

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Jens Werner

**Risikofaktoren für postoperative Komplikationen
nach Ileozökalresektionen bei Morbus Crohn**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sophie Zehl

aus

München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Michael Kasperek

Mitberichterstatter: PD Florian Beigel
PD Fabian Schnitzler

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Tobias Schiergens

Dekan: Prof. Dr. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01. Februar 2018



	3
1.EINLEITUNG	5
1.1 Definition des Morbus Crohn	5
1.2 Epidemiologie	6
1.3 Ätiologie und Pathogenese	7
1.3.1 Genetik	7
1.3.2 Immunologische Aspekte	8
1.3.3 Umweltfaktoren	8
1.4 Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf der Erkrankung	10
1.4.1 Klinische Symptomatik und Verlauf	10
1.4.2 Krankheitsspezifische Komplikationen	11
1.5 Lokalisation, Extraintestinale Manifestationen	13
1.5.1 Lokalisation	13
1.5.2 Extraintestinale Manifestationen	13
1.5.3 Pathologische Morphologie und Histologie	14
1.6 Klassifikationen	16
1.6.1 CDAI	16
1.6.2 Harvey-Bradshaw-Index	17
1.6.3 Wiener Klassifikation	17
1.6.4 Montreal Klassifikation	18
1.7 Diagnostik	19
1.8 Konservative Therapie	21
1.9 Chirurgische Therapiemöglichkeiten	23
1.9.1 Perianale Fisteln und Abszesse	23
1.9.2 Stenosen	24
1.9.3 Notfallindikationen	25
1.10 Postoperative Komplikationen und Rezidive	27
2. MATERIAL UND METHODEN	29
2.1 Patientenkollektiv	29
2.2 Methodik	31
2.3 Untersuchungsparameter	32
2.4 Statistik	34
	3

2.5 Fragestellung	36
3. ERGEBNISSE	37
3.1 Vergleich laparoskopisch und offen operierter Patienten	37
3.1.1 Vergleich demographischer, prä-, peri- und postoperativer Parameter	37
3.1.2 Vergleich der postoperativen Komplikationen	43
3.2 Matched-Pairs-Vergleich laparoskopische vs. offene Ileozökalresektionen	46
3.2.1 Vergleich möglicher Einflussfaktoren	46
3.2.2 Vergleich der postoperativen Komplikationen	47
3.3 Univariate Analysen	50
3.3.1 Vergleich der Patienten ohne postoperative Major Komplikationen zu Patienten mit Major Komplikationen	51
3.4 Multivariate Analysen	54
3.4.1 Regressionsanalyse	54
4. DISKUSSION	56
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	57
4.1.1 Vergleich offen und laparoskopisch operierter Patienten	58
4.1.2 Vergleich postoperativer Komplikationen zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten	61
4.1.3 Uni- und Multivariate Analyse: Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Major Komplikationen im Gesamtkollektiv	63
4.2 Methodendiskussion	68
4.3 Zusammenfassung	70
5. LITERATURVERZEICHNIS	71
6. VERZEICHNIS ÜBER TABELLEN UND ABBILDUNGEN	90
7. DANKSAGUNG	91
8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	92

1.Einleitung

1.1 Definition des Morbus Crohn

Der Morbus Crohn zählt neben der Colitis ulcerosa zu den wichtigsten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Er ist charakterisiert durch eine chronisch rezidivierende Entzündung, die prinzipiell den gesamten Gastrointestinaltrakt vom Mund bis zum Analkanal befallen kann [1, 2]. Der klinische Verlauf und das Befallsmuster, sowie das Ausmaß des extraintestinalen Befalls sind individuell sehr unterschiedlich.

Beschrieben wurde das Krankheitsbild erstmals 1932 von dem amerikanischen Arzt Dr. Burrill B. Crohn und seinen beiden Kollegen Leon Ginzburg und Gordon D. Oppenheimer, die am Mount Sinai Hospital in New York tätig waren. Die erste Publikation zu der später nach Crohn benannten Erkrankung erschien im Mai 1932, unter dem Titel: „Regional ileitis. A pathologic and clinical entity“ [3]. Der Chirurg Dr. A. A. Berg, welcher alle 14 Patienten aus Crohns Publikation operierte, lehnte es ab als Co-Autor genannt zu werden. Seine Philosophie war es nur namentlich erwähnt zu werden wenn er selbst einen beträchtlichen Anteil eines Artikels geschrieben habe [4]. Alle Patienten die Crohn et al in deren Publikation beschrieben, waren an einer Entzündung erkrankt, die sich auf das terminale Ileum (Ileitis regionalis) beschränkte [5]. Dr. Crohn äußerte aber bereits während der Präsentation seiner Publikation, auf der Versammlung der Amerikanischen Medizinischen Gesellschaft in New Orleans, seinen Verdacht, dass die Entzündung nicht auf das terminale Ileum beschränkt sein muss und lehnte daher den Begriff „ terminale Ileitis“ ab [4]. 1960 veröffentlichten Lockhardt-Mummary und Morson eine Publikation, die zweifelsfrei belegt, dass es auch einen Morbus Crohn des Dickdarms gibt [6]. Gesellschaftlich bekannt wurde die Erkrankung 1956, als der amerikanische Präsident Eisenhower aufgrund eines Morbus Crohn operiert wurde [4].

1.2 Epidemiologie

In Deutschland liegt die Prävalenz des Morbus Crohn bei etwa 150-200 pro 100 000 Einwohner, mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 5-10 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner [2]. In Europa findet sich ein deutliches Nord-Süd-Gefälle, allerdings scheint es innerhalb der letzten Jahre auch in den südlichen Ländern zu einer Zunahme der Neuerkrankungen gekommen zu sein [7]. Global gesehen tritt die Erkrankung bei Europäern und Nordamerikanern häufiger auf, als bei der Bevölkerung Asiens und Südafrikas [8]. Das Erstmanifestationsalter liegt typischerweise zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr, die Erkrankung kann aber grundsätzlich bis ins hohe Alter auftreten. Betrachtet man die Geschlechterverteilung, so sind Frauen etwas häufiger betroffen als Männer [1].

Die aktuelle Datenlage zur Mortalität bei Patienten mit Morbus Crohn lässt keine eindeutige Aussage zu [9-13]. Allerdings sind Morbus Crohn Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger vom Auftreten von Dünndarmkarzinomen, Infektionen, Lebererkrankungen, Atemwegserkrankungen, septischen Erkrankungsbildern sowie anderen, nicht chronischen Erkrankungen des Verdauungstraktes betroffen [11]. Ein sicherer Einfluss der Erkrankung auf Langzeitüberleben und Mortalität konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Auch wenn die genaue Ätiologie und Pathogenese des Morbus Crohn immer noch weitgehend ungeklärt ist, existieren inzwischen verschiedene Theorien über die Entstehung der Erkrankung [14].

Es wird vermutet, dass sowohl genetische, immunologische als auch Umweltfaktoren in einem komplexen Zusammenspiel Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung haben [12]. In den folgenden Abschnitten werden diese drei Aspekte näher betrachtet.

1.3.1 Genetik

Die Theorie, dass verschiedene genetische Faktoren Einfluss auf die Pathogenese des Morbus Crohn haben, ist durch eine Vielzahl von epidemiologischen Studien immer wieder erhärtet worden.

So ist das Risiko, an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu erkranken, innerhalb von Familien mit positiver Anamnese für Morbus Crohn um den Faktor 15-24 höher als bei der Normalbevölkerung [15, 16].

In Studien zur Zwillingsforschung konnte festgestellt werden, dass die Konkordanzraten für Morbus Crohn bei monozygoten Zwillingen deutlich höher ist (36-57%) als bei dizygoten Zwillingen (3-7%) [15, 17, 18]. Eine positive Familienanamnese und eine damit genetische Vorbelastung ist somit ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten der Erkrankung [19].

2001 konnte erstmals ein Gen identifiziert werden, welches mit der Prädisposition und auch dem Krankheitsverlauf von Morbus Crohn in Zusammenhang gebracht wurde. Es handelt sich um ein Protein, nämlich einen sogenannten Pattern-Recognition-Rezeptor, genannt NOD2. Diese auch als Caspase Protein 15 (CARD15) bezeichnete Domäne, liegt auf Chromosom 16 [20, 21]. Diese Domäne ist mit einer hohen Suszeptibilität für das Auftreten der Erkrankung in Verbindung gebracht worden [20, 22]. So konnte festgestellt werden, dass die Erkrankung von Patienten die homozygot für die Frameshiftmutation 1007fs der Domäne NOD2 sind, häufig mit einem frühen Krankheitsbeginn und einer sehr aggressiven Form des Morbus Crohn assoziiert ist [23]. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die 1007fs Variante des NOD2 Gens als wichtiger Prädiktor für eine im Verlauf nötige chirurgische Therapie gilt. Darüber hinaus ist das Vorhandensein der Genmutation mit einem gehäuften Auftreten eines

stenosierenden Verlaufs assoziiert. Auch scheint diese, das bevorzugte Auftreten der Erkrankung im Ileum zu begünstigen [24-26].

1.3.2 Immunologische Aspekte

Die Effektivität der immunsuppressiven medikamentösen Therapie bei Morbus Crohn Patienten lässt die Annahme zu, dass in der Pathogenese der Erkrankung eine gestörte Immunantwort eine wichtige Rolle spielt [27].

Normalerweise findet sich in der intestinalen Mukosa ein Zustand der kontrollierten Entzündung [28]. Verschiedene Studien legen nahe, dass es bei Patienten mit Morbus Crohn zu einer fehlgeleiteten Immunantwort kommt, welche bei genetischer Anfälligkeit, durch die bakteriell reich besiedelte Darmflora aktiviert wird. Zusätzlich scheint auch die Produktion körpereigener Defensine, Peptide welche normalerweise antimikrobiell auf Darmbakterien wirken, vermindert zu sein. Die überschießende Immunantwort und die Verminderung der körpereigenen Abwehrpeptide, bringen die kontrollierten Entzündungsreaktionen aus dem Gleichgewicht und führen somit zu einer chronischen intestinalen Entzündung [29, 30]. Kontrovers diskutiert wird, ob eine Infektion mit dem Masern-Virus oder mit *Mycobacterium paratuberculosis* in Form eines „Triggers“, Einfluss auf die ausgelöste Immunantwort hat [31, 32]. Sicher ist, dass bei der mukosalen Entzündungsreaktion vermehrt proinflammatorische Zytokine und Proteasen freigesetzt werden, welche zu Gewebsdestruktion und Ulzerationen der betroffenen Schleimhautareale führen [1].

1.3.3 Umweltfaktoren

Die Tatsache, dass Morbus Crohn vor allem in den westlichen Industrienationen auftritt und die Inzidenz in Ländern mit bisher geringerer Prävalenz mit zunehmender Industrialisierung zunimmt legt nahe, dass Umwelteinflüsse zur Entwicklung der Erkrankung beitragen können [33-35]. Als einzig sicher belegter Faktor für eine erhöhte Prädisposition für Morbus Crohn gilt der Nikotinkonsum [36, 37]. Der Zigarettenkonsum beeinflusst auch den Verlauf der Erkrankung. So haben Patienten die rauchen ein höheres Risiko für die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Pharmakotherapie [38, 39] sowie für eine operative Resektion während des Krankheitsverlaufes [40]. Auch ist die Rezidivrate, nach einem Eingriff, bei Patienten mit Nikotinkonsum gegenüber Patienten ohne Nikotinkonsum höher [41-43]. Darüber hinaus wird ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Kontrazeptiva und einem erhöhten Risiko an Morbus Crohn zu erkranken postuliert [44]. Auch eine

stattgehabte Appendektomie wird mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert [45, 46]. Die aktuelle Datenlage spricht gegen einen kausalen Zusammenhang zwischen einem hohen Hygienestandard und dem Erkrankungsrisiko [45]. Diskutiert wird auch der Einfluss der Ernährung, insbesondere der vermehrte Genuss von raffiniertem Zucker, Omega-6-Fettsäuren, Fleisch und eine verminderte Ballaststoffaufnahme, welche mit einem erhöhten Risiko für die Erkrankung einhergehen sollen [47, 48]. Allerdings ist auch hier, nach aktueller Studienlage, kein eindeutiger pathogenetischer Zusammenhang ersichtlich [47, 49]. Morbus Crohn wurde immer wieder auch als eine psychosomatische Erkrankung angesehen [1]. Einen sicheren Hinweis auf psychischen Stress als primären Auslöser der Erkrankung gibt es nicht. Stressvolle oder belastende Lebensereignisse als Auslöser eines akuten „Schubes“ werden kontrovers diskutiert [50, 51].

1.4 Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf der Erkrankung

1.4.1 Klinische Symptomatik und Verlauf

Das klinische Bild der Erstmanifestation des Morbus Crohn kann sich sehr unterschiedlich präsentieren. Je nach Befallsmuster weisen die Patienten verschiedene Symptome auf. Typisch sind Abdominalschmerzen oft lokalisiert im Unterbauch, Diarrhoe mit Blut -oder Schleim Beimengungen, sowie Gewichtsverlust. Weniger häufig treten Mangelernährung, Fieber oder massive perianale Blutungen auf [1, 2, 6, 52]. In einigen Fällen manifestiert sich die Erkrankung auch primär als rein perianales Geschehen mit perianalen Fisteln und Abszessen.

Die Symptome des Morbus Crohn können je nach Verlauf und Art des Entzündungsprozesses wechseln und sind stark abhängig von der Lokalisation [53]. Aber auch extraintestinale Manifestationen (siehe unten) können sich als Erstsymptome darstellen.

Abdominalschmerzen	80-90%
Diarrhoe	90%
Gewichtsverlust, Kachexie/Malnutrition mit Mangelzuständen	60-75%
Fieber	30-70%
Subileus	20-37%
Perianale Fisteln und periproktische Abszesse	16%
Perianale Blutungen, Anämie, Blässe	1-2%

Tabelle 1: Häufigkeit der Leitsymptome des Morbus Crohn [52]

Morbus Crohn beginnt oft schleichend und stellt eine chronisch rezidivierende Erkrankung dar, wobei Schubphasen intermittierend von Ruhephasen unterbrochen werden [53].

Ein akuter Schub ist primär durch die klinische Symptomatik gekennzeichnet und kann verschiedene Schweregrade annehmen.

Persistieren die Symptome trotz Therapie für mehr als 6 Monate spricht man von einem chronisch aktiven Verlauf.

Von einem steroidabhängigen Verlauf wird gesprochen, wenn die Remission nur durch eine Dauergabe von Steroiden erreicht wird. Dies ist bei 30-40% der Patienten der Fall.

Bei 20% der Patienten findet sich ein steroidrefraktärer Verlauf, bei welchem die klinische Symptomatik auch durch anhaltende Steroidgabe nicht zu durchbrechen ist [1, 2, 5].

1.4.2 Krankheitsspezifische Komplikationen

Neben den extraintestinalen Komplikationen, auf welche im Kapitel 1.5 näher eingegangen wird, treten beim Morbus Crohn häufig intestinalen Komplikationen auf. Eine typische Komplikation der Erkrankung stellt die Ausbildung von Fisteln dar. Ungefähr bei einem Drittel der Patienten wird im Verlauf der Erkrankung eine solche Fistel festgestellt welche meist einer operativen Sanierung bedarf.[54]

Durch das Vordringen der Schleimhautulzerationen in tiefere Wandschichten, im Sinne der für den Morbus Crohn typischen transmuralen Entzündung, kann es zur Fistelausbildung zwischen zwei Darmabschnitten oder in benachbarte Organe kommen. Ebenso kann eine Fistel der Ausgangspunkt einer Abszedierung sein. So können sich enteroenteritische Fisteln (50%), enterokutane Fisteln (40%) und enterovesikale Fisteln (10%) bilden. Enterovaginale Fisteln treten weniger häufig auf [52, 53].

