vermutlich ausschlaggebend und nahe liegend. Dagegen wird in der postoperativen Remissionstherapie die Therapie mit Kortikosteroiden im Gegensatz zu Azathioprin hinsichtlich der Reduktion des Rezidivrisikos häufig als ineffektiv angesehen (61). Immerhin sprechen die Mehrheit der Autoren Immunsuppressiva einen therapeutischen Effekt hinsichtlich der Abwendung postoperativer Rezidive im Sinne einer Remissionserhaltungstherapie zu (13,91,107). Eine Einschränkung wird teilweise beim Fistelmanagement beobachtet (72).

Unsere Daten lassen weder einen sicheren Rückschluss auf die Dauer des präoperativen konservativen Therapieversuches noch auf die exakte postoperative medikamentöse Remissionstherapie zu, weshalb diesbezüglich keine sicheren Rückschlüsse gezogen werden können.

Ein weiterer, auch in der aktuellen Literatur kontrovers diskutierter, Einflussfaktor auf die Rezidivrate bei Morbus Crohn stellen postoperative Komplikationen dar (49,78,135).

Innerhalb unseres primäroperierten Patientenkollektives zeigte sich eine signifikante Beeinflussung der kumulativen Rezidivrate durch postoperativ aufgetretene Komplikationen. Bei Patienten ohne postoperative Komplikationen war die kumulative Rezidivrate mit 12,3 % signifikant niedriger als bei Patienten mit postoperativen Komplikationen mit 52,2 %. Postoperative Komplikationen stellten in den hier durchgeführten multivariaten Analysen sowohl bei ausschließlich primäroperierten Patienten als auch im Gesamtkollektiv einen unabhängigen Risikofaktor dar. Als aktuelle vergleichbare Studie hinsichtlich der Beeinflussung der Rezidivrate durch postoperative Komplikationen konnten 2008 Mirow et al. ohne statistische Signifikanz eine ebenfalls zu jedem Zeitpunkt geringere kumulative Rezidivrate bei Patienten ohne perioperative Komplikationen gegenüber denen mit perioperativen Komplikationen aufzeigen (78). Gleiche und signifikante Erkenntnisse beschrieben schon 1995 Holzheimer et al., die in einem ähnlichen Studiendesign zwischen 1976 und 1990 ebenfalls 104 Patienten mit Morbus Crohn mit Primäreingriff hinsichtlich beeinflussender Faktoren auf die Rezidivrate untersuchten (49). Beide Autoren legen sich dabei im Bezug auf die Interpretation dieser Ergebnisse nicht fest, ob es sich im direkten Zusammenhang um die Erhöhung der Rezidivrate durch aufgetretene postoperative Komplikationen nach Primäreingriff handelt oder postoperative Komplikationen ein Hinweis für ein erhöhtes Rezidivrisiko im Rahmen eines aggressiveren Crohn-Verlaufes sind (49,78). An letztere Hypothese anknüpfend, stellt sich die Frage, ob sich ein aggressiverer Krankheitsverlauf mit erhöhter Rezidivrate postoperativ schon durch Komplikationen als ein Indiz dafür bemerkbar macht. Ein vielfach untersuchter Indikator für einen aggressiveren Krankheitsverlauf mit erhöhter Rezidivrate ist das Befallsmuster, aber auch die präoperative Crohn-Lokalisation (10,23,77,78,95). Entsprechend der Hypothese beschreiben Holzheimer et al. in einer Studie, dass Patienten mit `perforierendem` Befallsmuster ein höheres Komplikations- und Rezidivrisiko aufweisen als jene mit `stenosierendem` Befall (49). Eigene Untersuchungen konnten diese Beobachtung nicht bestätigen. Die höchste Rezidiv- und gleichzeitig auch Komplikationsrate zeigte sich bei Patienten, die weder einen `perforierenden` noch `stenosierenden` Verlauf aufwiesen. Hinsichtlich der Lokalisation des Crohn-Befalles war die höchste Rezidivrate - wie schon erwähnt - bei Patienten mit Dickdarmbefall und die höchste Komplikationsrate bei Patienten mit kombiniertem Dick- und Dünndarmbefall zu finden. Im eigenen Patientenkollektiv konnte beobachtet werden, dass bei allen drei Lokalisationstypen, zum Teil signifikant erhöhte Rezidivraten vorlagen, wenn postoperative Komplikationen aufgetreten waren. Insofern ist die direkte Beeinflussung der kumulativen Rezidivrate durch postoperative Komplikationen in unserem

Patientenkollektiv wahrscheinlich, wobei Beweise jedoch fehlen. Auch andere Autoren wiesen darauf hin, dass Revisionen aufgrund postoperativer Komplikationen im Rahmen des selben Klinikaufenthaltes einen unabhängigen Hinweis auf ein Rezidiv geben könnten (135). In jedem Fall war in unserer Population bei Patienten mit `perforierendem` Befallsmuster kein sicheres Indiz für postoperative Komplikationen zu finden, obwohl von einigen Autoren ein erhöhtes Rezidivrisiko bei Patienten mit diesem Befallsmuster beschrieben wird (37,49). Nicht auszuschließen ist, dass sich ein aggressiverer Krankheitsverlauf mit postoperativen Komplikationen unabhängig von Befallsmuster oder Befallslokalisation darstellt und lediglich durch eine hohe Komplikations- und Rezidivrate gekennzeichnet ist. Dies macht jedoch eine Einschätzung des Krankheitsverlaufes mit entsprechend angepasster Therapie umso schwieriger, da mit Ausnahme postoperativer Komplikationen kein sicheres klinisch - anatomisches Korrelat vorliegt, das helfen könnte, Patienten mit schwereren Verläufen schon präoperativ zu erkennen. Es gilt diesen Sachverhalt in weiteren Studien nochmals zu beleuchten.

5.2.5. Vergleich univariater und multivariater Ergebnisse

Eine Erhöhung des Rezidivrisikos durch einen isolierten Dickdarmbefall konnte sowohl in univariaten als auch multivariaten Analysen bei primäroperierten Patienten gezeigt werden. Jedoch wiesen multivariate Analysen des Gesamtkollektives ein erniedrigtes Rezidivrisiko nach Dickdarmresektion auf. Fistel-Operationen hingegen waren in beiden Analyseverfahren mit einem erhöhten Rezidivrisiko behaftet. Wie schon beschrieben, könnte dieses Ergebnis am ehesten auf das unterschiedliche therapeutische Vorgehen bei Patienten mit Fisteln zurückzuführen sein. So wäre denkbar, dass die Resektion des fisteltragenden Dickdarmsegmentes gegenüber einer isolierten Fistelresektion mit Fistelübernähung ein effektiveres chirurgisches Therapieverfahren darstellt.

Im Sinne eines protektiven Einflusses konnten uni- und multivariate Analysen gleichermaßen ein gesenktes Rezidivrisiko nach Ileozökalresektion aufzeigen. Ein Erklärungsversuch hierfür könnte sein, dass ein isolierter Befall des ileozökalen Übergangs möglicherweise einen singulären Manifestationsort im Laufe des Lebens darstellt.