Besonders häufig kommen Fisteln im perianalen Bereich vor (17-43%). Patienten die unter einem Befall des Kolons leiden weisen hier eine höhere Inzidenz auf, bei einem rektalen Befall steigt die Inzidenz für eine perianale Fistel auf bis zu 100% [55-58]. Die durch die Fistel begünstigte Abszessbildung kann bei schweren Verläufen bis zu einem septischen Krankheitsbild führen. Komplexe Fistelbildungen und Verläufe sind daher eine Indikation zur operativen Versorgung [1].

Durch den Entzündungsprozess können Darmschlingen miteinander verkleben und somit einen Konglomerattumor ausbilden. Ein solcher Konglomerattumor oder eine Stenose können zu Subileus- oder Ileuszuständen führen, welche bei 20-30% der Patienten im Verlauf auftreten [1, 5, 52].

Bei Zustand nach einer Ileozökalresektion oder einem ausgedehnten Befall des Ileums kann es durch die eingeschränkte Resorption zu einem so genannten Gallensäureverlustsyndrom kommen. Das Gallensäureverlustsyndrom geht mit einem erhöhten Risiko für Gallensteinbildung, Steatorrhoe und Malnutrition einher. Folge der Malnutrition und der durch die eingeschränkte Darmtätigkeit behinderten Resorption sind Mangelzustände von Vitamin B12, Calcium und Eisen. Diese können den Verlauf

durch das Auftreten von Anämie, Osteoporose oder Polyneuropathien komplizieren [1, 52, 59].

Zu den Komplikationen bei Morbus Crohn zählt auch das erhöhte Risiko während des Krankheitsverlaufes ein Malignom auszubilden.

So ist das Risiko an einem kolorektalen- oder Dünndarm Karzinom zu erkranken bei Morbus Crohn Patienten gegen über der Normalbevölkerung erhöht [52, 60]. Faktoren welche die Malignomentwicklung begünstigen sind, ein Krankheitsbeginn in jungen Jahren, eine lange Krankheitsdauer, sowie ein ausgedehnter Kolonbefall [1, 61, 62].

1.5 Lokalisation, Extraintestinale Manifestationen

1.5.1 Lokalisation

Grundsätzlich kann der Morbus Crohn jeden Abschnitt des Gastrointestinaltrakts von der Mundhöhle bis zum After befallen. Die häufigste Lokalisation ist jedoch das distale Ileum mit Übergang zum Zökum und Kolon ascendens. Die zweithäufigste Lokalisation ist das Kolon (30%) gefolgt vom Rektum (ca. 20%). Seltener betroffen sind das proximale Ileum und Jejunum sowie der obere Gastrointestinaltrakt (Ösophagus und Magen) (ca.5%) [63].

In 45% der Fälle ist das terminale Ileum einziger Manifestationsort, ein isolierter Kolonbefall kommt bei 30% der Patienten vor. Ein kombinierter Befall von Kolon und terminalem Ileum kommt bei 60% der Patienten vor. Ein isolierter Rektumbefall ist selten (2-3%) [5]. Der isolierter Kolonbefall wird vor allem bei Patienten beobachtet, welche in höherem Alter an Morbus Crohn erkranken, bei jüngeren Patienten findet man diesen Befall kaum [64].

Im Verlauf der Erkrankung leidet etwa die Hälfte aller Patienten unter einem perianalen Befall mit Fisteln und Abszessen [1].

1.5.2 Extraintestinale Manifestationen

Der Morbus Crohn ist auch mit entzündlichen Prozessen außerhalb des Gastrointestinaltraktes assoziiert, welche durchaus die Erstmanifestation der Erkrankung darstellen können [55].

Bei ca. 60-80% der Patienten mit Morbus Crohn finden sich solche extraintestinalen Manifestationen. Wichtig ist es diese von Sekundärerkrankungen oder gar Folgeerkrankungen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung abzugrenzen [65]. Der Pathomechanismus dieser entzündlichen Prozesse ist ebenso unzureichend geklärt wie jene der Grunderkrankung. Ein Erklärungsansatz sind gestörte immunologische Phänomene [66].

In ca. 39% der Fälle tritt eine Gelenkbeteiligung auf [67], dabei sind 5-20% der Patienten von einer peripheren Arthritis betroffen. Diese differenziert man in zwei Typen: Typ 1 ist eine Arthritis die überwiegend die großen Gelenke betrifft und oft mit der Aktivität des Morbus Crohn assoziiert ist. Bei Typ 2 handelt es um eine Polyarthritis, die hauptsächlich die kleinen Gelenke betrifft, der Verlauf scheint hier nicht von der

Krankheitsaktivität beeinflusst zu sein. Eine ankylosierende Spondylitis findet sich bei 3-6% der Patienten mit Gelenkbeteiligung. In 43% findet man zumindest radiologisch einen Nachweis für das Vorliegen einer Sacroiliitis, welche jedoch auch asymptomatisch verlaufen kann [68].

Eine Hautbeteiligung findet man mit einer Häufigkeit von 12% [67]. Die zwei Hautmanifestationen sind das Erythema nodosum und die Pyoderma gangrenosum, wobei Erythema nodosum die häufigere der beiden ist [69].

Bei beiden Hautbeteiligungen wird eine höhere Inzidenz beobachtet, wenn ein Kolonbefall durch den Morbus Crohn vorliegt [70].

Das Auge ist mit einer Häufigkeit von 9% [67] seltener betroffen, allerdings kann die Manifestation verschiedenste Formen annehmen. Neben der Konjunktivitis kann auch eine Iridozyklitis, Episkleritis oder Uveitis auftreten. Die Entzündung des Auges ist in den meisten Fällen mit einem Erkrankungsschub assoziiert [71].

Ebenfalls mit einer Häufigkeit von ca. 9% [67] findet man eine hepatobiliäre Beteiligung. Hier ist eine genaue Trennung zwischen extraintestinaler Manifestation und Folge- oder Begleiterkrankung nicht immer möglich. Am häufigsten nachzuweisen sind Fettleber und Pericholangitis. Am klinisch bedeutungsvollsten ist jedoch die primär sklerosierende Cholangitis. Sie verläuft unabhängig von der Krankheitsaktivität des Morbus Crohn. Erhöhte Leberwerte können bei ca. 40% der Patienten festgestellt werden [67, 72].

1.5.3 Pathologische Morphologie und Histologie

Charakteristisch für den Morbus Crohn ist das segmentale Ausbreitungsmuster mit transmuraalem Befall der gesamten Darmwand was zur Fistelbildung führen kann. Dies ist für den Morbus Crohn charakteristisch und grenzt ihn von der Colitis ulcerosa ab, bei der sich die Entzündung auf die Mukosa beschränkt [53, 73]. Die Entzündungsreaktion ist chronisch und betrifft auch das Mesenterium, benachbarte Lymphknoten oder Organe.[2]

Im frühen Stadium werden aphthoide Ulzerationen und eine Verdickung der Darmwand als relativ unspezifische Veränderungen beobachtet.

Im späteren Verlauf entsteht durch longitudinal und transversal verlaufende tiefe Ulcera das sogenannte „Pflastersteinrelief“. Da die Entzündung meist fokal unterschiedlich ausgeprägt ist, finden sich zwischen den befallenen Segmenten immer wieder

unauffällige Schleimhautabschnitte, so dass die Läsionen auch als „skipped lesions“ bezeichnet werden.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung nimmt die Dicke der Darmwand zu und es kann durch die fibrotische Einengung des Lumens zur Stenosierung kommen [74].

Das histologische Bild ist gekennzeichnet durch ein dichtes entzündliches Infiltrat, welches Lymphozyten und Plasmazellen, sowie eosinophile Granulozyten enthält.

Dieser Befund findet sich in allen Wandschichten [52]. Nicht krankheitsspezifisch, aber dennoch in 40-60% nachweisbar, sind epitheloidzellige Granulome [5].

1.6 Klassifikationen

Der Aktivitätsgrad des Morbus Crohn wird in erster Linie durch die klinischen Symptome bestimmt. Aufgrund des komplexen Erscheinungsbildes haben sich verschiedene Indizes etabliert. Im Folgenden sind die vier wichtigsten Index-Systeme zur klinischen Evaluation erläutert.

1.6.1 CDAI

Der „Crohns disease activity index“ (CDAI) wurde 1976 von W.A. Berst und Kollegen entwickelt [75]. Der Index umfasst klinische und subjektive Parameter und wird verwendet um die Krankheitsaktivität zu quantifizieren. Er besteht aus acht Parametern wobei jeder Parameter einen Wichtungsfaktor erhält.

Klinische oder laborchemische Parameter	Wichtungsfaktor
Anzahl der weichen Stühle der letzten 7 Tage	x 2
Bauchschmerzen (Grad 1-3) als Summe der letzten 7 Tage (Grad 1= milde Beschwerden; Grad 2= mittelstarke Beschwerden; Grad 3= starke Beschwerden)	x 5
Allgemeinbefinden (Grad1-4; 1=gut 4=unerträglich) als Summe der letzten 7 Tage	x 7
Anwesenheit anderer, M. Crohn assoziierter Symptome *	x 20
Symptomatische Durchfallbehandlung	x 30
Resistenz im Abdomen (0=nein, 2=fraglich, 5=sicher)	x 10
Hämatokrit	x 6
Prozentuale Abweichung vom Standardgewicht	x 1

Tabelle 2: CDAI-Index[75]

* Arthritis, Uveitis (Iritis), Hautbeteiligung (Erythema nodosum, Aphthosa), Analfissur(-fistel, Abszess), andere Fistel, Temperatur >37,8 Grad; je ein Punkt wird addiert

Bei einem Aktivitätsindex von < 150 Punkten spricht man von einer Remission, ab 220 Punkten spricht man von einem akuten Schub. Liegt der Wert bei > 450 Punkten wird von einem schweren Schub gesprochen [75].

Auch wenn der CDAI als Goldstandard betrachtet wird, wird über die allgemeine Gültigkeit diskutiert. Kritikpunkte sind, dass der Index nicht auf alle Patientengruppen

gleichermaßen anwendbar ist und psychosoziale, sowie endoskopische Faktoren außer Acht lässt [76].

1.6.2 Harvey-Bradshaw-Index

1980 wurde der Harvey-Bradshaw-Index als eine vereinfachte Version des CDAI entwickelt [77]. Bei diesem Index werden nur klinische Parameter gewertet. Die Parameter abdominelle Schmerzen, Resistenzen im Abdomen und die Anzahl der weichen Stühle beziehen sich hier nur auf den jeweils vorausgegangenen Tag. Es wird die Summe der Symptome ohne Wichtungsfaktor berechnet. Im Harvey-Bradshaw-Index gilt ein Wert <5 als Remission. Werte 5-7 erhalten die Bezeichnung eines milden Schubs, 8-16 die eines moderaten Schubs und Werte >16 werden als schwerer Schub gewertet [77].

1.6.3 Wiener Klassifikation

1998 wurde von einem Expertengremium auf dem Gastroenterologie Kongress in Wien die „Vienna Classification of Crohns Disease“ verabschiedet [78]. Ziel war es Patientengruppen nach objektivierbaren Kriterien einteilen zu können. Die Wiener Klassifikation teilt die Patienten nach drei Kategorien ein: Alter, Lokalisation des am stärksten ausgeprägten Befalles und Verhalten der Erkrankung [78].

Kategorie A (Alter zum Zeitpunkt der Diagnose)	
A1	Unter 40 Jahre
A2	Über 40 Jahre
Kategorie L (Lokalisation)	
L1	Ileal
L2	Kolon
L3	Ileokolisch
L4	oberer GI-Trakt
Kategorie B (Verhalten der Erkrankung)	
B1	nicht strikturierend, nicht penetrierend
B2	strikturierend
B3	intern penetrierend

Tabelle 3: Index Wiener Klassifikation [78]

1.6.4 Montreal Klassifikation

2003 bildete sich eine Arbeitsgruppe, welche das Ziel hatte die Wiener Klassifikation im Hinblick auf die neuen Erkenntnisse über die Erkrankung zu überarbeiten. Als Ergebnis wurde 2005 auf dem „World Congress of Gastroenterology“ die Montreal Klassifikation vorgestellt [79].

Die drei Hauptkriterien wurden beibehalten, aber modifiziert:

- Alter zum Zeitpunkt der Diagnose: A1 unter 16 Jahre
 A2 zwischen 17-40 Jahren
 A3 über 40 Jahre
- Lokalisation: L4 = isolierter Befall des oberen GI-Traktes, welcher zu L1-L3 hinzugefügt werden kann, sollte gleichzeitig eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes bestehen
- Entzündliches Verhalten: p = perianal penetrierend, kann bei gleichzeitig bestehender perianaler Beteiligung B1-B3 hinzugefügt werden [78].

Beide Klassifikationen, sowohl die Wiener- als auch die Montreal Klassifikation werden in Hinblick auf die mögliche klinische Phänotypisierung und Subgruppenbildung kritisiert. Auch wenn die Montreal Klassifikation einige Veränderungen in der Subgruppenbildung auf dem Hintergrund neuer Erkenntnisse über die Erkrankung berücksichtigt [80], bleibt einer der Hauptkritikpunkte, dass das „Verhalten“ der Erkrankung sich nicht als Klassifikationskriterium eignet, da sich dieses im Verlauf oft erheblich ändern kann. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass auf die den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren wie zum Beispiel auf das Rauchen nicht eingegangen wird [80, 81].

In unserer Arbeit wurde die Morbus Crohn Erkrankung des Patientenkollektives gemäß der Montreal Klassifikation eingeteilt.

1.7 Diagnostik

Die Diagnose Morbus Crohn wird durch die Zusammenschau aus Anamnese, klinischem Erscheinungsbild, sonographischen, endoskopischen, laborchemischen, radiologischen und histologischen Befunden gestellt. Die Kombination dieser Untersuchungen ist variabel. Ein Goldstandard bezüglich der Diagnosestellung der Erkrankung existiert nicht [82]. Besonders das Stellen der Erstdiagnose kann schwierig sein und ist unter Umständen erst im weiteren Krankheitsverlauf möglich. Der Umfang der Diagnostik passt sich im Regelfall den klinischen Symptomen im Verlaufe der Erkrankung an [1]. Der körperliche Untersuchungsbefund zeigt häufig Druckschmerzhaftigkeit und/oder einen palpablen Tumor im Unterbauch. Die digital-rektale Untersuchung kann Hinweise auf eine rektale Beteiligung geben.

In der Labordiagnostik dient die Blutuntersuchung zur Einschätzung und zur Verlaufskontrolle der Entzündungsaktivität (vor allem Leukozyten, CRP und BSG). Auch Zeichen der Malassimilation, wie eine Eisenmangelanämie oder ein Vitamin B12-Mangel, können durch Laboruntersuchungen festgestellt werden. Ebenfalls zur Labordiagnostik gehört eine Stuhluntersuchung, um eine Infektion als Ursache für gastrointestinale Symptome wie Diarrhoen, Blutbeimengungen oder Bauchschmerzen auszuschließen. In der Serologie finden sich in einigen Fällen Anti-Saccharomyces-Cerevisiae-Antikörper (ASCA). Durch die geringe Sensitivität der Antikörper ist deren Bestimmung allerdings nicht als Screening-Untersuchung geeignet.