Im Gegensatz hierzu wiesen sowohl uni- als auch multivariate Analysen des Gesamt- und Primäroperierten-Kollektives einen deutlich signifikanten Einfluss der postoperativ erlittenen, revisionspflichtigen Komplikationen auf das Morbus Crohn-Rezidiv auf ($p < 0,01$). Wie bereits erwähnt, lassen die vorliegenden Ergebnisse einen gewissen Interpretationsspielraum

offen und es bedarf weiterer umfangreicher Studien, um postoperativen Komplikationen eine direkte Erhöhung des Rezidivrisikos zuzuschreiben (49,78).

5.2.6. Veränderungen innerhalb der Zeitfenster

Um veränderte Therapiestrategien und einen daraus resultierenden Wandel klinischer Resultate von Patienten mit Morbus Crohn im Klinikum Großhadern zu erfassen, wurden die Patienten je nach Zeitpunkt ihrer chirurgischen Maßnahme, zusätzlich zur Unterteilung in Primär- und Rezidivoperation, dem Beobachtungszeitraum von 1991 bis 1999 (Subgruppe 1) oder von 2000 bis 2008 (Subgruppe 2) zugeteilt. Diesbezüglich ergab die Literaturrecherche nur wenige zum Teil kontroverse Studien, die zwischen vergleichbaren Zeitperioden wandelnde Therapietendenzen und entsprechende Therapieresultate hinterfragten. Eine derartige Studie wurde an der Universitätsklinik Essen erhoben und beschreibt im Vergleich zweier Zeitfenster aus den 80`er und 90`er Jahren beispielsweise bezüglich der Inzidenz einen neuen kleineren Altersgipfel nach dem 60. Lebensjahr und einen Anstieg des mittleren Alters bei Erstdiagnose von 20 auf 30 Jahre. Des Weiteren wurde zwar keine signifikante Verschiebung von Krankheitssymptomen, aber ein vermehrter Befall von Colon sigmoideum und Rektum in den 90`er Jahren beobachtet (127). Eine andere Studie von Wolters et al. konnte in ihrer Literatur Recherche der letzten vier Jahrzehnte keinen Beweis für einen Wandel klinischer Resultate wie beispielsweise eine Zu- oder Abnahme operationspflichtiger Rezidive bei Morbus Crohn entdecken (136). Und ebenso fanden auch Bernell et al. keine Differenz in der klinischen Rezidivrate zweier zeitlicher Subgruppen (7). Dabei gelang es in dieser Arbeit, die einen Zeitraum von 1955-1974 und von 1975-1989 verglich, jeweils einen längeren Beobachtungszeitraum zu analysieren als in der vorliegenden Studie. Ferner untersuchte eine schwedische Studie von 2002, wie sich die Chirurgie bei Crohn-Colitis zwischen 1970 und 1997 entwickelte (4). Ein wesentliches Ergebnis dieser Arbeit war eine im Laufe der Zeit signifikant längere Zeitperiode zwischen Erstdiagnose und Primäroperation. Hintergrund könnte entsprechend der aktuellen Leitlinien für die Therapie bei Morbus Crohn, der konservative Therapieversuch vor einer chirurgischen Maßnahme sein. Demnach soll eine operative Intervention erst bei Vorhandensein von Komplikationen, Fisteln und therapierefraktären Verläufen erfolgen (60). Entgegengesetzt dazu verging in der vorliegenden Arbeit bei Patienten aus Subgruppe 1 (1991-1999) mit durchschnittlich 8,4 Jahren etwas mehr Zeit bis zur ersten Operation als in Subgruppe 2 (2000-2008) mit durchschnittlich 7,3 Jahren (ohne statistische Signifikanz). Allerdings konnte in Subgruppe 1

mit durchschnittlich 14,1 vs. 20,7 Monaten ein kürzerer Zeitraum zwischen Primäreingriff und erstem operationspflichtigen Rezidiv gefunden werden (ohne statistische Signifikanz). Diese offensichtlich verkürzte Remissionsdauer im älteren Beobachtungszeitraum kann mit multiplen Faktoren, besonders aber mit der postoperativen medikamentösen Remissionserhaltungstherapie, in Zusammenhang stehen und lässt sich mit den eigenen postoperativen Patientendaten nicht vollständig eruieren. In diesem Zusammenhang erscheint das Ergebnis einer Metaanalyse von Silverstein et al. interessant, die aufzeigen konnte, dass eine nichtchirurgisch induzierte Remission im Median 120 Tage versus 766 Tage nach postoperativ induzierter Remission anhält (120). Dies verdeutlicht nochmals den hohen Stellenwert der chirurgischen Therapie im Umgang mit Morbus Crohn. In jedem Fall entscheidend bleibt, den Zeitpunkt der chirurgischen Maßnahme rechtzeitig zu wählen, bevor Komplikationen wie Perforationen oder Sepsis zu einer Notfallsituation und damit schlechteren chirurgischen Ausgangssituation führen und das Operationsrisiko erhöhen könnten (24,27). In unserer Patientenkohorte wies Subgruppe 2 (2000-2008) mit 11,2 % vs. 24,7 % einen signifikant ($p=0,018$) niedrigeren Anteil an Notfall-Eingriffen gegenüber Subgruppe 1 (1991-1999) auf. Dies ist am ehesten auf eine optimierte konservative Therapie, exaktere bildgebende Diagnostik und auf eine bessere interdisziplinäre Zusammenarbeit zurückzuführen, die es ermöglicht Komplikationen wie Perforationen frühzeitig zu erkennen und rechtzeitig zu therapieren. Entsprechend lässt sich die oben beschriebene kürzere Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Primäreingriff in Subgruppe 2 (7,3 vs. 8,4 Jahre) möglicherweise als Versuch der Vermeidung einer prolongierten, erfolglosen konservativen Therapie interpretieren.

Zusätzlich ließen sich im Zuge eines gewissen Strategiewandels in der chirurgischen Therapie des Morbus Crohn auch im Klinikum Großhadern signifikante Unterschiede bezüglich der Operationsmethoden beobachten. Angestoßen wurde dieser Wandel sicherlich auch durch die randomisierte Studie von Fazio et. al 1996, die keine Beeinflussung der Rezidivrate durch das Ausmaß der Resektion feststellen konnte und extensive Resektionen bis in mikroskopisch gesundes Gewebe als unnötig ansah (25). Dieser Paradigmenwandel zeigte sich beim ersten operativen Eingriff unseres Patientenkollektives im Klinikum Großhadern in einer deutlich höheren Anzahl an durchgeführten laparoskopischen Ileozökalresektionen, einer niedrigeren Rate an Anus praeter-Anlagen sowie in wesentlich häufiger durchgeführten Fadeneinlagen bei Fistelpatienten in Subgruppe 2 (2000-2008) gegenüber Subgruppe 1 (1991-1999). Dabei ist der starke Rückgang der Anus praeter-

Anlagen im vorliegenden Patientengut am ehesten in einer restriktiveren chirurgischen Haltung bei schwerem perianalem Fistelbefall zu deuten. Während in Subgruppe 1 dadurch häufiger eine direkte Ausschaltung des distalen Darmschenkels angestrebt wurde, konnten in Subgruppe 2 vermehrt Drainagen durch Fadeneinlagen beobachtet werden. Ein weiterer Anstoßpunkt zum Rückgang von Anus praeter-Anlagen waren möglicherweise gehäufte Berichte von deutlich höheren Komplikationsraten bei Patienten mit Ileostoma-Anlagen gegenüber Patienten mit intestinalen Anastomosen (44). Des Weiteren kamen, bezogen auf operative Verfahren, speziell bei Rezidiveingriffen, Fistelresektionen in Subgruppe 1 noch deutlich häufiger zur Anwendung als in Subgruppe 2. Dieser Richtungswechsel wird auch von anderen Autoren beschrieben. So fanden Andersson et. al in einem Beobachtungszeitraum von 28 Jahren in ihrem Patientenkollektiv einen signifikanten Rückgang von Anus praeter- Anlagen sowie den Ersatz der totalen Kolektomie durch segmentale Resektionen und Welsch et al. konnten einen signifikanten Rückgang der Resektionslänge innerhalb zweier Zeitperioden von jeweils 5 Jahren feststellen (4,135). Allerdings bleibt zu berücksichtigen, dass gerade bei Patienten mit diffuser und distaler Colitis die totale Proktokolektomie gegenüber segmentalen Resektionen möglicherweise bevorzugt werden sollte, da dadurch Rezidiv- und Medikationsraten signifikant gesenkt werden könnten (29).

Ebenso wie in der chirurgischen Morbus Crohn-Therapie, konnten eigene Analysen auch innerhalb der medikamentösen Therapie eine Richtungsänderung erkennen. So wurde in Subgruppe 2 sowohl Azathioprin als auch 5-Aminosalicylsäure signifikant häufiger zur Therapie herangezogen als in Subgruppe 1. TNF- α -Antikörper kamen wie schon beschrieben nur in Subgruppe 2 zum Einsatz. Azathioprin erlangt seit 1990 immer mehr Bedeutung in der Remissionsinduktion bei Morbus Crohn und weist gute Ergebnisse in der Remissionserhaltung auf (13,60,91,107), so dass es im Klinikum Großhadern vermehrt eingesetzt wurde. Allerdings darf man bei dieser Langzeittherapie die möglichen Nebenwirkungen und damit unter Umständen limitierte Therapiemöglichkeiten nicht unterschätzen (61).

Nicht nur veränderte chirurgische und medikamentöse Therapiestrategien und signifikant weniger Notfall-Operationen in Subgruppe 2, sondern auch andere zeittrendabhängige Faktoren könnten einen gewissen Einfluss auf die jeweiligen Therapieergebnisse der beiden Zeitfenster gehabt haben. So hat sich beispielsweise das Genussmittelverhalten von jungen

Frauen rapide verändert, aber auch Nahrungsmitteltrends (51,102,103) und andere gesellschaftliche Hintergründe mit beispielsweise Einfluss auf den Body mass Index (BMI) unterliegen einem ständigen Wandel und haben somit Einfluss auf Therapieergebnisse (35,136). So stellte ein aktueller Artikel von Ende 2008, der Daten aus Deutschland zur Prävalenz der COPD innerhalb der „BOLD-Studie“ erfasst hat, fest, dass unter jüngeren Studienteilnehmern der Anteil an rauchenden Frauen viel höher war, als in älteren Generationen. Durch diese Änderung der Rauchgewohnheiten besonders in der weiblichen Bevölkerung wird eine erhöhte Morbidität und Mortalität infolge COPD erwartet (35). Unsere Analysen zeigten eine Zunahme von 5 % Rauchern in Subgruppe 2 gegenüber Subgruppe 1. Insgesamt stellt dies zwar nur eine geringe Noxenzunahme durch Nikotingenuss in Subgruppe 2 dar. Indem für Nikotin jedoch im Gegensatz zu vielen anderen untersuchten Faktoren viele Hinweise für eine Risikoerhöhung eines Crohn-Rezidives vorliegen, ist eine Mitbeeinflussung auf klinische Therapieresultate nicht ausgeschlossen (7,15,50,64,98).

Ein ebenfalls wichtiger Aspekt in der Beurteilung des Therapieerfolges stellt nicht nur für den Patienten, sondern auch bezüglich anfallender Kosten für das Gesundheitssystem, die Hospitationsdauer dar. Unsere Analyse zeigt mit 19,3 vs. 15,5 Tagen eine Senkung der Krankenhausaufenthaltsdauer im aktuelleren Zeitfenster (2000-2008) gegenüber dem weiter zurückliegenden Zeitfenster (1991-1999) (ohne statistische Signifikanz). Eine nahe liegende Erklärung hierfür, stellen beispielsweise die im Klinikum Großhadern signifikant häufiger durchgeführten laparoskopischen Verfahren im aktuelleren Zeitfenster dar. Bei der Literaturrecherche stößt man auf sämtliche Studien, die nach einem laparoskopisch eingesetzten Verfahren signifikant erniedrigte Hospitalisierungsraten beobachten. Nicht uninteressant für das deutsche Gesundheitssystem sind dabei entsprechend den Ergebnissen einer aktuellen Studie mögliche Kostensenkungen von bis zu \$3000 bei Patienten, die sich einem laparoskopischen Verfahren unterziehen (142).

Entgegen der Arbeitshypothese, die von einer Senkung der postoperativen Komplikationsrate im Laufe der Zeit ausging, zeigten sich bei unserer Datenauswertung weder signifikant gesenkte postoperative Komplikationsraten noch eine Senkung der Zahl an Revisionseingriffen. Zwischen den beiden Zeitfenstern ließ sich ein vermeintlicher Wandel in der Art der Revisionen feststellen. Während in Subgruppe 1 (1991-1999) häufiger Anastomosenresektionen und Abszessspaltungen durchgeführt wurden, kamen in Subgruppe

2 vermehrt Revisionen wegen Wundheilungsstörungen und Peritonitiden vor. Allerdings ist hierbei nicht von einem realen Wandel auszugehen als vielmehr von einer veränderten Begrifflichkeit, da alle genannten Komplikationen sicherlich eine gegenseitige Bedingung zeigen und schwierig voneinander zu differenzieren sind.

Ein deutlich ausgeprägter negativer Einfluss postoperativer Komplikationen auf die Rezidivrate nach Primäroperation zeigte sich in beiden Subgruppen, wobei Patienten der Subgruppe 2 ein längeres rezidivfreies Überleben nach postoperativen Komplikationen zeigten als Subgruppe 1. Diese Tatsache scheint in veränderten Operationsverfahren aber auch in der postoperativen Medikation begründet zu sein.

Entsprechend der Arbeitshypothese, die von einer Senkung der Rezidivrate und einer Verlängerung der Zeit bis zum Crohn-Rezidiv ausging, zeigte sich in Subgruppe 2 mit 15,7 % vs. 27,6 % eine niedrigere Rezidivrate und wie schon beschrieben eine längere Zeitdauer bis zum Rezidiv nach Primäroperation, allerdings ohne statistische Signifikanz. Außerdem ergab die Auswertung des Brieffragebogens in Subgruppe 2 einen stärkeren Rückgang operationspflichtiger Rezidive als konservativ beherrschbarer Rezidive gegenüber Subgruppe 1. Bezogen auf alle bei uns durchgeführten Rezidiv-Revisionen, fielen 60,9 % auf Subgruppe 1 und nur 39,1 % auf Subgruppe 2. Auch die Anzahl der Revisionen pro Patient waren in Subgruppe 1 höher als in Subgruppe 2.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, darzulegen, inwieweit sich klinische Therapieresultate, wie kurz- und mittelfristige postoperative Komplikationen und die Rezidivhäufigkeit durch veränderte Therapiemodalitäten im Klinikum Großhadern bei chirurgisch versorgten Patienten mit Morbus Crohn im Laufe der Zeit verändert haben. Hierfür gelang es, Patienten des Zeitfensters 2000 bis August 2008, einem gematchten Patientenkollektiv des Zeitfensters 1991 bis 1999 gegenüberzustellen. Gewählt wurden diese gleichlangen Zeitintervalle, um Einflüsse der Änderung von medikamentösen Strategien Ende der 90`er Jahre mit zu berücksichtigen. So wurde als Neuerung nicht nur der Einsatz von Anti-TNF- α -Antikörpern, sondern auch vorzugsweise die Therapie mit Azathioprin vor 5-Aminosalicylsäure zur Remissionserhaltung etabliert.