Biopsieentnahmen und deren histologische Beurteilung sind eine wichtige Säule in der Diagnosestellung des Morbus Crohn. Folglich sind die dazu nötigen endoskopischen Untersuchungen unerlässlich. Auch wenn das Haupteinsatzgebiet der Endoskopie die Primärdiagnostik und Verlaufsbeurteilung ist, wird das Verfahren auch präoperativ verwendet, um das genaue Ausmaß des Morbus Crohn Befalls zu bestimmen. Die Sonographie ist aufgrund Ihrer geringen Strahlenbelastung und einfachen Durchführbarkeit, in den letzten Jahren zu einem etablierten Verfahren in der Diagnostik des Morbus Crohn geworden. Sie ermöglicht eine Darstellung von Darmwandverdickungen, Abszessen und/oder Fisteln. In der Verlaufsbeobachtung dient sie dazu, die Aktivität der Entzündung und das Befallsmuster zu bestimmen. Mittels Farbduplexsonographie kann über die Vaskularisierung der Darmsegmente, auf die entzündliche Aktivität geschlossen werden.

Die Röntgenkontrastmitteluntersuchung und das MRT (Magnetresonanztomographie) ermöglichen eine Darstellung des gesamten Dünn- und Dickdarmes.

Durch den Einsatz von Kontrastmitteln können Stenosen, das sogenannte „Pflastersteinrelief“, innere Fisteln sowie „skipped lesions“ dargestellt werden. Wichtig ist die MRT-Diagnostik auch zur Darstellung von perianalen Fisteln oder Abszessen im kleinen Becken. Abszesse oder Konglomerattumore lassen sich gut durch die Computertomographie nachweisen, welche allerdings im Gegensatz zum MRT mit einer deutlichen Strahlenbelastung verbunden ist [1, 2, 53, 73].

1.8 Konservative Therapie

Da die Erkrankung bisher nicht geheilt werden kann, ist die Remissionsinduktion und Erhaltung („mucosal healing“) das oberste Ziel der Behandlung. Bei therapierefraktärem, chronisch aktivem Verlauf spielt die medikamentöse Therapie zur Symptomlinderung und Vermeidung von Komplikationen eine Rolle. Die pharmakologische Therapie des Morbus Crohn wird durch Einsatz verschiedener Wirkstoffgruppen, je nach Ausbreitung und Aktivitätsgrad, individuell auf jeden einzelnen Patienten abgestimmt.

Aktuell liegen folgende Empfehlungen vor [83]:

Für milde bis mäßig aktive Erkrankungsformen, welche hauptsächlich im Ileozökalbereich lokalisiert sind, wird Budenosid, ein Glukokortikoid zur Schubtherapie eingesetzt. Die Therapie mit Budenosid, ist der mit Mesalazin (auch 5-ASA, ein Aminorivat der Salicylsäure) und Placebopräparaten in der Remissionsinduktion überlegen [84]. Budenosid wirkt dabei vorwiegend im terminalen Ileum und Colon ascendens und hat wegen des hohen First-Pass-Mechanismus der Leber kaum systemische Nebenwirkungen.

Liegt ein Schub mit hoher entzündlicher Aktivität vor, werden Patienten systemisch mit Prednisolon behandelt. Aufgrund der Nebenwirkungen einer dauerhaften Steroidtherapie wird empfohlen, die Dosis nach erreichter Remission zügig zu reduzieren [1, 2, 83]. Treten Komplikationen wie Abszesse oder bakterielle Superinfektionen auf, ist der Einsatz von Antibiotika sinnvoll und es muss die Indikation zur operativen Therapie überprüft werden [85].

Bei Patienten mit einem frühen Rezidiv, inkomplettem Ansprechen oder einem steroidrefraktären Verlauf, besteht die Therapie in der Gabe von Immunsuppressiva. Diese kann entweder überlappend mit systemischer Steroidtherapie oder als Monotherapie erfolgen [73, 83, 85]. Als Immunsuppressiva kommen 6-Mercaptopurin und Azathioprin, oder bei Unverträglichkeit Methotrexat zum Einsatz.

Bei einem weiteren Rezidiv oder fehlendem Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie, gibt es die Möglichkeit sogenannte „Biologicals“, Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor Alpha (TNF-Alpha-Blocker) einzusetzen. Diese Substanzen werden aber auch in zunehmender Häufigkeit früh beim akuten Schub im Sinne einer

sogenannten „top-down Strategie“ eingesetzt. Die verbreitetsten Vertreter der Substanzgruppe sind Infliximab und Adalimumab [83, 85].

Dabei scheint es in aktuellen Studien keine Überlegenheit von einem der beiden Präparate gegenüber dem anderen zu geben [86].

Da die Therapie mit den TNF-alpha-Blockern immer wieder zur Reaktivierung von latenten TBC-Infektionen geführt hat, muss eine solche vor Beginn der Therapie ausgeschlossen werden [87]. Ebenso sollten diese Substanzen nicht beim Vorliegen septischer Komplikationen eingesetzt werden.

Zur Remissionserhaltung gibt es bei Morbus Crohn z. Zt. keine generellen Empfehlungen. Ein entsprechendes Vorgehen wird individuell und unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes erwogen. Bei einem Rezidiv ist neben einer Intensivierung oder Initiierung der pharmakologischen Therapie, vor allem bei Vorliegen von Komplikationen (z.B. Stenose, Fistel, Abszess), immer auch die operative Therapie als Maßnahme in Betracht zu ziehen [83, 85].

1.9 Chirurgische Therapiemöglichkeiten

70-90% der Crohn Patienten müssen sich während des Krankheitsverlaufes einem chirurgischen Eingriff unterziehen. Bei ca. 39% der Patienten erfordert die Erkrankung wiederholte Eingriffe [88].

Wenngleich sich die chirurgische Therapie bei Morbus Crohn im Wesentlichen auf die Behandlung von Komplikationen (z.B. Fisteln, Abszesse, Stenosen, etc.) der Grunderkrankung beschränkt, sollte die Operation nicht hinausgezögert werden bis der Zustand der Patienten sich unter einer nicht ausreichend wirksamen medikamentösen Therapie deutlich verschlechtert hat und eventuell zusätzlich die Lebensqualität lange Zeit massiv eingeschränkt war. Die Ziele der chirurgischen Therapie des Morbus Crohn sind vielfältig: Wiederherstellung der gesunden Darmfunktion, Minderung der Symptome, die Wiederherstellung der Lebensqualität der Patienten, wenn die pharmakologische Therapie nicht ausreichend zur Symptombesserung beitragen konnte und ggf. auch die Vermeidung oder Behandlung einer malignen Entartung [89].

Der Zeitpunkt für eine Indikation zur Operation muss individuell entschieden werden und ist maßgeblich vom Vorliegen einer Komplikation und den klinischen Beschwerden abhängig [90].

So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Patienten mit einem milden oder moderaten Befall des Ileums durch eine frühzeitige chirurgische Resektion eine Option auf eine anhaltende Remission der Erkrankung haben [88].

Im Folgenden wird das operative Management anhand der verschiedenen Indikationen beschrieben.

1.9.1 Perianale Fisteln und Abszesse

Beim Vorliegen perianaler Fisteln stellen vorwiegend die symptomatischen Fisteln eine Therapieindikation dar [85]. Da die Rezidivwahrscheinlichkeit aber hoch ist, sollte das therapeutische Vorgehen nicht zu spät eingeleitet werden, wobei eine interdisziplinäre, medikamentöse und chirurgische Therapie im Vordergrund steht [85, 91].

Liegt als Komplikation einer Fistel ein Abszess vor, sollte akut nur der Abszess entlastet und eine zu Grunde liegende Fistel gegebenenfalls mit einem Faden drainiert werden, falls sich diese problemlos sondieren lässt. Erst wenn entzündungsfreie Verhältnisse vorliegen, sollte die operative Sanierung der Fistel erfolgen, die durch eine adäquate medikamentöse Therapie, beispielsweise mit Immunsuppressiva (Azathioprin) oder

einem Anti-TNF-alpha-Antikörpern (z.B. Infliximab) begleitet sein sollte [85, 90, 92]. Hierbei besteht bei submukösen Fisteln die Möglichkeit der Spaltung, während transsphinktäre Fisteln beispielsweise durch einen Rektumwandverschiebelappen, Fistel-Plug, oder Spaltung mit anschließender Sphinkterrekonstruktion, behandelt werden können.

Die Sonderform der rektovaginalen Fistel ist häufig besonders schwierig zu behandeln und erfordert nicht selten auch die temporäre Anlage eines Stomas. Auch bei ausgedehnten Fisteln, rezidivierenden Abszessen oder einer begleitenden Rektumstenose kann die Anlage eines Stomas erwogen werden.

Als Ultima Ratio in therapierefraktären Fällen oder Fällen mit persistierender entzündlicher Aktivität und Inkontinenz, muss die Anlage eines definitiven Stomas und die Proktektomie (Rektumresektion) in Erwägung gezogen werden [85, 90, 93].

1.9.2 Stenosen

Die transmurale Entzündung kann zu akuten, aber auch narbig-fibrotischen Stenosen, vor allem im Bereich des Dünn- aber auch Dickdarmes führen. Chronische Stenosen und solche, die nicht auf die antientzündliche Therapie ansprechen, stellen eine Indikation zur operativen Therapie dar. Das Vorgehen richtet sich hier nach dem Befallsmuster und verfolgt das Ziel der „Darm-erhaltenden Chirurgie“ um nur die Teile zu entfernen, die für die Symptomatik verantwortlich sind, auch wenn darüber hinaus noch andere Abschnitte von der Entzündung betroffen sind. Das Risiko für ein postoperatives Kurzdarmsyndrom nach mehrfachen Eingriffen wird mit dieser Strategie stark gemindert [82]. Dagegen haben sich umfangreiche Resektionen eher als schädlich erwiesen [94].

Wegweisend für den Therapieverlauf ist das frühe „Miteinbeziehen“ der chirurgischen Behandlungsoptionen in die interdisziplinäre Therapieplanung [89]. Bei einer operativen Sanierung von Dünndarmstenosen sollten möglichst Erweiterungsoperationen (sogenannte Strikturoplastiken) durchgeführt werden. Nur bei längerstreckigen Stenosen sollten diese gegebenenfalls darmsparend reseziert werden, wobei die Resektionsgrenzen hierbei nicht im entzündungsfreien Bereich liegen müssen. Durch diese Vorgehensweise können längerfristige Folgeprobleme, wie das bereits erwähnte Kurzdarmsyndrom, vermieden werden [63, 90] [95]. Als nicht sinnvoll haben sich intraoperative Schnellschnittuntersuchungen und entzündungsfreie

Resektionsränder erwiesen, da ein mikroskopisch auffälliger Befall der Absetzungsränder prognostisch unbedeutend ist [96].

Kolonstenosen sollten bioptisch abgeklärt werden. Kann ein Malignom nicht sicher ausgeschlossen werden, sollte die operative Resektion erfolgen [90, 93].

Bei kurzstreckigen Stenosen, welche endoskopisch gut erreichbar sind, kann versucht werden diese endoskopisch zu dilatieren. Aufgrund der hohen Elastizität der Stenosen, ist diese Methode meist nur von temporärem Erfolg [63].

Aufgrund des häufig auftretenden Befalls im terminalen Ileum, ist die Ileozökalresektion eine der am häufigsten durchgeführten Darmresektionen bei Morbus Crohn Patienten.

Aber auch die Dünndarmsegmentresektion und die Kolonsegmentresektion werden häufig durchgeführt. Alle diese Eingriffe können sowohl minimalinvasiv in laparoskopischer Technik, als auch offen-chirurgisch erfolgen [90, 93].

Zahlreiche Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass das laparoskopische Verfahren, dem konventionell offenen Verfahren in verschiedenen Punkten gleichwertig oder sogar überlegen ist, sodass heute der Eingriff bevorzugt minimalinvasiv durchgeführt wird.

Als Vorteile der laparoskopischen Operationstechnik wären besonders zu erwähnen die schnellere postoperative Erholungsphase, die geringere Beeinträchtigung der

gastrointestinalen und pulmonalen Funktionen, der geringere Blutverlust, weniger

Wundinfektionen, sowie das bessere kosmetische Resultat der laparoskopischen

Operation [97-102]. Als relative Kontraindikationen für ein laparoskopisches Vorgehen

gelten Ileuszustände, große Konglomerattumore und multiple abdominelle

Voroperationen, bei denen von ausgedehnten Verwachsungen auszugehen ist, welche die laparoskopische Operation erschweren oder unmöglich machen können [103].

Die Anastomisierung kann durch Hand- oder Klammernaht erfolgen.

Eindeutige Belege der Überlegenheit einer Nahttechnik oder einer speziellen

Konfiguration der Anastomose (Seit-zu-Seit vs. End-zu-Seit vs. End-zu-End) konnten

Studien bisher nicht eindeutig aufweisen [104, 105].

1.9.3 Notfallindikationen

Abdominelle Notfalloperationen machen bei Morbus Crohn etwa 5% der operativen Eingriffe aus [63].

Die Indikationen hierfür sind beispielsweise ein mechanischer Ileus durch eine Stenose, Darmperforation mit Peritonitis, oder akute, anders nicht kontrollierbare Blutungen [106].

Zusätzlich stellt die operative Versorgung perianaler Abszesse bei Fisteln eine Indikation zur Notfalloperation dar.

1.10 Postoperative Komplikationen und Rezidive

Bei 10-30% der Morbus Crohn Patienten die sich einer Operation unterziehen, treten postoperative Komplikationen auf [107].

Neben den sehr häufigen septischen Komplikationen [108] kann es zu Anastomoseninsuffizienzen, intraabdominellen Abszessen, Wundinfektionen, Blutungen, Harnwegsinfektionen und Ileuszuständen kommen [109].

Risikofaktoren für das Auftreten dieser postoperativen Komplikationen aufzudecken, war das Thema zahlreicher Studien der letzten Jahre [110-115]. So scheinen die präoperative Einnahme von Steroiden [110, 112], ein präoperativ verminderter Albuminwert als Zeichen einer katabolen Stoffwechsellage und ein notfallmäßiger Eingriff [113-115] mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von postoperativen Komplikationen assoziiert zu sein.

Weiterhin scheint das Risiko für das Auftreten von Komplikationen nach einem Ersteingriff geringer zu sein, als wenn es sich um einen Rezidiveingriff handelt [111]. Darüber hinaus scheinen postoperative Komplikationen das Auftreten eines Rezidives zu begünstigen [116].

Im Vergleich zu Darmresektionen bei Patienten ohne Morbus Crohn, konnte kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von postoperativen Komplikationen bei Patienten mit Morbus Crohn gefunden werden, sodass die Morbus Crohn Erkrankung selbst, per se keinen Risikofaktor für einen komplizierten postoperativen Verlauf darstellt [117].

Bei ca. einem Drittel der Patienten kommt es im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte zu einem wiederholten Eingriff [88]. Risikofaktoren für die Notwendigkeit einer erneuten Operation wurden in zahlreichen Studien untersucht.

Als einziger gesicherter Parameter, der das postoperativ erneute Auftreten von Morbus Crohn begünstigen soll, ist der Nikotinkonsum zu nennen [107, 118-120].

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die postoperative Gabe von Mesalazin die Rezidivrate senkt [121, 122].

Auch die postoperative Therapie mit Immunsuppressiva, insbesondere mit TNF-alpha Blockern, haben einen positiven Effekt auf die Rezidivrate. Nach aktueller Datenlage scheint Adalimumab hierbei einen besseren Effekt zu erzielen als andere Präparate [123-125].