Des weiteren sollten sämtliche potentielle Faktoren hinsichtlich ihrer Beeinflussung der Rezidivrate analysiert werden.

Unsere Arbeitshypothese ging von einer Verbesserung der Therapieresultate im aktuelleren Zeitfenster sowie generell von einer Zunahme der Rezidivrate nach postoperativen operationspflichtigen Komplikationen aus.

Konkrete Ergebnisse der Datenanalyse waren im aktuelleren Zeitfenster vermehrte laparoskopische Ileozökalresektionen ($p=0,002$), weniger Anus praeter Anlagen ($p=0,01$) und ein zurückhaltenderer Einsatz resektiver Verfahren bei Fisteln ($p=0,003$ bei Rezidiveingriffen) zugunsten von Fistelspaltungen und vor allem Fadeneinlagen ($p=0,004$). Des weiteren konnte ein Anstieg der präoperativen Azathioprin- ($p<0,001$) und 5-Aminosalicylsäure-Einnahme ($p<0,001$) verzeichnet werden, während Anti-TNF- α -Antikörper ausschließlich im aktuelleren Zeitfenster, aber auch dort aufgrund der erst kurzen Therapiezulassung, eher zurückhaltend zum Einsatz kamen. Es gilt den Einfluss dieses jüngst verwendeten Medikamentes in weiteren Studien mit diesbezüglich umfangreicherer Datenlage zu analysieren.

Die aufgeführten Ergebnisse deuten auf einen gewissen Paradigmenwandel in der chirurgischen Therapie des Morbus Crohn auch im Klinikum Großhadern hin. Im Zuge dieser Veränderungen konnte im Vergleich zwischen beiden Zeitfenstern im aktuelleren Intervall (2000-2008) ein Rücklauf an Notfall-Eingriffen ($p<0,05$) und eine Reduktion der stationären Aufenthaltsdauer verzeichnet werden. Während die Komplikationsrate unverändert blieb, zeigte die kumulative Rezidivrate im aktuelleren Zeitfenster eine rückläufige Tendenz. Zwei Drittel der durchgeführten Rezidiv-Revisionen kamen aus Subgruppe 1 (1991-1999), nur ein

Drittel aus Subgruppe 2 (2000-2008). Außerdem war in Subgruppe 2 im Vergleich zu Subgruppe 1 eine verlängerte Zeitspanne bis zum ersten Rezidiv zu verzeichnen.

Es gelang, diverse Einflussfaktoren auf die Rezidivrate zu detektieren. So zeigte die Rezidivrate nicht nur deutliche Unterschiede je nach intestinaler Lokalisation und Befallsmuster, sondern auch hinsichtlich der operativen Maßnahmen. Patienten mit reinem Dickdarmbefall hatten zwar in uni- und multivariaten Analysen signifikant ($p < 0,05$ und $p = 0,05$) höhere Rezidivraten als andere Patienten, allerdings zeigten Patienten mit kombiniertem Dick- und Dünndarmbefall die höchste Rate an Komplikationen. Neben isoliertem Dickdarmbefall stellten auch Fisteloperationen in beiden Analyseverfahren ein erhöhtes Rezidivrisiko dar, während Dickdarmresektionen in multivariaten Analysen des Gesamtkollektives das Rezidivrisiko verringerten ($p = 0,05$).

Patienten mit Ileozökalresektion wiesen gegenüber Patienten mit anderen Eingriffen deutlich niedrigere Rezidivraten auf (uni- und multivariate Analysen: $p < 0,001$), und profitierten zusätzlich von einem laparoskopischen Vorgehen.

Entsprechend der Arbeitshypothese hatten postoperative Komplikationen in beiden Analyseverfahren sowohl beim Gesamt- als auch beim Primäroperierten-Kollektiv eine signifikante Erhöhung der kumulativen Rezidivrate zur Folge (univariat: $p < 0,001$, multivariat: $p < 0,01$ und $p = 0,001$). Dabei erwiesen sich postoperative Komplikationen nicht als sicherer Indikator eines generell erhöhten Rezidivrisikos bei Patienten. Vielmehr schienen sie einen unabhängigen Risikofaktor für ein Crohn-Rezidiv darzustellen.

Schlussfolgernd ist festzustellen, dass sich sowohl in der chirurgischen als auch in der konservativen Therapie des Morbus Crohn veränderte Strategien etabliert haben. Allerdings bedarf es weiterer, auf die konservative Therapie fokussierte Studien, um insbesondere die Effektivität neu zugelassener Medikamente in größerem Umfang zu beurteilen. Im eigenen Patientenkollektiv hatte sich die Komplikationsrate im Vergleich der beiden Zeitintervalle gar nicht und die Rezidivrate nicht signifikant geändert. Jedoch konnte durch die Summierung diverser Therapie-Änderungen eine signifikante Senkung der Notfall-Eingriffe bewirkt werden. Anhand der Ergebnisse gilt weiter zu analysieren, ob Patienten mit Fistelbefall möglicherweise von einem radikaleren chirurgischen Vorgehen mit Resektion des fisteltragenden Dickdarmsegmentes gegenüber isolierter Fistelresektion und -Übernähung profitieren.

Da eine Beeinflussung der Rezidivrate durch postoperative Komplikationen nicht nur im eigenen Patientenkollektiv als entscheidendes Ergebnis dieser Arbeit zu beobachten war und als direkter Risikofaktor für ein Rezidiv nicht auszuschließen ist, gilt es, diese so weit wie

möglich, zu vermeiden. Neben einer optimalen konservativen Therapie erscheint eine rechtzeitige chirurgische Intervention vor Entstehung von präoperativen Komplikationen und Notfallsituationen ein wichtiger Ansatz zu sein. Unter diesen Umständen sind zudem weniger traumatisierende operative Maßnahmen einsetzbar, die neben sämtlichen bekannten Vorteilen nicht zuletzt auch Behandlungsdauer und Kosten senken könnten.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR.: Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):320-327.
- 2 Allgayer H, Holtmeier W, Dietrich CF.: Morbus Crohn und Malignomrisiko: Häufigkeit, klinische Charakteristika und mögliche Präventionsstrategien. *Med Klin*. 2007 May;102(9):727-733
- 3 Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Pocard M, Vicaut E, Valleur P.: Risk factors for intraabdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn`s disease: a multivariate analysis in 161 consecutive Patients. *Dis Colon Rectum*. 2007 Mar;50(3):331-336
- 4 Andersson P, Olaison G, Bodemar G, Nystrom PO, Sjobahl R.: Surgery for Crohn colitis over a twenty-eight-year period: fewer stomas and the replacement of total colectomy by segmental resection. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Jan;37(1):68-73
- 5 Avidan B, Sakhini E, Lahat A, Lang A, Koler M, Znora O, Bar Meir S, Chowers Y.: Risk factors regarding the need for a second operation in patients with Crohn`s disease *Digestion*. 2005 Nov;72(4):248-253
- 6 Bartels M, Nagel E, Pichlmayr R.: Morphologische Frühveränderungen beim Morbus Crohn als weiterer Beleg für die Indikation zu sparsamen Resektionen. *Chirurg*. 1998 May;69(5):546-551
- 7 Bernell O, Lapidus A, Hellers G.: Risk Factors for Surgery and Postoperative Recurrence in Crohn`s Disease. *Ann Surg*. 2000 Jan;231(1):38-45
- 8 Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A.: Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001 Feb;91(4):854-62
- 9 Borley NR, McC. Mortensen NJ, Chaudry MA, Mohammed S, Clarke T, Jewell DP.: Evidence for separate disease phenotypes in intestinal Crohn`s disease. *British J Surg*. 2002 Feb;89(2):201-205
- 10 Borley NR, Mortensen NJ, Chaudry MA, Mohammed S, Warren BF, George BD, Clark T, Jewell DP, Kettlewell MG.: Recurrence after abdominal surgery for Crohn's disease: relationship to disease site and surgical procedure. *Dis Colon Rectum*. 2002 Mar; 45(3):377-383
- 11 Buhr HJ, Kroesen AJ, Herfarth C.: Surgical therapy of recurrent Crohn disease. *Chirurg*. 1995 Aug; 66(8):764-773
- 12 Buhr HJ, Kroesen AJ, Stange EF.: Leitlinien der DGVS: Chirurgie – Fisteln. *Z Gastroenterol*. 2003 Jan;41(1):43-49

- 13 Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R.: A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1995 Nov;37(5):674-678
- 14 Chardavoigne R, Flint GW, Pollack S, Wise L.: Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1986 Aug; 29(8): 495-502
- 15 Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP.: Effects of Cigarette Smoking on the Long-term Course of Crohn's Disease. *Gastroenterol*. 1996 Feb;110(2):424-431
- 16 Crohn BB, Ginzberg L, Oppenheimer GD: Regional ileitis: a pathological and clinical entity: *J Am Med Assoc*. 1932;99:1323-1329
- 17 Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A.: Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005 Dec;11(46):7227-7236
- 18 Deeba S, Aziz O, Sains PS, Darzi A.: Fistula-in-ano: advances in treatment. *Am J Surg*. 2008 Jul;196(1):95-99
- 19 Ekbohm A, Daszak P, Kraaz W, Wakefield AJ.: Crohn's disease after in-utero measles virus Exposure. *Lancet*. 1996 Aug;348(8):515-517
- 20 Etienney I, Bouhnik Y, Gendre JP, Lemann M, Cosnes J, Matuchansky C, Beaugerie L, Modigliani R, Rambaud JC.: Crohn's disease over 20 years after diagnosis in a referral Population. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004 Dec;28(12):1233-1239
- 21 Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997 May;40(5):619-622
- 22 Farkas S, Bero T, Kersak J, Vezsenyi K.: Life-threatening gastrointestinal bleeding in Crohn Disease. *Orv Hetil*. 1998 Sep;139(38):2261-2262
- 23 Farmer RG, Hawk GA, Turnbull RB Jr.: Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterol*. 1975 Apr;68(4):627-635
- 24 Fasth S, Hellberg R, Hulthen L, Magnusson O.: Early complications after surgical treatment for Crohn's disease with particular reference to factors affecting their development. *Acta Chir Scand*. 1980 Jul;146(7):519-526
- 25 Fazio VW, Marchetti F, Church M, Goldblum JR, Lavery C, Hull TL, Milsom JW, Strong SA, Oakley JR, Secic M.: Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 1996 Oct;224(4):563-571;discussion 571-573

- 26 Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al.: Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995 Feb;332(5):292-297
- 27 Fernandez-Blanco Hernaiz J I , Monturiol Jalon J M.: When is it too early or too late for surgery in Crohn`s disease? *Rev Esp Enferm Dig.* 2008 Jan;100(1):35-44.
- 28 Feuerbach S, Scholmerich J.: Chronic inflammatory intestinal diseases: Crohn's disease and ulcerative colitis. 2. The imaging procedure in ulcerative colitis and the therapy of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Radiologe.* 2000 Apr;40(4):415-428
- 29 Fichera A, McCormack R, Rubin MA, Hurst RD, Michelassi F.: Long-term outcome of surgically treated Crohn`s colitis: a prospective study. *Dis Colon Rectum.* 2005 May; 48(5):963-969
- 30 Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G.: Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J.* 1980 Aug;281(6237):411-414
- 31 Freeman HJ.: Application of the Vienna Classification for Crohn`s disease to a single clinician database of 877 patients. *Can J Gastroenterol.* 2001 Feb;15(2):89-93
- 32 Freeman HJ.: Crohn`s disease initially diagnosed after age 60 years. *Age Ageing.* 2007 Sep;36(5):587-589
- 33 Fürst H, Schildberg FW.: Surgical treatment of inflammatory bowel diseases. *Radiologe.* 1998 Jan;38(1):8-14.
- 34 Gasche C.: Complications of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterol.* 2000 Jan;47(31):49-56
- 35 Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS, Hohlfeld JM, Welte T.: The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008 Dec;133(50):2609-2614
- 36 Glasser AL, Darfeuille-Michaud A.: Abnormalities in the handling of intracellular bacteria in Crohn`s disease: a link between infectious etiology and host genetic susceptibility. *Arch Immunol Ther Exp.* 2008 Jul;56(7):237-244
- 37 Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann TM, Janowitz HD, Aufses AH Jr.: Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut.* 1988 May;29(5):588-592.
- 38 Gusella JF, Podolsky DK.: Inflammatory Bowel Disease: Is it in the Genes? *Gastroenterol.* 1998 Nov;115(5):1286-1289

- 39 Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G.: Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterol.* 2003 Jun;124(7):1767-1773
- 40 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al.: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002 May;359(9317):1541-1549
- 41 Hart AL, Stagg AJ, Kamm MA.: Use of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Feb;36(2):111-119
- 42 Hawkins C (1983): Historical Review, 1-7. In: Allen RN, Keighley MRB, Alexander-Williams J, Hawkins C. *Inflammatory Bowel Disease.* Churchill-Livingstone, New York
- 43 Heimann TM, Greenstein AJ, Lewis B, Kaufman D, Heimann DM, Aufses AH Jr.: Comparison of primary and reoperative surgery in patients with Crohn`s disease. *Ann Surg.* 1998 Apr;227(4):492-495
- 44 Heimann TM, Greenstein AJ, Mechanic L, Aufses AH Jr.: Early Complications Following Surgical Treatment for Crohn`s Disease. *Ann Surg.* 1985 Apr;201(4): 494-498
- 45 Heitland W.: Chirurgische Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Was muss der Internist wissen? *Internist.* 2002 Nov;43(11):1412-1418
- 46 Herfarth C, Ewe K.: Surgical treatment of Crohn's disease. *Chirurg.* 1977 Sep;48(9):569-576
- 47 Hildebrandt U, Ecker KW, Feifel G.: Minimal-invasive Chirurgie und Morbus Crohn *Chirurg.* 1998 Sep;69(9):915-921
- 48 Hisamatsu T, Inoue N, Yajima T, Izumiya M, Ichikawa H, Hibi T.: Psychological aspects of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2007 Jan;42(17):34-40
- 49 Holzheimer RG, Molloy RG, Wittmann DH.: Postoperative complications predict recurrence of Crohn`s disease. *Eur J Surg.* 1995 Feb;161(2):129-135
- 50 Hugot JP, Zouali H, Lesage S, Thomas G.: Etiology of the inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis.* 1999 Mar;14(1):2-9
- 51 Hunter JO.: Nutritional factors in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Mar;10(3):235-237
- 52 Isbister WH.: Colorectal operative experience in general surgical training. *Int J Colorectal Dis.* 1999 Feb;14(1):69-72
- 53 Jess T, Loftus EV, Velayos FS, et al.: Risk factors for colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: a nested case-control study from Copenhagen County,