Kontrovers diskutiert wird der Einfluss der Länge des resezierten Darmabschnittes [126, 127], der Dauer der Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Operation [128, 129] und ein „fistulierendes“ Befallsmuster [130, 131] auf die postoperative Komplikationsrate. Die gegensätzlichen Aussagen der Daten lassen auch hier keine eindeutige Aussage über den Einfluss dieser Faktoren zu.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Aus zu Zwecken der medizinischen Qualitätssicherung erfassten Daten von Patienten mit Morbus Crohn an der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie sowie der Datenerfassung der Medizinischen Klinik II, Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Campus Großhadern, der Universitätsklinik Großhadern, wurden die Daten aller Patienten welche sich im Zeitraum 2001-2010 einer Ileozökalresektion unterzogen, in irreversibel anonymisierter Form zur Auswertung zur Verfügung gestellt.

Insgesamt waren dies 167 Patienten. Bei zwei Patienten lag kein histologisch gesicherter Nachweis der Diagnose vor, so dass diese ausgeschlossen wurden.

Vierzehn weitere Patienten mussten aufgrund mangelnder Daten ausgeschlossen werden. Bei 13 Eingriffen handelte es sich um Rezidivoperationen bei Anastomosenstenose nach vorangegangener Ileozökalresektion. Auch diese Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Das Studienkollektiv setzte sich abschließend aus 138 Patienten mit 63 Männer und 75 Frauen zusammen.

Zur Untersuchung des Einflusses der Operationstechnik auf die Komplikationsrate wurden die Patienten in eine Gruppe mit laparoskopisch assistierten Eingriffen und in eine zweite Gruppe mit offenen Operationen eingeteilt. Die Gruppe der laparoskopisch assistierten Resektionen bestand aus insgesamt 58 Patienten, davon 26 Männer und 32 Frauen. 73 Patienten wurden der Gruppe der offenen Ileozökalresektionen zugeordnet. Hiervon waren 35 Patienten Männer und 38 Patienten Frauen.

Bei sieben Patienten der minimal-invasiv operierten Patienten fand intraoperativ eine Umstellung von einer zunächst laparoskopisch assistierten Ileozökalresektion auf das offene Verfahren statt. Die Konversionsrate lag somit bei 12%. Die Patienten, bei welchen eine solche Konversion stattgefunden hatte, wurden in der statistischen Auswertung gemäß einer „as treated Analyse“ der Gruppe der offenen Operationen zugeordnet. Von diesen sieben Patienten waren fünf Frauen und zwei Männer. Die Gruppengröße der offenen Laparotomien zählte so schließlich insgesamt 80 Patienten, mit 37 Männern und 43 Frauen.

Ausschluss der 29 Patienten aus folgenden Gründen:

- Fehlende histologisch gesicherte Diagnose (n=2)
- Fehlende Studiendaten (Alter, Datum des Eingriffes, intraoperative Daten; n=14)
- Der Eingriff fand als Rezidivoperation statt (n=13)

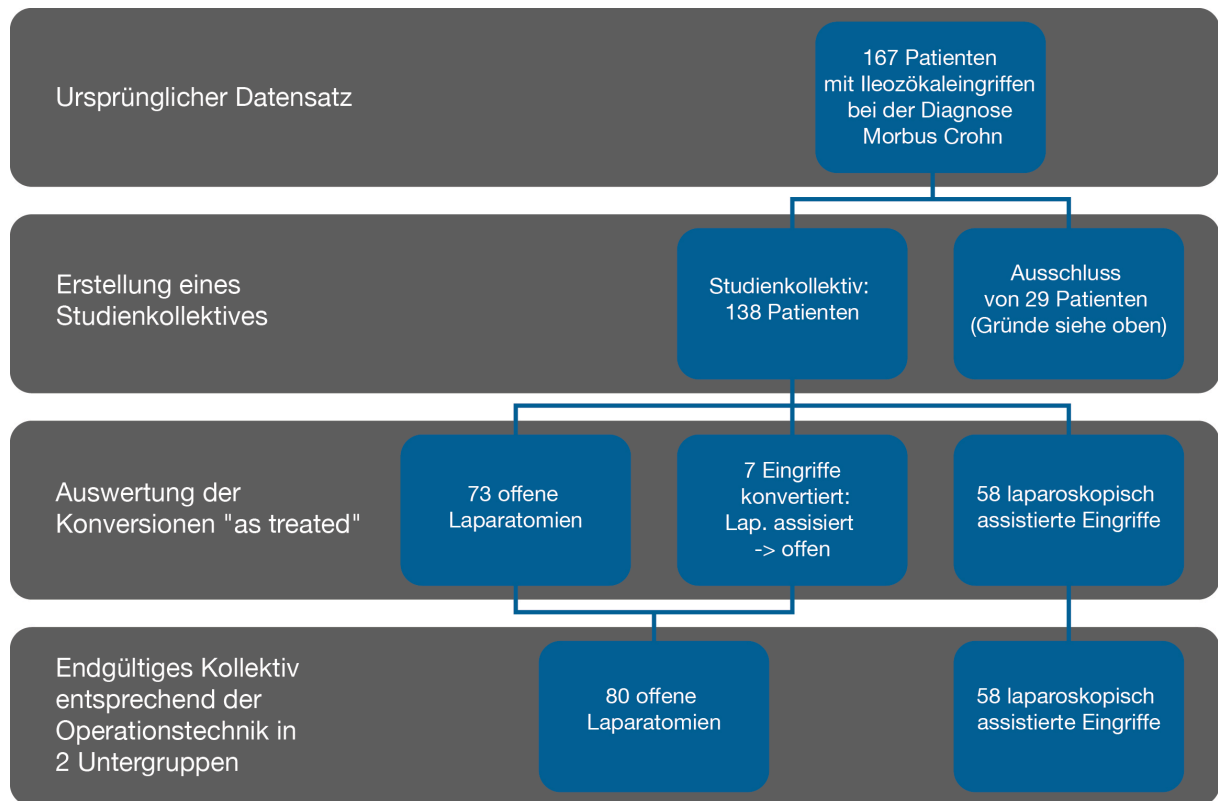


Abbildung 1 Patientenkollektiv

Um allgemeine Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen zu identifizieren, wurde im Anschluss die Gesamtheit des Patientenkollektivs unabhängig von der angewandten Operationstechnik untersucht.

2.2 Methodik

Die Crohn-Datenbank der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Campus Großhadern, der Universitätsklinik Großhadern wurde zu Zwecken der Qualitätssicherung prospektiv geführt. Aus dieser wurden die Daten der Patienten, welche sich im Zweitraum von 2001-2010 einer Ileozökalresektion wegen eines Morbus Crohn unterzogen, in irreversibel anonymisierter Form zur Verfügung gestellt. In dieser Datenbank enthalten waren auch die Daten zum NOD2 Status und dem Rauchverhalten von 106 der 138 Patienten, welche aus der Datenbank der Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) der Medizinischen Klinik II in Großhadern zur Verfügung gestellt wurden.

Die Datenauswertung und statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe der Computerprogramme Microsoft Excel (Version 12.3.6) und SPSS Version 22.

2.3 Untersuchungsparameter

Die Parameter Alter, Geschlecht, Datum der Erstdiagnose, Datum des Eingriffs, Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Art des Eingriffes, abdominelle Voroperationen sowie die Informationen über den genetischen Status, wurden im demographischen Abschnitt erfasst. Auch Informationen über das Vorliegen einer Perforation sowie die Durchführung einer Notfalloperation wurden hier festgehalten.

Ebenfalls in diesem Abschnitt wurde das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, der Krankheitsphänotyp sowie die anatomische Lokalisation des Crohn Befalls festgehalten. Die Einteilung für diese drei Parameter erfolgte nach der Montreal Klassifikation (siehe 1.6.4).

Parameter wie der Body-Maß-Index, Raucher-/Nichtraucherstatus, Medikation zum Zeitpunkt der Operation, Laborparameter (Hämoglobin (Hb), Albumin und Gesamteiweiß) sowie relevante Begleiterkrankungen, wurden dem präoperativen Teil der Datenbank zugeordnet.

Im perioperativen Teil wurden die OP-Dauer und der intraoperative Blutverlust festgehalten. Auch der intraoperative Nachweis einer Fistel wurde hier erfasst. Fand eine Konversion vom laparoskopischen zum offenen Eingriff statt, wurde diese Information ebenfalls im perioperativen Abschnitt der Datenbank festgehalten.

Im postoperativen Teil der Datenbank wurden die Komplikationen die nach dem Eingriff auftraten, sowie der histologische Befund des Resektionsrandes dokumentiert. Die aufgetretenen Komplikationen wurden in Minor und Major Komplikationen eingeteilt.

MINOR KOMPLIKATIONEN	MAJOR KOMPLIKATIONEN
Minor 1: Harnwegsinfekt	Major 1: Anastomoseninsuffizienz
Minor 2: paralytischer Ileus	Major 2: intraabdomineller Abszess
Minor 3: Wundinfektion	Major 3: postoperative Blutung
Minor 4: pulmonale Embolie	Major 4: enterocutane Fistel
	Major 5: Tod

Table 4: Einteilung Minor und Major Komplikationen

Darüber hinaus wurde das Auftreten postoperativer Komplikationen gemäß der Clavien-Dindo Klassifikation eingeteilt [132]. Bei der Clavien-Dindo Klassifikation wird nicht die Komplikation an sich bewertet, sondern die Art von Therapie, die zur Behandlung der Komplikation erforderlich ist. Hierbei wird die Komplikation um so höher bewertet, je invasiver die Therapie ist. Als Komplikation wird in dieser Klassifikation jede Abweichung vom geplanten postoperativen Verlauf angesehen. Unten abgebildete Tabelle zeigt die verschiedenen Stufen der Clavien-Dindo Klassifikation [132].

Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischer, radiologischer, endoskopischer Intervention. Erlaubte Behandlungsoptionen: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte; Physiotherapie; in diese Gruppe fallen ebenfalls Wundinfektionen, die am Patientenbett eröffnet werden
Grad II	Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten
Grad III	Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention a) in Lokalanästhesie b) in Allgemeinnarkose
Grad IV	lebensbedrohliche Komplikation (inklusive zentralnervöser Komplikationen) die Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht a) Versagen eines Organsystemes (inklusive Dialyse) b) Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten
„d“	leidet der Patient an einer Komplikation zum Zeitpunkt der Entlassung, so wird das Suffix „d“ dem entsprechenden Grad angefügt. Diese Kategorie erfordert eine Nachsorge des Patienten um den Verlauf vollständig zu evaluieren

Tabelle 5: Clavien-Dindo Klassifikation (übersetzt nach [132])

2.4 Statistik

Mit dem Datensatz wurden folgende Berechnungen und Vergleiche durchgeführt:

1. Laparoskopisch assistierte Eingriffe vs. offene Eingriffe: Alle demographischen Parameter, potentielle Einflussfaktoren in Bezug auf postoperative Komplikationen, sowie das Auftreten von Komplikationen wurden innerhalb der zwei Gruppen verglichen und ausgewertet.
2. Matched-Pairs Analyse: Der Vergleich, in Bezug auf die Operationstechnik für dieselben Faktoren wie in Punkt eins, wurde mit einem gematchten Kollektiv durchgeführt. Es wurden vergleichbare Paare der Untergruppen (Operationstechnik) gesucht. Nach drei Faktoren wurde gematched: Geschlecht, Alter (± 5 Jahre) und Krankheitsdauer (± 14 Monate). Insgesamt konnten 76 Patienten, also 38 Paare nach dieser Methode verglichen werden.
3. Univariate Analyse der möglichen postoperativen Komplikationen: Im Gesamtkollektiv der eingeschlossenen Patienten wurden unabhängig von der Operationstechnik Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Major Komplikationen mittels univariater logistischer Regression identifiziert.
4. Die Variablen, welche in den univariaten Analysen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Major Komplikationen hatten, wurden in eine multivariate Regressionsanalyse eingeschlossen. Dies erfolgte als schrittweise Regression mit Rückwärtsselektion der Variablen.

Die erhobenen Daten wurden mittels IBM SPSS (statistical package for the social sciences) Version 22, ausgewertet. Häufigkeiten wurden in Prozent, absolute Werte als Mittelwert mit Standardabweichung, beziehungsweise Median mit Minimum und Maximum angegeben. Zur deskriptiven Analyse postoperativer Komplikationen und potentieller Einflussfaktoren wurden Häufigkeitsberechnungen durchgeführt. Zum Vergleich der absoluten Häufigkeiten der beiden Untergruppen wurden Kreuztabellen erstellt. Ihre Signifikanz wurde mit dem Chi-Quadrat Test bzw. Fisher's exact Test überprüft. Zudem wurden für die Häufigkeitsberechnungen die Odds Ratio, sowie dessen 95% Konfidenzintervall angegeben. Bei einer Normalverteilung der Werte wurde zum Vergleich der t-Test angewandt. Waren die Werte nicht normalverteilt, wurden für

diese Messwerte der Kolmogoroff-Smirnov-Test und für Rangzahlen, der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Diese Berechnungen wurden ebenfalls für die „matched pair Analyse“ angewandt.

Die Werte der Regressionsanalyse wurden für die Variablen mit binominalem Charakter als Odds Ratio mit dem zugehörigen 95% Konfidenzintervall sowie dem dazugehörigen p-Wert angegeben.

Für sämtliche Analysen wurde das Signifikanzniveau (alpha Fehler) mit einem p-Wert von 0.05 festgelegt.

2.5 Fragestellung

Folgende Fragestellungen sollten im Rahmen dieser Untersuchung bearbeitet werden:

1. Welchen Einfluss hat die Operationstechnik (laparoskopisch-assistiert versus offen) auf das Auftreten postoperativer Komplikationen?
2. Welche Faktoren haben Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Major Komplikationen?

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich laparoskopisch und offen operierter Patienten

3.1.1 Vergleich demographischer, prä-, peri- und postoperativer Parameter

Zunächst wurden die erfassten Parameter zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten verglichen um Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen zu identifizieren.

	Laparoskopisch (n=58)	Offen (n=80)	p
Weiblich	30 (52%)	45 (56%)	0.81
Alter bei OP (Jahre)	29 [15-66]	36 (16-69)	0.01
Alter bei ED (Jahre)	24 [8-50]	28 [11-61]	0.03
Erkrankungsdauer (Jahre)	3.6 [0-31]	4.5 [0-30]	0.23
KH Verweildauer (Tage)	9.0 [5-59]	11.5 [5-270]	<0.01
NOD2 mutation (N = 114) [§]	19 (44%)	30 (51%)	0.69
Montreal Klassifikation			
A1	9 (16%)	8 (10%)	0.33
A2	41 (71%)	58 (73%)	0.82
A3	8 (14%)	14 (18%)	0.56
L1	13 (22%)	21 (26%)	0.61
L2	0 (0%)	2 (3%)	0.51
L3	45 (78%)	57 (71%)	0.40
B1	1 (2%)	0 (0%)	0.42
B2	35 (60%)	35 (44%)	0.05
B3	22 (38%)	45 (56%)	0.03
Perforation	1 (2%)	6 (8%)	0.24
Abdominelle Voroperation	11 (19%)	20 (26%)	0.32
Notfall OP	0 (0%)	8 (10%)	0.02

[§] homozygot für die p.Leu1007fsX1008 (rs2066847) Variante

Tabelle 6: Demografische Parameter

Bei insgesamt fünf der in der demographischen Tabelle erfassten Parameter, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten nachgewiesen werden.