- Denmark, and Olmsted County, Minnesota. *Am J Gastroenterol.* 2007 Apr;102(4):829-836
- 54 Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V.: Mortality and Causes of Death in Crohn's Disease: Follow-up of a Population-Based Cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterol.* 2002 Jun;122(7):1808-1814
- 55 Johnson EK, Gaw JU, Armstrong DN.: Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2006 Mar;49(3): 371-376
- 56 Karlinger K, Gyorke T, Makö E, Mester A, Tarjan Z.: The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol.* 2000 Sep;35(3):154-167
- 57 Keane J, Gershon S, Wise RP et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001 Oct;345(15):1098-1104
- 58 Kirsner JB.: Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol.* 2001 Apr;7(2):175-184
- 59 Lee ECG, Papaioannou N.: Recurrence following surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol.* 1980 May;9(2):419-438
- 60 Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechsel Krankheiten im Konsens mit der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. *Z Gastroenterol* 2003;41:19-68
- 61 Lemann M.: Review article: can post-operative recurrence in Crohn's disease be prevented? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Oct;24(3):22-28
- 62 Lennard-Jones JE, Stalder GA.: Prognosis after resection of chronic regional enteritis *Gut.* 1967 Aug;8(4):332-336
- 63 Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE.: Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg.* 2006 Jul;76(7):579-585
- 64 Lissner D, Reinisch W, Papay P, Ho E, Gratzner C, Dejaco C, Novacek G, Vogelsang H, Miehsler W.: Passive Smoking During Childhood Increases the Risk for Intestinal Surgery in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterol.* 2008 Apr;134(4):A 351
- 65 Lochs H et al.: Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology.* 2000 Feb;118(2): 264-273
- 66 Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wentz B, Zeitz M, Vogelsang H, Sommer H, Fleig WE, Bauer P, Schirrmeyer J, Malchow H.: Comparison of enteral nutrition and drug treatment in Active Crohn's disease. Results of the European Cooperative Crohn's

- Disease Study. *Gastroenterol.* 1991 Oct;101(4):881-888
- 67 Lock MR, Farner RG, Fazio VW, Jagelmann DG, Lavery IC, Weakley FL.: Recurrence and reoperation for Crohn`s disease. The role of disease location in prognosis. *New Engl J Med.* 1981 Jun;304(26):1586-1588
- 68 Loftus EV Jr, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O`Fallon WM, Melton LJ 3rd.: Long-term fracture risk in patients with Crohn`s disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterol.* 2002 Aug;123(2):468-475
- 69 Loftus EV Jr, Sandborn WJ.: Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: influences of referral bias and therapy. *Gastroenterol.* 2001 Nov;121(5):1239-1242
- 70 Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi F, Belaiche J.: Behaviour of Crohn`s disease according to the Vienna classification: Changing pattern over the course of the disease. *Gut.* 2001 Dec;49(6):777-782
- 71 Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, Aboul Nasr El Yafi F, Colombel JF, Belaiche J.: Early development of structuring or penetrating pattern in Crohn`s disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut.* 2003 Apr;52(4):552-557
- 72 Macowiec F, Jehle EC, Starlinger M.: Clinical course of perianal fistulas in Crohn`s disease. *Gut.* 1995 Nov;37(5):696-701
- 73 Mayberry JF.: Recent epidemiology of ulcerative colitis and Crohn`s disease: *Int J Colorectal Dis.* 1989 Mar;4(3):59-66
- 74 McLeod RS et al.: Risk and significance of endoscopic/radiological evidence of recurrent Crohn's disease. *Gastroenterol.* 1997 Dec;113(6):1823-1827
- 75 Melissa AL Farrant, Justin C Mason, Newton ACS Wong, Robert J Longman: Takayasu`s arteriitis following Crohn`s disease in a Young woman: Any evidence for a common pathogenesis? *World J Gastroenterol.* 2008 Jul 7;14(25):4087-4090
- 76 Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquiero S, Diaz-Rubio M.: Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn`s disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc).* 2005 Sep;125(8):297-300
- 77 Michelassi F, Balestracci T, Chappell R, Block GE.: Primary and recurrent Crohn`s disease. *Ann Surg.* 1991 Sep;214(3):230-238;discussion 238-240
- 78 Mirow L, Hauenschild L, Hildebrand P, Kleemann M, Keller R, Franke C, Roblick UJ, Bruch HP, Kujath P: Das postoperative Rezidiv des M. Crohn- Ursachen und Risiken *Zentralbl Chir.* 2008 Apr;133(2):182-187

- 79 Monsen V, Bernen O, Johansson G, Hellers G: Prevalence of inflammatory bowel disease amongst relatives of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1991 Mar;26(3):302-306
- 80 Moorthy K, Shaul T, Foley RJ.: Factors that predict conversion in patients undergoing laparoscopic surgery for Crohn's disease. *Am J Surg.* 2004 Jan;187(1):47-51
- 81 Munoz-Juarez M, Yamamoto T, Wolff BG, Keighley MR.: Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2001 Jan;44(1):20-26
- 82 Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Bitoun A, Panis Y, Valleur P, Matuchansky C, Rambaud JC.: Validity of the Colonoscopy in the Assessment of Severity of Colonic Crohn's Disease Attacks: Confrontation with the anatomical findings of colectomy specimens. *Gastroenterol.* 1998 Apr;114(1):A 1048
- 83 Negaard A, Paulsen V, Sandvik L, Berstad AE, Borthne A, Try K, Lygren I, Storaas T, Klow NE.: A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MR enteroclysis. *Eur Radiol.* 2007 Sep;17(9):2294-2301
- 84 Nguyen GC et al.: Inflammatory Bowel Disease Characteristics Among African Americans, Hispanics, and Non-Hispanic Whites: Characterization of a Large North American Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2006 May;101(5):1012-1023
- 85 Nordgren SR, Fasth SB, Oresland TO, Hulten LA: Long-term follow-up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional Status. *Scand J Gastroenterol.* 1994 Dec;29(12):1122-1128
- 86 Obialo Ci, Clayman RV, Matts JP, Fitch LL, Buchwald H, Gillis M, Hruska KA.: Pathogenesis of nephrolithiasis post-partial ileal bypass surgery: Case-control study. The Posch Group. *Kidney Int.* 1991 Jun;39(6):1249-1254
- 87 Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO.: Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol.* 2000 Oct;35(10):1075-1081
- 88 Ozuner G, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Strong SA.: Reoperative rates for Crohn's disease following strictureplasty. Long- term analysis. *Dis Colon Rectum.* 1996 Nov;39(11):1199-1203
- 89 Panis Y, Poupard B, Nemeth J, Lavergne A, Hautefeuille P, Valleur P.: Ileal pouch/anal anastomosis for Crohn's disease. *Lancet.* 1996 Mar;347(9005):854-857
- 90 Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L.: Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Nov;14(11):1419-1428