Patienten die laparoskopisch operiert wurden, waren durchschnittlich sieben Jahre jünger als offen operierte Patienten ($p=0.01$; siehe auch Abb. 2).

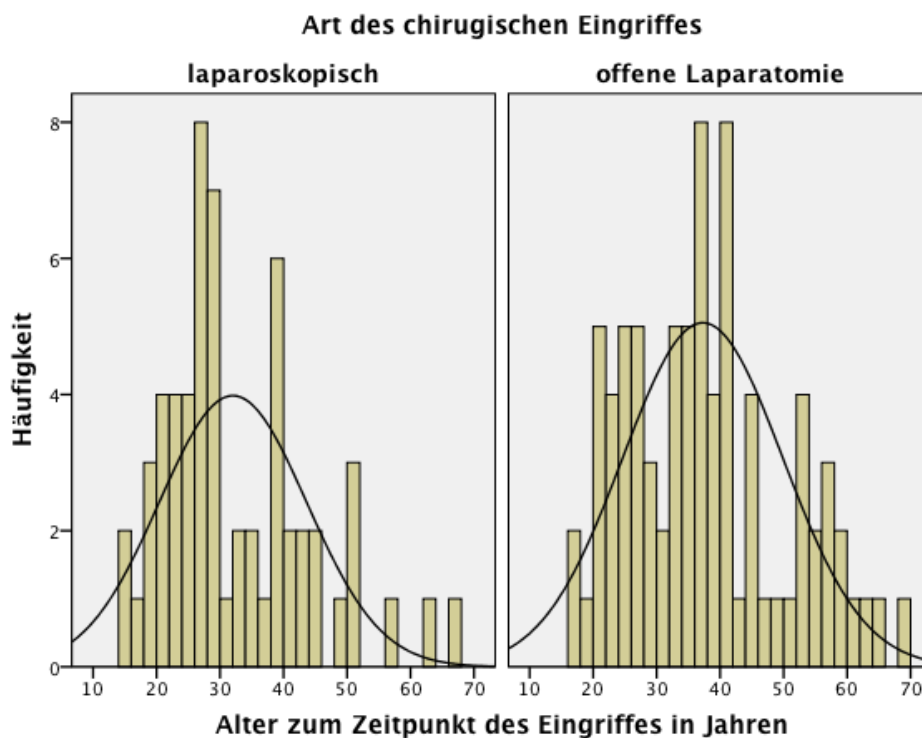


Abbildung 2 Histogramm Altersunterschied zum Zeitpunkt der Operation

Ferner waren Patienten in der laparoskopisch operierten Gruppe, im Vergleich zu offen operierten Patienten zum Zeitpunkt der *Erstdiagnose* der Morbus Crohn Erkrankung durchschnittlich vier Jahre jünger ($p=0.03$).

Betrachtet man die Variable *Krankenhausverweildauer* blieben die Patienten der offenen Gruppe im Schnitt 2,5 Tage länger stationär, als die laparoskopisch operierten Patienten ($p < 0.01$).

Hinsichtlich der Montreal Klassifikation zeigte sich folgendes Ergebnis: Einen *stenosierenden Befall*, nach der Montreal Klassifikation B2, wiesen 35 (60%) der laparoskopisch operierten Patienten auf, in der offen operierten Gruppe waren es 35 (44%). Es ergab sich hier ein Trend, hin zu einem Unterschied mit einem p -Wert von 0.054.

Bei der Variablen B3, *perforierender Befall*, verhielt sich die Verteilung genau umgekehrt. Mit 45 (56%) waren mehr offen operierte Patienten von einem

perforierenden Befall betroffen, als in der laparoskopischen Gruppe, mit 22 (38%). Der Unterschied war hier signifikant mit einem p-Wert von 0.03.

Eingriffe die als *Notfaloperation* durchgeführt werden mussten, wurden immer offen-chirurgisch durchgeführt, insgesamt war dies bei acht Patienten (10%) der Fall. Da laparoskopische Eingriffe nie als Notfaloperation durchgeführt wurden, ergab sich folglich ein signifikanter Unterschied. Der p-Wert lag bei 0.02.

	Laparoskopisch (n=58)	Offen (n=80)	p
BMI (kg/m ²)	21 ± 1	22 ± 1	0.14
Präoperative Blutwerte			
Hb (g/dl)	12.9 ± 1.7	12.4 ± 2.9	0.27
Gesamteiweiß (g/dl)	7.1 ± 0.6	6.7 ± 1.6	0.36
Präop. Albumin (g/dl)	4.4 ± 0.4	3.2 ± 1.7	0.01
Raucher			
	15 (41%)	18 (38%)	0.83
Präoperative Medikation			
Azathioprin	17 (29%)	29 (36%)	0.39
MTX	1 (2%)	0 (0%)	0.42
TNF-alpha-Antagonist	16 (28%)	13 (16%)	0.11
Glucocorticoide	12 (21%)	34 (20%)	0.22
Begleiterkrankungen			
Kardial	2 (3%)	5 (6%)	0.70
Pulmonal	4 (7%)	5 (6%)	1.00
Hypertension	0 (0%)	4 (5%)	0.14
Hepatobiliär	2 (3%)	6 (8%)	0.47
Diabetes mellitus Typ II	0 (0%)	1 (1%)	1.00
Renal	1 (2%)	2 (3%)	1.00

Tabelle 7: Präoperative Parameter

In Tabelle sieben wurde nur bei den *präoperativen Blutwerten* ein signifikanter Unterschied festgestellt. Der *präoperative Albumin Wert* war in der laparoskopischen Gruppe mit 4.4 g/dl ± 0.4 g/dl (n=19 (33%)) etwas höher als in der Gruppe der offen

operierten Patienten. Hier lag der Wert bei $3.2 \text{ g/dl} \pm 1.7 \text{ g/dl}$ ($n=25$ (31%)). Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von $p= 0.01$ signifikant.

	Laparoskopisch (n=58)	Offen (n=80)	p
Operationsdauer (min)	143.5 ± 40.8	138.9 ± 62.6	0.63
Intraoperativer Blutverlust (ml)	150 ± 178	291 ± 247	<0.01
Fistulierender Verlauf	5 (9%)	49 (59%)	0.01

Tabelle 8: Perioperative Parameter

Betrachtete man die perioperativen Parameter der beiden Patientengruppen, so war bei Folgenden ein signifikanter Unterschied festzustellen:

Für die Variable *intraoperativer Blutverlust* konnte festgestellt werden, dass dieser bei den offen operierten Patienten mit $291 \text{ ml} \pm 247 \text{ ml}$ im Durchschnitt höher war als bei Patienten der laparoskopischen Gruppe mit $150 \text{ ml} \pm 178 \text{ ml}$. Der p-Wert war mit $p < 0.01$ signifikant.

Bei 40 (50%) der offen operierten Patienten zeigte sich *intraoperativ eine Fistel*. In der laparoskopischen Gruppe waren fünf (9%) der Patienten von dem Vorliegen einer Fistel betroffen. Dieses Ergebnis war signifikant mit einem p-Wert von $p=0.01$.

	Laparoskopisch (n=58)	Offen (n=80)	P
Resektionsrand nicht entzündungsfrei	49 (85%)	59 (74%)	0.13

Tabelle 9: Postoperative Parameter

Neben dem Auftreten der postoperativen Komplikationen welche in Punkt 3.1.2 der Ergebnisse betrachtet werden, wurde auch die Beschaffenheit des *Resektionsrandes* mit in die postoperativen Parameter aufgenommen. Für diesen Parameter konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.1.2 Vergleich der postoperativen Komplikationen

Nach dem Vergleich der laparoskopisch und offen operierten Patienten hinsichtlich demographischer, prä-, peri- und postoperativer Daten, wurden beide Gruppen im nächsten Schritt hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen verglichen. Die Berechnungen erfolgten unter Angabe des p-Wertes (mit zweiseitiger Signifikanz), sowie der Odds Ratio und des 95% Konfidenzintervalls (vgl. Tabelle 10).

	Laparoskopisch (n=58)	Offen (n=80)	p
Pat. mit Komplikationen	17 (29%)	38 (48%)	0.036
Minor Komplikation	9 (16%)	18 (23%)	0.386
Harnwegsinfekt	1 (2%)	5 (6%)	0.401
Paralytischer Ileus	0 (0%)	8 (10%)	0.021
Wundinfektion	4 (7%)	10 (13%)	0.394
Major Komplikation	8 (14%)	20 (25%)	0.135
Anastomoseninsuffizienz	2 (3%)	9 (11%)	0.119
Intraabdomineller Abszeß	4 (7%)	10 (13%)	0.394
Nachblutung	2 (3%)	3 (4%)	1.000
Enterokutane Fistel	1 (2%)	1 (1%)	1.000

Tabelle 10: Postoperative Komplikationen in laparoskopisch und offen operierten Patienten

Es zeigten sich, für zwei Variablen, der postoperativen Komplikationen signifikante Ergebnisse in Bezug auf die angewandte Operationstechnik. Diese waren:

- das generelle Auftreten einer postoperativen Komplikation
- das Auftreten eines paralytischen Ileus

Für das *generelle Auftreten einer postoperativen Komplikation* zeigte sich ein Unterschied bei einem statistisch signifikanten p-Wert von $p = 0.036$. Mit 38 (48%) Patienten waren in der offen operierten Gruppe deutlich mehr Patienten vom Auftreten einer postoperativen Komplikation betroffen als in der laparoskopischen Gruppe, in der lediglich 17 (29%) Patienten eine postoperative Komplikation erlitten. Die Odds Ratio lag bei 2.18 (95% CI 1.07-4.46) zugunsten der laparoskopisch operierten Gruppe. Ein signifikant unterschiedliches Ergebnis zeigte sich auch bei der Berechnung einer Variablen der *Minor Komplikationen*, dem paralytischen Ileus. Dieser trat bei acht (10%) Patienten der Gruppe der offen operierten Patienten auf. In der laparoskopisch operierten Gruppe, war kein Patient von dieser *Minor Komplikation* betroffen.

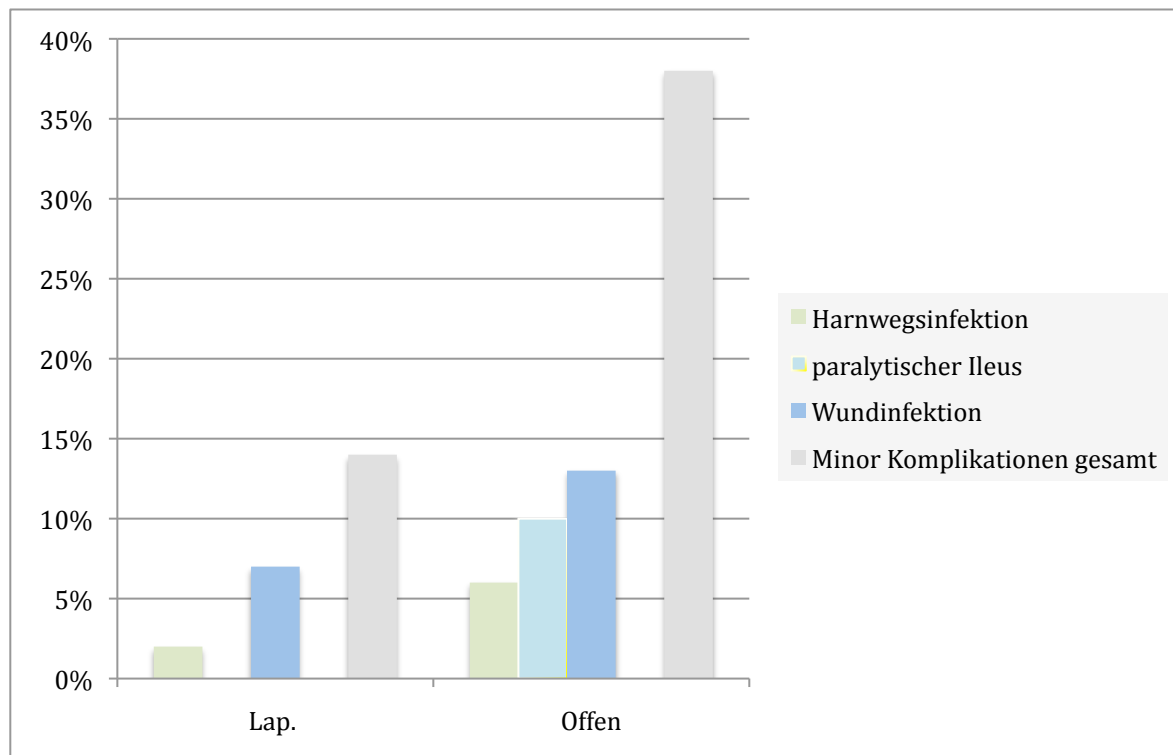


Abbildung 3 Balkendiagramm postoperative Minor Komplikationen

Das am häufigsten auftretende Ereignis war der *postoperative Wundinfekt*. Dieser trat bei insgesamt 14 (10%) der 138 Patienten auf, davon 10 (13%) in der offen operierten und 4 (7%) in der laparoskopischen Gruppe.

Um eine bessere Übersicht zu erhalten, wurden die Komplikationen zusätzlich in der etablierten Clavien-Dindo Klassifikation (siehe 2.3) wiedergegeben.

Clavien-Dindo Klassifikation	Laparoskopisch (n=58)	Offen (n=80)	p
I	5 (9%)	6 (8%)	1.000
II	4 (7%)	12 (15%)	0.182
IIIa	1 (2%)	4 (5%)	0.398
IIIb	7 (12%)	14 (18%)	0.474
III	8 (14%)	18 (23%)	0.270
IVa	0 (0%)	2 (3%)	0.509
IVb	0 (0%)	0 (0%)	N/A
V (Tod)	0 (0)	0 (0)	N/A

Tabelle 11: Komplikationen nach laparoskopischer vs. offener Ileozökalresektion (Clavien-Dindo Klassifikation)

Insgesamt 27 Patienten waren von Komplikationen Grad I und II betroffen. Insgesamt 26 Patienten zeigten Komplikationen Grad III, davon fünf Patienten Komplikationen IIIa und 21 Komplikationen IIIb. Zusammengefasst konnten somit die Hälfte der aufgetretenen Komplikationen durch konservative Methoden beherrscht werden, während die andere Hälfte chirurgische, radiologisch-interventionelle oder endoskopische Maßnahmen unter Lokal- oder Allgemeinnarkose erforderlich machten. Wenngleich auch hier ein Trend zu mehr postoperativen Komplikationen in der offenen Gruppe bestand, zeigten sich hier im Vergleich beider Gruppen, keine signifikanten Unterschiede wenn die Einteilung der Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation erfolgte (vgl. Tabelle 11).

Komplikationen vom Grad IVb (Multiorganversagen) sowie Grad V (Tod des Patienten) traten in keiner der beiden Gruppen auf.

3.2 Matched-Pairs-Vergleich laparoskopische vs. offene Ileozökalresektionen

3.2.1 Vergleich möglicher Einflussfaktoren

Wie in *Material und Methoden* beschrieben, ergaben sich nach der Paarbildung anhand der vorgegebenen Kriterien 38 Matched-Pairs, bestehend aus insgesamt 76 Patienten zu gleichen Teilen aus der laparoskopischen und der offen operierten Gruppe. Für dieses Patientenkollektiv wurden nun alle Variablen (Einflussfaktoren), welche im obigen Vergleich einen signifikanten Unterschied ergeben hatten, erneut berechnet. Somit konnte festgestellt werden, welche der Variablen nach dem Matching (nach Geschlecht, Alter (± 5 Jahre) und Krankheitsdauer (± 14 Monate)) immer noch einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die angewandte Operationstechnik aufwiesen.