- 91 Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR.: Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn`s disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995 Jul;123(2):132-142
- 92 Person B.: Laparoscopic surgery for inflammatory bowel diseases. *Minerva Chir.* 2008 Apr;63(2):151-160
- 93 Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR, Lin HC.: Identification of a prodromal period in Crohn`s disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2000 Dec;95(12):3458-3462
- 94 Podolsky DK.: Medical Progress: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002 Aug;347(6):417-429
- 95 Poggioli G, Laureti S, Selleri S, Brignola C, Grazi GL, Stocchi L, Marra C, Magalotti C, Grigioni WF, Cavallari A.: Factors affecting recurrence in crohn`s disease: Results of a prospective audit. *Int J Colorectal Dis.* 1996 Nov;11(6):294-298
- 96 Post S, Betzler M, von Ditfurth B, Schürmann G, Küppers P, Herfarth C.: Risks of Intestinal Anastomoses in Crohn`s Disease. *Ann Surg.* 1991 Jan;213(1):37-42
- 97 Post S, Herfarth C, Böhm E, Timmermanns G, Schuhmacher H, Schürmann G, Golling M.: The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on the risk for relaparotomy for recurrent Crohn`s disease. *Ann Surg.* 1996 Mar;223(3):253-260
- 98 Renda MC, Orlando A, Civitavecchia G, Criscuoli V, Maggio A, Mocchiario F, Rossi F, Scimeca D, Modesto I, Oliva L, Cottone M.: The role of CARD15 mutations and smoking in the course of Crohn`s disease in a Mediterranean area. *Am J Gastroenterol.* 2008 Mar;103(3):649-655
- 99 Rentsch M, Angele M, Beham A, Löhe F, Jauch KW.: Index-Systeme bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und deren Bedeutung für die Chirurgie. *Viszeralchirurgie.* 2007;42:340-345
- 100 Rentsch M, Beham A, Schlitt HJ, Jauch KW.: Crohn`s Disease Activity Index and Vienna Classification – Is It Worthwhile to Calculate before Surgery? *Dig Surg.* 2006 Aug;23(4):241-249
- 101 Repiso A, Alcantara M, Munoz-Rosas C, Rodriguez-Merlo R, Perez-Grueso MJ, Carrobles JM, Martinez-Potenciano JI.: Extraintestinal manifestations of Crohn`s disease: prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006 Jul;98(7):510-517
- 102 Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO.: A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *Eur J Clin Nutr.* 1998 Apr;52(4):229-238
- 103 Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, Stockbrügger RW.: „Modern life“ in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a

- case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Mar;10(3):243-249
- 104 Russell RK, Wilson DC, Satsangi J.: Unravelling the complex genetics of inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child.* 2004 Jul;89(7):598-603
- 105 Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M.: Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterol.* 1990 Oct;99(4):956-963
- 106 Rutgeerts P.: Review article: recurrence of Crohn's disease after surgery – the need for treatment of new lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Oct;24(3):29-32
- 107 Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C.: Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000545
- 108 Sands BE, et al.: Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment Strategie. *Am J Gastroenterol.* 2003 Dec;98(12):2712-2718
- 109 Scarpa M, Angriman I, Barollo M, Polese L, Ruffolo C, Bertin M, D'Amico DF.: Role of stapled and hand-sewn anastomoses in recurrence of Crohn's disease. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jul-Aug;51(58):1053-1057
- 110 Schmiegel W, Pox C, Kroesen A.: Karzinomprophylaxe. *Z Gastroenterol.* 2004 Sep;42(9):1014-1018
- 111 Schneider MU, Laudage G, Guggenmoos-Holzman I, Riemann JF.: Metronidazol in der Behandlung des Morbus Crohn. *Dtsch Med Wochenschr* 1985;110:1724-1730
- 112 Schreiber S, Campieri M, Colombel JF et al.: Use of anti-tumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. European guidelines for 2001-2003. *Int J Colorectal Dis.* 2001 Feb;16(1):1-11; discussion 12-13
- 113 Schürmann G, Bode M.: Morbus Crohn Chirurgie. *Chirurg.* 2002 Nov;73(11):1138-1150
- 114 Schürmann G, Krieglstein C, Herfarth C.: Chirurgisches Vorgehen bei M. Crohn. *Dtsch Med Wochenschr.* 1996 Nov;121(45):1403-1406
- 115 Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ.: The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterol.* 2002 Apr;122(4):875-880
- 116 Scott NA, Nair A, Hughes LE.: Anovaginal and rectovaginal fistula in patients with Crohn's Disease. *Br J Surg.* 1992 Dec;79(12):1379-1380

- 117 Shanahan F.: Crohn`s disease. *Lancet*. 2002 Jan;359(9300):62-69
- 118 Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manelius JJ, Lehtola JKI.: A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995 Jul;37(1):71-76
- 119 Silverberg MS et al.: Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working Party of the 2005 Montreal Worl of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sept; 19 Suppl A:5-36
- 120 Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, et al.: Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology*. 1999 Jul;117(1):49-57
- 121 Stack WA, Mann SD, Roy AJ, Heath P, Sopwith M, Freeman J, et al.: Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet*. 1997 Feb;349(9051):521-524
- 122 Stocchi L, Milsom JW, Fazio VW.: Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. *Surgery*. 2008 Oct;144(4):622-627
- 123 Thirlby RC, Sobrino MA, Randall JB.: The long-term benefit of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Arch Surg*. 2001 May;136(5):521-527
- 124 Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ.: Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMI*. 1996 Jan;312(1):95-96
- 125 Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ.: Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet*. 1995 Apr;345(8957):1071-1074
- 126 Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, Vatn M, Persson T, Pettersson E.: A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn`s disease. International Budesoni-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Aug;339(6):370-374
- 127 Timmer A, Breuer-Katschinsky B, Goebell H.: Time trends in the incidence and disease location of Crohn´s disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban poulation in Germany. *Inflamm Bowel Dis* 1999 May;5(2):79-84
- 128 Tromm A, May D, Almus E, Voigt E, Greving I, Schwegler U, Griga T .: Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol*. 2001 Feb;39(2):137-144
- 129 Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B.: Ulcerative colitis and Crohn`s disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of

- heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988 Jul;29(7):990-996
- 130 Umschaden HW, Szolar D, Gasser J, Umschaden M, Haselbach H.: Small-bowel disease: Comparison of MR enteroclysis images with conventional enteroclysis and surgical findings. *Radiology*. 2000 Jun;215(3):717-725
- 131 Valette PJ, Rioux M, Pilleul F, Saurin JC, Fouque P, Henry L.: Ultrasonography of chronic Inflammatory bowel disease. *Eur Radiol*. 2001 Oct;11(10):1859-1866
- 132 Von Herbay A.: Histopathologic diagnosis of chronic inflammatory intestinal diseases. Historical review and current survey. *Pathologe*. 1999 Sep;20(5):276-287
- 133 Von Herbay A, Schmid RM, Adler G.: Kolorektale Karzinome beim M. Crohn. *Dtsch Med Wschr*. 1999 Aug;124(31-32):940-944
- 134 Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezaand RA.: Gender-related differences in the clinical course of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1541-1546
- 135 Welsch T, Hinz U, Löffler T, Muth G, Herfarth C, Schmidt J, Kienle P.: Early re-laparotomy for post-operative complications is a significant risk factor for recurrence after ileocaecal resection for Crohn`s disease. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Sep;22(9):1043-1049
- 136 Wolters FL, Russel MGVM, Stockbrügger RW.: Systematic review: has disease outcome in Crohn`s disease changed during the last four decades? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Sep;20(5):483-496
- 137 Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T, Ueki T, Nakabayashi S, Yao T, Futami K, Arima S, Ono H.: The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn`s Disease. *J Gastroenterol*. 2004 May;39(5):441-448
- 138 Yamamoto T, Keighley MR.: Factors Affecting the Incidence of Postoperative Septic Complications and Recurrence after Strictureplasty for jejunoileal Crohn`s Disease. *Am J Sur*. 1999 Sep;178(3):240-245
- 139 Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR.: Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn`s disease. *Dis Colon Rectum*. 2000 Aug;43(8):1141-1145
- 140 Yamamoto T: Factors affecting recurrence after surgery for Crohn`s disease. *World J Gastroenterol*. 2005 Jul;11(26):3971-3979
- 141 Yantiss RK, Odze RD.: Diagnostik difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology*. 2006 Jan;48(2):116-132

- 142 Young-Fadok TM, HallLong K, McConnell EJ, Gomez RG, Cabanela RL.: Advantages of laparoscopic resection for ileocolic Crohn's disease. Improved outcomes and reduced costs. *Surg Endosc.* 2001 May;15(5):450-454

8. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über derzeit verfügbare Index-Systeme bei Morbus Crohn	6
Tabelle 2: Überblick über erhobene Daten	19
Tabelle 3: Rezidivanteil pro Subgruppe entsprechend Angaben Brieffragebogen	38
Tabelle 4: Überblick über Morbus Crohn-Rezidive innerhalb zeitlicher Subgruppen ($p < 0,001$)	39
Tabelle 5: Test auf Gleichheit: Rezidivrate mit/ohne Komplikationen nach zeitlichen Subgruppen	51
Tabelle 6: Einflussvariablen, die das Rezidivrisiko erhöht haben. Exp (B) reflektiert die Änderung (n-fach) bei Vorhandensein des Variablenmerkmals	53
Abbildung 1: Modell zur Pathogenese der CED (modifiziert nach Podolsky DK)	2
Abbildung 2: Überblick Patientengut und Studiendesign	17
Abbildung 3: Eingabemaske für allgemeine Anamnese	18
Abbildung 4: Altersverteilung des Gesamtkollektives bei Erstdiagnose	21
Abbildung 5: Altersverteilung bei erster Operation im Klinikum Großhadern	22
Abbildung 6: Lebensalter bei Primäreingriff in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf	22
Abbildung 7: Geschlechtsverteilung bei Re-Operationen	24
Abbildung 8: Verteilung der 7 häufigsten Operationsindikationen im Gesamtkollektiv (n=182)	26
Abbildung 9: Signifikante Unterschiede der Operationsindikationen zwischen Patienten mit Primär- und Rezidivoperation	27
Abbildung 10: Verteilung der 7 häufigsten Operationsverfahren im Gesamtkollektiv (n=182)	28
Abbildung 11: Ileozökalresektionen im Zeitwandel	29
Abbildung 12: Chirurgische Therapie von Fisteln im Zeitwandel	29

Abbildung 13: Anzahl der Patienten mit Notfall-Eingriffen im Zeitvergleich	30
Abbildung 14: Postoperative Komplikationen nach Primär- bzw. Rezidiveingriff	31
Abbildung 15: Präoperativer Medikamenteneinsatz (in Anzahl Patienten) n=182	32
Abbildung 16: Body Mass Index nach Geschlecht (vereinfachter Normalbereich markiert:19-25)	34
Abbildung 17: Überblick über Aufteilung der Re-Operationen	36
Abbildung 18: Operationsverfahren bei revisionsbedürftigen postoperativen Komplikationen (n=72)	37
Abbildung 19: Rezidivbedingte Revisionen pro Patient und Subgruppe	40
Abbildung 20: Zeitdauer (in Monaten) bis zum 1. Rezidiv in Subgruppe 1 und 2	41
Abbildung 21: Kumulative Rezidivrate für das erste Rezidiv nach Primäreingriff	41
Abbildung 22: Kumulative Rezidivrate für das erste Rezidiv nach Primäreingriff	42
Abbildung 23: Operationsverfahren bei revisionspflichtigen Rezidiven	43
Abbildung 24: Hospitationsdauer im Zeitwandel	44
Abbildung 25: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von der Befallslokalisation	45
Abbildung 26: Kumulative Rezidivrate in Anhängigkeit von der Befallslokalisation (Einteilung nach `Vienna-Klassifikation`)	46
Abbildung 27: Kumulative Rezidivrate in Abhängigkeit von Ileozökalfall	47
Abbildung 28: Kumulative Rezidivrate in Abhängigkeit von der Art des Fistelbefalls	48
Abbildung 29: Kumulative Rezidivrate nach Ileozökalsektion	49
Abbildung 30: Kumulative Rezidivraten je nach chirurgischer Intervention bei Fisteln	49
Abbildung 31: Kumulative Rezidivrate in Abhängigkeit von präoperativ eingesetzter Medikation	50
Abbildung 32: Rezidivfreies Überleben nach Primäreingriff mit/ohne postoperative Komplikationen	51
Abbildung 33: Rezidivfreies Überleben nach postoperativen Komplikationen	52

9. Lebenslauf

Name	Beatrice Kikinday (geb. Retzlaw)
Geburtsdatum/ort	21.08.1978 in Chemnitz
Wohnort	Unterbiberger Strasse 58, 81737 München
Schulischer Werdegang	Grundschule, Chemnitz, 1985-1989 Eleonoren-Gymnasium, Worms, 1989-1991 Gymnasium, Neuenbürg, 1991-1993 Käthe-Kollwitz-Gymnasium, München, 1993-1998 Allgemeine Hochschulreife Juni 1998
Berufsausbildung	Ausbildung zur Kinderkrankenschwester im Klinikum des Dritten Ordens, 1998-2001
Universitärer Werdegang	Studium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München, 10/2001 - 11/2007
1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung	09/2003
2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung	11/2007
Beruflicher Werdegang	Assistenzärztin der Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde am Klinikum München Pasing unter Leitung von Chefarzt Dr. med. Chucholowski seit 12/07

Stand: Juni 2009

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. K.-W. Jauch und PD Dr. M. Rentsch danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. M. Rentsch für die bemerkenswerte Geduld und Ausdauer sowie die außerordentlich wertvolle Unterstützung im Rahmen der Erstellung der Promotion, die er mir, trotz seiner beruflichen Belastung, immer entgegenbrachte.

Von Herzen möchte ich mich bei meinem lieben Ehemann Alexander bedanken, der mir wie immer unterstützend und geduldig zur Seite stand, und mit vielen wertvollen Hinweisen und motivierenden Worten maßgeblich zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen hat.

Abschließend möchte ich noch meinen lieben Eltern danken, die mir beide im Leben stets große Vorbilder waren und sind. Sie haben es mir überhaupt erst ermöglicht, das Studium der Medizin zu absolvieren, um eine Promotion anstreben zu können.