	Laparoskopisch (n=38)	Offen(n=38)	p
Weiblich	23 (61%)	23 (61%)	1.00
Alter bei OP (Jahre)	29 [15-66]	32 [16-69]	0.87
Erkrankungsdauer (Jahre)	2.2 [0-22]	3.0 [0-23]	0.64
Alter bei ED (Jahre)	25 [8-50]	27 [11-61]	0.53
KH Verweildauer	9 [9-59]	10 [7-36]	0.06
Montreal Klassifikation			
B3	14 (37%)	23 (61%)	0.04
Notfall OP	0 (0%)	7 (18%)	0.01
Präop. Albumin (g/dl)	4.4 \pm 0.4	4.0 \pm 0.4	0.09
Intraoperativer Blutverlust (ml)	154 \pm 195	267 \pm 258	0.04
Fistulierender Verlauf	3 (8%)	21 (55%)	0.01

Tabelle 10: Mögliche Einflussfaktoren in der Matched-Pairs Analyse

Bei vier der ursprünglich acht Variablen, konnte auch nach Bildung der Matched-Pairs, noch ein signifikanter Unterscheid festgestellt werden.

Diese waren:

- Montreal Klassifikation: Art des Befalls B3 (penetrierender Befall)
- Eingriffe, die als Notfalloperationen durchgeführt werden mussten
- der intraoperative Blutverlust
- ein fistulierender Verlauf der Erkrankung

In der *Montreal Klassifikation* fand sich ein signifikanter Unterschied bei dem Befallsmuster B3 (Art des Befalls) mit einem p-Wert von $p=0.04$. Mit 14 (37%) Gegenüber 23 (61%) waren in der laparoskopischen Gruppe weniger Patienten von einem penetrierenden Befall betroffen, als Patienten in der offen operierten Gruppe. Auch die Variable *fistulierender Verlauf* zeigte nach der Paarbildung weiterhin einen signifikanten Unterschied. Einundzwanzig (55%) der offen operierten Patienten waren von einem Fistelleiden betroffen. In der laparoskopischen Gruppe waren es nur drei (8%) Patienten. Der Unterschied war mit einem p-Wert von $p=0.01$ signifikant. Wie schon unter Punkt 3.1.1 beschrieben, wurden *Notfalloperationen* stets als offenchirurgische Eingriffe durchgeführt. Somit waren auch nach dem Matching mehr Notfalleingriffe offen ($n=7$ (18%)), als laparoskopisch durchgeführt worden ($n=0$ (0%); $p=0.01$). Der Mittelwert des *intraoperativen Blutverlusts* lag in der Gruppe der offenen Ileozökalresektionen bei 267 ml und war damit bei einem p-Wert von $p=0.04$ deutlich höher als in der laparoskopischen Gruppe. Der Mittelwert lag hier bei 154 ml. Für die beiden Faktoren *Krankenhausverweildauer* und *präoperativer Albuminwert* konnte nach der Matched-Pairs Bildung kein signifikanter Unterscheid mehr festgestellt werden.

3.2.2 Vergleich der postoperativen Komplikationen

Nach dem Vergleich beider Gruppen hinsichtlich möglicher Einflusskriterien, die das Auftreten postoperativer Komplikationen begünstigen könnten, wurde nun das Auftreten von postoperativen Komplikationen für die Matched-Pairs analysiert. Es wurden der p-Wert und die Odds Ratio (OR) mit dem 95% Konfidenzintervall (CI) berechnet.

	Laparoskopisch (n=38)	Offen (n=38)	p
Pat. mit Komplikationen	4 (11%)	11 (29%)	0.04
Minor Komplikation	3 (8%)	7 (18%)	0.18
Harnwegsinfekt	0 (0%)	2 (5%)	0.49
Paralytischer Ileus	0 (0%)	1 (3%)	1.00
Wundinfektion	3 (8%)	4 (11%)	1.00
Major Komplikation	4 (11%)	7 (19%)	0.33
Anastomoseninsuffizienz	1 (3%)	5 (13%)	0.20
Intraabdomineller Abszeß	3 (8%)	3 (8%)	1.00
Nachblutung	0 (0%)	1 (3%)	1.00
Enterokutane Fistel	0 (0%)	0 (0%)	N/A

Tabelle 11: Postoperative Komplikationen für Matched-Pairs

In der oben abgebildeten Tabelle zeigte sich für die Variable der postoperativen Komplikationen generell ein signifikanter Unterschied zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten. Das Auftreten *postoperativer Komplikationen* im Allgemeinen war in der offen operierten Gruppe häufiger. So traten bei vier (11%) der 38 laparoskopisch operierten Patienten Komplikationen auf. In der Gruppe der offenen operierten Patienten hatten 11 (29%) Patienten eine postoperative Komplikation. Damit ergab sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.044. Die Odds Ratio lag bei 3.46 (95% CI 1.02-12.09).

Für die Variable *Minor Komplikationen* zeigte sich nach der Paarbildung in der Vergleichsberechnung kein signifikanter Unterschied (p=0,18). Dasselbe galt für die *Major Komplikationen* mit einem p-Wert von 0.33. Für die einzelnen Variablen der *Minor*

und *Major Komplikationen* ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 13).

Wie in Punkt 3.1.1 bereits beschrieben, waren Notfalloperationen stets offen-chirurgisch durchgeführt worden. Um einen möglichen Unterschied hinsichtlich des Auftretens von postoperativen Komplikationen zu identifizieren, wurden die oben durchgeführten Berechnungen nochmals mit dem gematched Kollektiv, ohne die Notfallpatienten und den entsprechend gematchten laparoskopisch operierten Patienten durchgeführt. Hierdurch verringerte sich die Zahl der Paare auf 31. Die unten abgebildete Tabelle zeigt die Ergebnisse:

	Laparoskopisch (n=31)	Offen (n=31)	p
Pat. mit Komplikationen	3 (10%)	8 (26%)	0.09
Minor Komplikation	2 (7%)	5 (16%)	0.43
Harnwegsinfekt	0 (0%)	2 (7%)	0.49
Paralytischer Ileus	0 (0%)	1 (3%)	1.00
Wundinfektion	2 (7%)	2 (7%)	1.00
Major Komplikation	3 (10%)	4 (13%)	1.00
Anastomoseninsuffizienz	1 (3%)	3 (10%)	0.61
Intraabdomineller Abszeß	2 (7%)	1 (3%)	1.00
Nachblutung	0 (0%)	1 (3%)	1.00
Enterokutane Fistel	0 (0%)	0 (0%)	N/A

Tabelle 12: Postoperative Komplikationen in Matched-Pairs nach Ausschluss der Notfälle

Nach Ausschluss der Notfälle waren keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten mehr nachweisbar. Insbesondere waren auch die Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen generell zwischen beiden Patientengruppen nicht mehr nachweisbar (siehe Tabelle 12).

3.3 Univariate Analysen

Um Risikofaktoren für das Auftreten einer *postoperativen Major Komplikation* (*Anastomoseninsuffizienz, intraabdomineller Abszess, postoperative Blutung, enterocutane Fistel, Tod*) zu identifizieren wurde für das Gesamtkollektiv, unabhängig von der Operationstechnik, eine univariate Analyse durchgeführt. Die 138 Patienten des Gesamtkollektives wurden hierzu folgendermaßen eingeteilt:

- Anzahl der Patienten ohne postoperative Komplikation
- Anzahl der Patienten mit mindestens einer *Major Komplikation*, ohne Berücksichtigung gleichzeitig auftretender *Minor Komplikationen*

Somit ergaben sich folgende Gruppengrößen:

- 110 Patienten des Gesamtkollektives hatten keine *Major Komplikation*
- 28 Patienten davon hatten mindestens eine postoperative *Major Komplikation*

3.3.1 Vergleich der Patienten ohne postoperative Major Komplikationen zu Patienten mit Major Komplikationen

Die folgenden Tabellen zeigen den Vergleich der Patienten mit einer *Major Komplikation* zu Patienten ohne eine *postoperative Major Komplikation* (im Folgenden als „*Keine Komplikationen*“). Betrachtet wurden demographische, prä-, peri- und postoperative Parameter mit Hinblick auf die statistische Signifikanz.

	Keine Komplikationen (n=110)	Major Komplikation(n=28)	p
Geschlecht			0.034
Weiblich	65 (59%)	10 (36%)	
Männlich	45 (41%)	18 (64%)	
Mittleres Alter *	33 [15-69]	39 [20-58]	0.346
Erkrankungsdauer (Monate)*	39 [0-291]	99 [2-368]	0.001
NOD2 mutation (N = 114) [§]	8 (9%)	3 (12%)	0.717
Abdominelle Voroperation	20 (18%)	11 (39%)	0.018
Notfall Operation	4 (4%)	4 (14%)	0.053

* Median und [Range]

§ homozygot für die p.Leu1007fsX1008 (rs2066847) Variante

Tabelle 13: Univariate Analyse Major Komplikation vs. keine postoperative Komplikation: Demographische Parameter

Folgende Variablen der demographischen Parameter, zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen und waren somit als Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen *Major Komplikation* zu werten:

In der Gruppe von Patienten mit *Major Komplikationen* waren 18 (64%) Männer, während in der größeren Gruppe von Patienten ohne *Major Komplikation* lediglich 45 (41%) Patienten Männer waren. Zehn Frauen (36%) waren von einer *Major Komplikation* betroffen, 65 (59%) zeigten keine *Major Komplikation*. Der p-Wert war mit $p = 0.034$ signifikant, die Odds Ratio lag bei 2.70 (95% CI 1.14 – 6.39). Das männliche Geschlecht zeigte sich somit als Risikofaktor für das Auftreten einer *postoperativen Major Komplikation*.

Ein ebenfalls signifikanter Unterschied zeigt die Variable *Erkrankungsdauer (Monate)*.

Der p-Wert lag bei 0.001, die Odds Ratio lag bei 0.8% pro Monat (hier als kontinuierliche Variable) mit einem 95% CI von 3-13%.

Auch die Variable *abdominelle Voroperationen* erbrachte im Vergleich der beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied. In der Gruppe der *Major Komplikationen* waren 11 (39%) der Patienten voroperiert. Von Patienten ohne eine postoperative *Major Komplikation*, waren lediglich 20 (18%) voroperiert. Für dieses Ergebnis lag der p-Wert bei $p=0.018$. Die Odds Ratio lag bei 3.32 (95% CI 1.29-8.07).

	Keine Komplikation(n=110)	Major Komplikation(n=28)	p
BMI (kg/m ²)*	22 [15-36]	23 [13-37]	0.717
Präoperative Blutwerte*			
Hb(g/dl)	12.7 [7.4-17.1]	14.1 [5.8-16.3]	0.077
Präop. Albumin (g/dl)	4.3 [3.6-5.0]	4.3 [3.5-4.8]	0.944
Raucher	37 (34%)	13 (46%)	0.271
Präoperative Medikation			
Azathioprin	42 (38%)	4 (14%)	0.023
TNF-alpha-Antagonist	21 (19%)	8 (29%)	0.302
Glucocorticoide	29 (26%)	7 (25%)	1.000

* Median und [Range]

Tabelle 14: Univariate Analyse *Major Komplikation* vs. keine postoperative Komplikation: Präoperative Parameter

Für die präoperativen Parameter konnte im Gruppenvergleich nur bei einem Parameter ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. 42 Patienten (38%) ohne eine postoperative *Major Komplikation* hatten zuvor eine Therapie mit Azathioprin erhalten. Bei Patienten mit einer *Major Komplikation* waren es nur 4 (14%) Patienten. Mit einer Odds Ratio von $p= 0.023$ (95% CI 0.12-0.96) konnte hier ein protektiver Effekt der Gabe von Azathioprin festgestellt werden.

	Keine Komplikation(n=110)	Major Komplikation(n=80)	p
Intraoperativer Blutverlust (ml)*	200 [20-1000]	200 [20-1200]	0.044
Fistulierender Verlauf	31 (28%)	14 (50%)	0.041

Tabelle 15: Univariate Analyse Major Komplikation vs. keine postoperative Komplikation: Perioperative Parameter

In Tabelle 15 der perioperativen Parameter zeigten sich zwei Variablen als Risikofaktoren für das Auftreten einer *Major Komplikation*:

Bei einem erwarteten intraoperativen *Blutverlust* $\geq 200\text{ml}$ ergab sich nach univariater Analyse des Medians ein signifikanter Unterschied von $p= 0.044$ bei einer Odds Ratio von 5.89 (95% CI 1.92-18.02).

Ein *fistulierender Verlauf* der Erkrankung konnte bei 14 (50%) der Patienten aus der Gruppe mit *Major Komplikationen* festgestellt werden. Es ergab sich ein Unterschied zur Patientengruppe ohne Komplikationen. Hier wiesen 31 (28%) der Patienten einen *fistulierenden Verlauf* der Erkrankung auf. Der p-Wert war mit $p=0.041$ signifikant. Die Odds Ratio lag bei 2.55 (95% CI 1.10-5.96).

	Keine Komplikation(n=110)	Major Komplikation(n=25)	p
Resektionsrand nicht entzündungsfrei	23 (21%)	7 (25%)	0.616

Tabelle 16: Univariate Analyse Major Komplikation vs. keine postoperative Komplikation: Postoperative Parameter

Die Variable *Resektionsrand nicht entzündungsfrei* zeigte kein signifikantes Ergebnis für die Berechnung in unserem Patientenkollektiv und kann somit nicht als Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen Komplikation gewertet werden.

3.4 Multivariate Analysen

3.4.1 Regressionsanalyse

Die Variablen, welche in den univariaten Analysen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Major-Komplikationen hatten, wurden in eine multivariate Regressionsanalyse eingeschlossen. Das Operationsverfahren wurde hierbei nicht berücksichtigt, um den Effekt der anderen Risikofaktoren nicht zu verfälschen, da der operative Zugangsweg, im Gegensatz zu den anderen Variablen, beispielsweise durch den Operateur beeinflussbar war und so einem deutlichen Bias unterliegt. Unten abgebildete Tabelle zeigt die Ergebnisse der multivariaten Analyse.

	p	Odds Ratio	RR (95% CI)
Geschlecht (Männlich)	0.035	2.986	1.078-8.273
Abdominelle Voroperationen	0.019	3.435	1.221-9.661
intraoperativer Blutverlust (ml)	0.990	1.000	0.998-1.002
Fistulierender Verlauf	0.035	3.144	1.087-9.093
Dauer (Monate)	0.001	1.009	1.004-9.093

Tabelle 17: Multivariate Regressionsanalyse für unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Major Komplikationen

In der multivariaten Analyse konnten folgende Faktoren als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Major Komplikationen identifiziert werden:

- das männlich Geschlecht
- abdominelle Voroperationen
- der fistulierende Krankheitsverlauf
- die Erkrankungsdauer

Das *männliche Geschlecht* ging mit einem 2.986-fachen Risiko einher eine Major Komplikation zu entwickeln, das Risiko war mit einem p-Wert von 0.035 signifikant erhöht.

Hatte eine *abdominelle Voroperation* stattgefunden, lag das Risiko eine postoperative Major Komplikation zu entwickeln bei 3.435. Der p-Wert war hier mit 0.019 signifikant.

Ein *fistulierender Krankheitsverlauf* ging mit einem 3.114-fachen Risiko einher eine postoperative Major Komplikation zu entwickeln. Der p-Wert lag bei 0.035.

Mit zunehmender *Erkrankungsdauer*, bestand ein 1.009-fach erhöhtes Risiko je Erkrankungsmonat für das Auftreten einer Major Komplikation. Der p-Wert betrug für diesen Faktor 0.001 und war damit ebenfalls statistisch signifikant.

4. Diskussion

Bei bis zu 90% der Morbus Crohn Patienten wird im Laufe Ihrer Erkrankung mindestens ein operativer Eingriff notwendig [88].

Um die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und des postoperativen Langzeitverlaufes positiv zu beeinflussen, ist es wichtig, Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen zu kennen [133]. Da der Langzeitverlauf hauptsächlich von schweren postoperativen Komplikationen beeinflusst wird [133], galt das besondere Interesse dieser Arbeit, Risikofaktoren welche das Auftreten von postoperativen Major Komplikationen begünstigen. Je mehr über solche Faktoren bekannt wird, desto mehr bietet sich die Chance, den postoperativen Verlauf durch Vermeidung solcher Faktoren, positiv zu beeinflussen.

Da der Parameter der unterschiedlichen Operationstechniken bereits in vielen Studien [134-137] als Ausgangspunkt für das Auftreten von postoperativen Komplikationen und für den weiteren Krankheitsverlauf als wichtig postuliert wurde, haben auch wir in dieser Arbeit zunächst ein Vergleich des Patientenkollektives bezüglich der angewandten Operationstechnik durchgeführt und im Weiteren unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen identifiziert.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der ersten Analyse unserer Patienten in welcher die Aufteilung hinsichtlich des operativen Zugangs geschah (laparoskopisch versus offen), konnten wir zeigen, dass die Gruppen sich in manchen Parametern unterscheiden, welche zu einer höheren Komplikationsrate bei den offen operierten Patienten beitragen. Nach entsprechendem Matching und Ausschluss von Notfalloperationen sind diese Unterschiede jedoch weitestgehend nicht mehr nachweisbar gewesen.

In der uni- und multivariaten Analyse ging es darum, Riskiofaktoren für das Auftreten von postoperativen Major Komplikationen zu finden. Parameter, die sich hier als statistisch signifikant zeigten, wurden im Anschluss in eine multivariate Analyse eingeschlossen.

4.1.1 Vergleich offen und laparoskopisch operierter Patienten

Bezogen auf die angewandte Operationstechnik zeigte sich im Gruppenvergleich, dass Patienten die offen operiert wurden, im Durchschnitt *7.50 Jahre älter* waren als Patienten die sich einem laparoskopischen Eingriff unterzogen.

Ein Grund dafür könnte sein, dass bei jüngeren Patienten die Motivation des Operateurs den Eingriff laparoskopisch durchzuführen, aufgrund des besseren kosmetischen Ergebnisses höher gewesen war. Ebenso zeigte sich, dass die laparoskopisch operierten Patienten zum Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung jünger waren als jene Patienten die offen operiert wurden. Letzlich haben jüngere Patienten aus beruflichen oder familiären Gründen ein größeres Interesse an einer kürzeren Krankenhausverweildauer [103, 138].

Betrachtet man die *Krankenhausverweildauer* im Vergleich bezüglich der Operationstechniken, so zeigt sich, dass die Patienten die offen operiert wurden, durchschnittlich 2.5 Tage länger stationär behandelt wurden, als Patienten, die sich einem laparoskopischen Eingriff unterzogen.

Dass der laparoskopische Eingriff mit einer kürzeren *Krankenhausverweildauer* einhergeht, zeigen auch die Ergebnisse anderer aktueller Studien [98, 138, 139].

Mit einem Median von 9.00 (5-59) Tagen in der laparoskopischen Gruppe, und 11.50 (5-270) Tagen in der offen-chirurgischen Gruppe, liegt das Ergebnis unserer Arbeit im Bereich der Ergebnisse vergleichbarer Studien [98, 140-142].

Interessant ist hierbei der Unterschied zwischen deutschen und amerikanischen Vergleichsstudien. So fällt auf, dass in amerikanischen Arbeiten [134, 143] für die Gruppe der laparoskopisch operierten Patienten Werte von 3.0-4.5 Tagen für den postoperativen Aufenthalt vorliegen. In deutschen Studien [109, 144, 145] liegt die Krankenhausaufenthaltsdauer mit 8.8-11 Tagen für die laparoskopische Gruppe deutlich über diesen Werten. Diese Beobachtung ist am ehesten auf Unterschiede im Gesundheits- und Abrechnungssystem zwischen den USA und Deutschland beziehungsweise Europa zurückzuführen, sodass die amerikanischen Patienten deutlich früher, zumindest in eine ambulante Weiterbetreuung entlassen werden.

Das *Befallsmuster* wurde in unserer Arbeit gemäß der Montreal Klassifikation eingeteilt [79]. Im Vergleich der beiden Gruppen war ein Unterschied in der Kategorie B gemäß Montreal Klassifikation also im *entzündlichen Verhalten der Erkrankung* zu finden.

Ein stenosierendes Entzündungsmuster lag bei 35 (60%) der laparoskopisch und 35 (44%) der offen operierten Patienten vor.

Umgekehrt verhielt es sich bei der Häufigkeit des perforierenden Entzündungsmusters. Hiervon waren mit 45 Patienten (56%) mehr offen operierte Patienten betroffen als in der laparoskopischen Gruppe, in der nur 22 Patienten (38%) eine perforierende Entzündung aufwiesen.

Der Grund für dieses Ergebnis kann -wie auch in anderen aktuellen Studien postuliert- darin zu sehen sein, dass ein perforierendes Entzündungsmuster als Risikofaktor für wiederholte chirurgische Eingriffe und für einen komplexeren Krankheitsverlauf betrachtet werden muss [146]. Ferner ist bei einem perforierenden oder fistulierenden Befall, häufig mit Abszessen und Konglomerattumoren im Abdomen zu rechnen sodass hier ein laparoskopisches Vorgehen erschwert oder unmöglich sein kann.

Auch im Vergleich innerhalb der Matched-Pair Gruppe ergab sich für die Kategorie B3, „intern penetrierender“ Verlauf, ein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Operationstechniken, mit mehr intern penetrierenden Erkrankungsmustern in der offen operierten Patientengruppe.

Dazu passend ist somit auch, dass der Anteil von Patienten, bei denen intraoperativ eine Fistel nachgewiesen werden konnte, in der offen operierten Gruppe mit 49 (59%) Patienten höher war als in der laparoskopischen Gruppe, in welcher nur fünf (9%) Patienten hiervon betroffen waren. Der p-Wert lag bei $p=0.01$. Auch in der Matched-Pair Analyse zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied mit einem p- Wert von $p=0.01$. An dieser Stelle muss somit auch angemerkt werden, dass der penetrierende oder fistulierende Verlauf sicher ein Selektionskriterium für einen offenen Zugangsweg für den behandelnden Chirurgen dargestellt hat und somit diesbezüglich ein Bias in der Zuordnung der Patienten in die Gruppe der offen oder laparoskopisch operierten Patienten vorliegt.

Ungefähr fünf Prozent aller Operationen bei Morbus Crohn Patienten werden als *Notfalloperation* durchgeführt [63, 147]. Diese Angabe entspricht dem Ergebnis unserer Arbeit, in der 5.8% aller Patienten einem Notfalleingriff unterzogen wurden. Alle acht Notfalloperationen in unserer Untersuchung wurden offen durchgeführt, sodass sich für die offene Gruppe ein Anteil von 10% an Notfalleingriffen ergibt. Dieser Unterschied im Anteil an Notfalloperationen zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten blieb auch nach dem Matching bestehen (p- Wert von 0.01).

Dieses Ergebnis untermauert, dass die unter Punkt 1.9.3 genannten Notfallindikationen auch in der aktuellen Literatur als absolute oder relative Kontraindikationen für ein laparoskopisches Vorgehen gelten [2, 63, 89, 90, 148].

Hingegen sind bereits Arbeiten zu finden, deren Ergebnisse zeigen, dass beispielsweise abdominelle Voroperationen nicht mehr als Kontraindikation für ein minimal-invasives Vorgehen anzusehen sind und für erfahrene Operateure kein Hindernis für einen laparoskopischen Eingriff darstellen [149-153].

Bei der Analyse der *präoperativen Blutwerte* zeigte sich ein *niedrigerer präoperativer Albuminwert* in der offen operierten, verglichen mit der laparoskopisch operierten Gruppe. Dies könnte darauf hinweisen, dass die offen operierten Patienten durch einen schwereren Krankheitsverlauf eventuell ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen hatten. In anderen Arbeiten war ein *niedriger präoperativer Albuminwert* als Zeichen einer katabolen Stoffwechsellage, als Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen nachgewiesen worden [154]. Bei der Interpretation dieser Daten muss allerdings berücksichtigt werden, dass der *präoperative Albuminwert* lediglich bei 19 unserer 138 Patienten vorlag, was seinerseits zu dem Unterschied zwischen beiden Gruppen beigetragen haben könnte.

Als ein Vorteil der laparoskopischen Chirurgie gegenüber dem offenen Eingriff hat sich auch in anderen Arbeiten der geringere *intraoperative Blutverlust* erwiesen [148].

Auch in unserer Studie zeigte sich für den Faktor *intraoperativer Blutverlust* ein signifikanter Unterschied zwischen der offen- und laparoskopisch operierten Gruppe. Mit einem Mittelwert von $150 \text{ ml} \pm 178$ lag der Blutverlust der laparoskopisch operierten Patienten deutlich unter dem der offen operierten Patienten, welche einen Blutverlust von $291 \text{ ml} \pm 247$ aufwiesen ($p < 0.01$). Dieser Unterschied erwies sich auch in der Matched-Pair Analyse als signifikant. Der p-Wert lag hier bei 0.04. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem anderer Studien, in denen ebenfalls ein geringerer Blutverlust in laparoskopisch versus offen operierten Patienten gezeigt werden konnte [155, 156]. In dieser Arbeit wurde ebenso versucht, den Einfluss der *NOD2(CARD15)-Mutation* auf die Art der angewandeten Operationstechnik festzustellen. Allerdings lagen nur von 49 Patienten Daten zu dieser genetischen Veränderung vor.

Im Hinblick auf die limitierten Daten, ist die Beobachtung dass das Vorliegen einer *NOD2-Mutation* keinen Einfluss auf die Art der angewandeten Operationstechnik bei unseren Patienten hatte, nur eingeschränkt zu verwerthen. Wichtig zu erwähnen bleibt

jedoch die Tatsache, dass das Vorliegen einer solchen *NOD2-Mutation* einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu haben scheint [157, 158].

4.1.2 Vergleich postoperativer Komplikationen zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten

In unserer Arbeit wurde das Auftreten von *postoperativen Komplikationen* nach verschiedenen Kriterien ausgewertet.

Zunächst wurde das Auftreten einer *postoperativen Komplikation* in Abhängigkeit von der Art der Operation (laparoskopisch vs. offen) betrachtet. Hierbei zeigte sich, dass in der laparoskopischen Gruppe weniger (29%) postoperative Komplikationen auftraten als in der Gruppe der offenen Eingriffe (48%). Dieser Unterschied war signifikant mit einem p-Wert von 0.0036.

Betrachtet man das Auftreten der *postoperativen Komplikationen* gemäß der Einteilung nach *Minor und Major Komplikationen*, so zeigt sich in unserer Arbeit hier kein signifikanter Unterschied.

Da allerdings ein paralytischer Ileus bei laparoskopisch operierten Patienten nie auftrat, zeigte sich, dass diese Art der Komplikation bei offen operierten Patienten mit einem p-Wert von 0.021 signifikant häufiger auftrat.

Auch in der Matched-Pairs Analyse zeigte sich das Auftreten *postoperativer Komplikationen* mit 29% in der offen chirurgischen Gruppe häufiger, als in der Gruppe der laparoskopisch operierten Patienten, bei denen es nur in 11% der Fälle zum Auftreten postoperativer Komplikationen kam. Mit einem p-Wert von 0.04 war dieses Ergebnis ebenfalls signifikant. Bezüglich des Auftretens von *Minor und Major Komplikationen*, wies zwar auch hier die offen operierte Gruppe mit 16% versus 9% in der laparoskopischen Gruppe mehr *Minor Komplikationen* auf, aber auch hier war der Unterschied nicht signifikant. Auch hinsichtlich der *Major Komplikationen* zeigte sich nach dem Matching kein Unterschied mehr zwischen beiden Gruppen.

In der Literatur finden sich für Ileozökalresektionen bei Morbus Crohn Patienten Komplikationsraten von 10% bis 29,5% für die laparoskopische [109, 140, 159] und 9% bis 43% für die offene Operation [135, 140, 160], wobei letztere Operationstechnik damit im Durchschnitt etwas höher liegt. Diese Arbeiten konnten jedoch im Vergleich beider Operationstechniken keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Operationstechniken aufweisen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Komplikationsraten nach laparoskopischer, versus offener Ileozökalresektion bei Crohn-Patienten, findet sich allerdings in neueren Arbeiten [100, 141, 156], deren Ergebnisse somit mit dem Ergebnis der vorliegenden Daten unserer Studie vergleichbar sind.

Bezüglich des Auftretens der *Minor und Major Komplikationen* zeigt eine aktuelle Studie von Lee et al. [156], dass Patienten, welche laparoskopisch operiert wurden, insgesamt weniger postoperative Komplikationen hatten und somit auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes vermindert war. Diese Ergebnisse zeigen sich auch in unserer Arbeit (siehe oben). Auch andere Studien [100, 134, 141, 161] weisen ähnliche Ergebnisse auf. Zu beachten ist hierbei, dass nicht jeder Autor die gleiche Definition von *Minor und Major Komplikationen* verwendet, sich diese aber größtenteils ähnlich sind. Neben der Einteilung nach Minor und Major Komplikationen verwendeten wir deshalb die etablierte *Clavien-Dindo Klassifikation* zur Einteilung des Schweregrads der Komplikationen [132].

In unserer Arbeit waren zusammenfassend etwa die Hälfte der Komplikationen mit konservativen Maßnahmen zu beherrschen, die andere Hälfte erforderte gemäß der Clavien-Dindo Klassifikation eine chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention unter Allgemeinnarkose.

In der aktuellen Literatur finden sich nur zwei Studien [139, 162], welche die postoperativen Komplikationen nach Ileozökalresektionen bei Morbus Crohn Patienten anhand der *Clavien-Dindo Klassifikation* auswerten.

Unter Beachtung, der jeweiligen Größe des untersuchten Patientenkollektives, sind die Ergebnisse der beiden Arbeiten mit den unsrigen vergleichbar. Identisch ist die Tatsache, dass in keiner der Arbeiten, auch nicht in der unseren, Patienten der Stufe V zugeordnet wurden, der Tod als postoperative Komplikation also nie auftrat.

Interessanter Weise waren nach Ausschluss der Notfälle in der Matched-Pairs Analyse keine Unterschiede mehr im Auftreten von *Minor und Major Komplikationen* zwischen beiden Gruppen nachweisbar. Es ist vorstellbar, dass Notfalloperationen eine höhere Komplikationsrate haben und diese, da sie nur in der Gruppe der offen operierten Patienten vorkamen, so die Komplikationsrate dieser Gruppe im Vergleich zu den laparoskopisch operierten Patienten angehoben haben, was zu den oben beschriebenen Unterschieden in der Komplikationsrate zwischen beiden Gruppen beigetragen haben könnte [163]

Unsere Studie hat versucht den Einfluss der *NOD2 (CARD15)-Mutation* auf das Auftreten postoperativer Komplikationen mit einzubeziehen. Allerdings lagen nur von 49 Patienten Daten zur *NOD2-Mutation* vor. Im Hinblick auf diese limitierten Daten ist der fehlende signifikante Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen kritisch zu werten. Wie schon unter 1.3.1 beschrieben gibt es inzwischen zahlreiche Arbeiten, welche das Vorliegen der CARD-Mutation mit einem schwereren Krankheitsverlauf des Morbus Crohn in Verbindung bringen [23]. Da bei schwereren Krankheitsverläufen früher von hochgradigen Stenosen und Abszessbildung ausgegangen werden kann, ist bei Patienten mit dem Vorliegen einer solchen Mutation eine chirurgische Therapie vermutlich früher und / oder häufiger notwendig [164]. So besteht durchaus die Wahrscheinlichkeit, dass das Vorliegen der *NOD2-Mutation* einen Einfluss auch auf den postoperativen Verlauf hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen hat. Die Tatsache, dass wir dies in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisen konnten, könnte darauf zurückzuführen sein, dass nur von 49 der 138 Daten zur CARD-Mutation vorliegen.

4.1.3 Uni- und Multivariate Analyse: Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Major Komplikationen im Gesamtkollektiv

Um mögliche Einflussfaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen zu identifizieren, wurden Patienten mit und ohne postoperative Komplikationen in eine univariate Analyse aufgenommen. Da sich in Zwischenberechnungen zeigte, dass der Endpunkt Minor Komplikation keine relevanten statistischen Ergebnisse liefert, haben wir den Schwerpunkt der Arbeit auf den Endpunkt Major Komplikationen gelegt, zumal diese Komplikationen einen stärkeren Einfluss auf den weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts, wie auch auf die Situation des Patienten nach Entlassung haben. So konnte festgestellt werden für welche der potentiellen Einflussfaktoren sich im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied darstellt. Anschließend wurde mit Hilfe einer multivariaten Analyse berechnet, welcher der Einflussfaktoren das Risiko für das Auftreten postoperativer Major Komplikationen erhöht.

Die univariaten Analysen für Risikofaktoren, welche das Auftreten von Major postoperativen Komplikationen begünstigen, zeigen die Tabellen in 3.3.1.

Männliches Geschlecht, Erkrankungsdauer, abdominelle Voroperationen, intraoperativer Blutverlust sowie ein *fistulierender Krankheitsverlauf* waren die Faktoren, welche mit einem erhöhten Risiko, für das Auftreten von postoperativen Major Komplikationen

assoziiert waren (alle mit einem p-Wert < 0.05). Dahingegen schien eine präoperative *Azathioprin Therapie* einen protektiven Einfluss auf das Auftreten postoperativer Major Komplikationen zu haben.

Die Faktoren *NOD2-Mutation vorhanden, Notfalloperation, Raucher, präoperative Blutwerte, präoperative Therapie mit Steroiden* sowie ein *nicht entzündungsfreier Resektionsrand*, waren in unserer Arbeit keine begünstigenden Faktoren für das Auftreten von postoperativen Major Komplikationen.

In der multivariaten Analyse zeigten sich anschließend folgende der oben aufgeführten Faktoren als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen Major Komplikationen: *Männliches Geschlecht, Erkrankungsdauer* (Zeitspanne von der Diagnosestellung bis zur Operation), *abdominelle Voroperationen* und der *fistulierende Krankheitsverlauf*.

Der in der univariaten Analyse signifikante Einflussfaktor *angewandte Operationstechnik* wurde nicht in die multivariate Analyse miteinbezogen. Grund hierfür war die Tatsache, dass die Wahl der operativen Technik im Voraus schon durch viele Variablen, wie abdominelle Voroperationen, fistulierender Krankheitsverlauf sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten und die Präferenz des Operateurs beeinflusst wird und somit viele Confounder das mögliche Ergebnis gestört hätten. Da die Regressionsanalyse an Aussagekraft verliert, je mehr Faktoren untersucht werden, ist dieser Entschluss bewusst getroffen worden.

Der Faktor *männliches Geschlecht* findet sich in keiner, thematisch mit unserer Studie vergleichbaren Arbeit, als Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen beschrieben [162, 165]. Lediglich in der Arbeit von Bernell et al.[166] wird das Geschlecht, hier allerdings das weibliche Geschlecht, als ein Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen Komplikation, festgestellt. Allerdings konnte eine Studie aus dem Jahre 2006 [167], welche Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz nach distalen gastrointestinalen Anastomosen bei Patienten mit kolorektalen Erkrankungen erhob, ein signifikant höheres Risiko für Männer aufzeigen, wengleich der Pathomechanismus (engeres Becken der Männer, schwierigere Operation, etc.) hier ein anderer sein dürfte, als bei der Ileozökalresektion. Eine geschlechtsspezifische Beeinflussung der allgemeinen postoperativen Komplikationsrate ist jedoch nicht auszuschließen, auch wenn geschlechtsspezifische Unterschiede in den anatomischen Gegebenheiten bei der Ileozökalresektion keine relevante Rolle spielen dürften. Wichtig

bleibt also zu bemerken, dass, wenn auch nicht zu beeinflussen, der Faktor Geschlecht, einen Einfluss auf den postoperativen Verlauf der Erkrankung nehmen kann.

In einigen Studien [110, 168] wird die Dauer der Symptomatik bis zur operativen Therapie (*Erkrankungsdauer*) in Zusammenhang mit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen gebracht. Im direkt Vergleich hierzu konnten auch wir in unserer Arbeit feststellen, dass der Zeitraum von der Diagnosestellung bis zur durchgeführten Operation, einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Major Komplikationen darstellt. Mit jedem Jahr der *Erkrankungsdauer* stieg das Risiko für postoperative Major Komplikationen um 11%.

Um also den besten Zeitpunkt für eine Operation festzulegen und damit postoperative Komplikationen zu vermeiden [169, 170], ist eine interdisziplinäre Betreuung des Patienten von ausgesprochener Bedeutung. So kann die Chance geschaffen werden, dass der Patient schon früh von chirurgischer Seite begleitet wird und der richtige Zeitpunkt der Indikationsstellung nicht verpasst wird.

Abdominelle Voroperationen stellen den Chirurgen vor das Problem, dass bei einem erneuten Eingriff, ein solcher durch Narbenbildung und intraabdominelle Adhäsionen erschwert sein kann. So liegt die Vermutung nahe, dass eine *abdominelle Voroperation* das Risiko für das Auftreten von postoperativen Komplikationen erhöht, welche von unserer Arbeit bestätigt wird. Für das Auftreten der postoperativen Major Komplikationen zeigte sich eine stattgehabte *abdominelle Voroperation* als unabhängiger Risikofaktor.

In der Literatur finden sich zu dieser Vermutung widersprüchliche Aussagen. In einer Arbeit von Yamamoto et al. [112] wird kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von postoperativen Komplikationen und abdominalen Voroperationen gesehen.

Riss et al.[171] hingegen geben in ihrer Arbeit an, dass vorausgegangene Operationen das Risiko für einen erneuten operativen Eingriff im Laufe der Krankheitsgeschichte erhöhen. Auch andere Autoren stellen die Vermutung an, dass Patienten, die abdominal voroperiert worden waren, häufig auf Grund einer ersten Resektion im Verlauf ihrer Crohn-Erkrankung, einen schwereren Krankheitsverlauf zeigen und das Risiko für postoperative Komplikationen folglich erhöht war [152, 153]

In der Arbeit von Bernell et al.[166] , wird ein *fistulierender Krankheitsverlauf* als Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen beschrieben.

Andere Studien machen zu diesem Faktor keine Aussage [162, 165, 172]. Post et al.[173] stellen in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen einem fistulierenden

Krankheitsverlauf und einem früheren chirurgischen Rezidiv dar. Dies untermauert die Tatsache, dass in unserer Studie ein *fistulierender Krankheitsverlauf* als ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen ist. In diesem Zusammenhang möchten wir auch darauf hinweisen, dass das Vorliegen eines fistulierenden Krankheitsverlaufes ein wichtiger Faktor war, um eine offene Operationstechnik anzuwenden. So waren in der offenen Operationsgruppe 59% der Patienten von einem *fistulierenden Krankheitsverlauf* betroffen, in der Gruppe der laparoskopischen Eingriffe waren es nur neun Prozent.

Andere Variablen wie die genetischen Eigenschaften der Patienten sind Parameter, welche präoperativ nicht beeinflusst werden können. Das homozygote Vorliegen der *NOD2-Mutation* wurde als ein Marker beschrieben, welcher bei Vorliegen einen schweren Krankheitsverlauf des Morbus Crohn begünstigt. Oft werden hier fistulierende Krankheitsverläufe und häufige Stenosenbildung beobachtet [157]. In unseren Daten von Patienten mit *NOD2-Mutation* hatten 9.6% diese homozygote Variante. Die Vermutung, dass das Vorliegen dieser homozygoten Form der Mutation einen komplizierten postoperativen Verlauf begünstigen könnte, kann unsere Arbeit allerdings nicht unterstützen.

Zu Faktoren welche beeinflusst werden können, gehört die *präoperative Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten*. Hier gibt es zahlreiche Studien, welche die Bedeutung dieser pharmakologischen Therapie hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen diskutieren und oft zu widersprüchlichen Ergebnissen kommen [112, 115, 174]. Unsere Arbeit zeigt, dass für die *präoperative Einnahme von Azathioprin* ein protektiver Effekt (da das Relative Riskio hier zwischen 0-1 liegt) besteht. Für die Einnahme von *Steroiden oder TNF-alpha-Blockern* konnte hingegen kein protektiver Effekt dargestellt werden, jedoch zeigten sie sich auch nicht als Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen Major Komplikationen, was bereits durch andere Arbeiten belegt wurde [117, 175]. Allerdings zeigt eine aktuelle Arbeit einen Zusammenhang zwischen dem TNF-alpha Spiegel im Blut und dem damit verbundenen nachteiligen postoperativen Verlauf der Patienten [176].

Weitere Faktoren welche präoperativ beeinflusst werden können, sind der Ernährungszustand und der damit verbundene *Albuminspiegel* der Patienten. Wie bereits aus einigen Studien hervorgeht [112, 114] kann ein schlechter Ernährungszustand, welcher sich in einem verminderten Body Mass Index,

vermindertem *Albuminspiegel* oder niedrigem Hämoglobinwert darstellt, zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von postoperativen Komplikationen führen.

Wie in 4.1.1 schon diskutiert, ließ sich aufgrund mangelnder Daten bezügl. der präoperativen *Albuminwerte*, keine Aussage für unser Patientenkollektiv treffen. Dieser Zusammenhang sollte in nachfolgenden Arbeiten weiter untersucht werden.

4.2 Methodendiskussion

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv und unsere Ergebnisse stellen eine Studie über einen Beobachtungszeitraum von neun Jahren, mit insgesamt 138 Patienten dar.

Hinsichtlich der *Größe des Kollektivs* und dem *Beobachtungszeitraum*, liegt die Studie im oberen Drittel vergleichbarer Publikationen, die zwischen 76-161 Patienten untersuchten [110, 139, 153, 172, 177-179].

Da unsere Arbeit keine randomisierte Studie darstellt, muss der Vergleich hinsichtlich der postoperativen Komplikationsrate kritisch betrachtet werden. Oft ist die Wahl des operativen Zugangs (laparoskopischer Eingriff oder offene Laparatomie) durch multiple äußere Umstände bestimmt [134]. So haben in unserer Studie sicherlich Faktoren wie Notfall-Operation, abdominelle Voroperationen, Alter des Patienten, ein fistulierender Erkrankungsverlauf etc., die Zuordnung zur laparoskopischen, beziehungsweise offenen Gruppe im Sinne eines Selektionsbias beeinflusst.

Um diesen Selektionsbias zu verringern, wurde ein Matching durchgeführt, d.h. es wurden Paare nach gewissen Kriterien (Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer) gebildet, um den Selektionsbias zu verringern. So konnte festgestellt werden, ob Parameter die im Gesamtkollektiv einen signifikanten Unterschied darstellten in der Matched-Pairs-Analyse ebenfalls einen solchen Effekt zeigen. Es konnte festgestellt werden, dass sich die Unterschiede hinsichtlich der Komplikationen durch das Matching verringerten. So war in der Matched-Pairs Analyse nur noch ein signifikanter Unterschied für das Auftreten einer *generellen postoperativen Komplikation* zwischen beiden Gruppen zu finden. Das Auftreten eines *paralytischen Ileus (Minor Komplikation)*, welcher im ungematchten Vergleich noch einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,01 darstellte, war in der Matched-Pairs Analyse nicht mehr signifikant.

Da Ileozökalresektionen die als Notfalleingriff durchgeführt werden, generell eine höhere postoperative Komplikationsrate aufweisen [114, 148], wurden in einem weiteren Schritt alle Notfall-Operationen aus der Matched-Pairs Analyse ausgeschlossen, um auch hier einen möglichen Confounder auszuschließen.

Damit war ein signifikanter Unterschied, hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen laparoskopisch und offen operierten Patienten, in der Matched-Pairs Analyse nicht mehr nachweisbar.

Wenngleich die fehlende Randomisierung als Kritikpunkt unserer Arbeit zu sehen ist, so ist anzumerken, dass in der Literatur weder eine randomisierte noch eine gleich große Patientengruppe zu dieser Fragestellung untersucht wurde. So stellt die Arbeit von Stoochi et al. [172] die nahezu einzig thematisch vergleichbare Studie zu der unseren dar. Auch wenn Stoochi et al. ein randomisiertes Kollektiv untersuchten, ist die Gruppengröße des Kollektives mit insgesamt lediglich 56 Patienten doch wesentlich kleiner als die unserer Arbeit.

In der Arbeit von Kanazawa et al. [165] findet sich zwar eine Gruppenkollektivgröße von 550 Patienten, thematisch wird aber nur das Auftreten einer intraabdominellen, septischen postoperativen Komplikation beleuchtet. Kritik kann hier an den fehlenden Daten zum genauen postoperativen Verlauf geübt werden. Die Aussagekraft ist im Hinblick auf die erwähnte Thematik damit eingeschränkt.

Weitere Studien die sich thematisch mit den gleichen Gesichtspunkten wie unsere Arbeit beschäftigen, sind die von Bernell et al. [166] und Lauterbach et al. [170]. Auch wenn die Arbeit von Bernell et al. mit einer Gruppengröße von 1,936 Patienten eine Kohortenstudie darstellt, muss beachtet werden, dass sich seit dem Datum der Veröffentlichung im Jahre 2000, die laparoskopische Operationstechnik stark weiterentwickelt hat, sodass hier der aktuelle Aussagewert begrenzt ist. Das Publikationsdatum von Lauterbach et al. liegt mit dem Jahr 1998 noch weiter zurück, das Studiendesign war ebenfalls retrospektiv, die Kollektivgröße umfasste jedoch lediglich 88 Patienten.

Eine neuere Arbeit stellt die Studie von Riss et al. aus dem Jahre 2012 [162] dar. Auch hier wurde das Auftreten von postoperativen Komplikationen nach Ileozökalresektionen bei Crohn Patienten untersucht, allerdings wurden nur laparoskopische Eingriffe beleuchtet.

So stellt unsere Arbeit zu diesem Thema, trotz fehlender Randomisierung, eine Studie mit einer relevanten Gruppengröße (138 Patienten) und einer sehr ausführlichen Aufarbeitung und Analyse der Daten dar. Durch die umfangreiche Datenmenge konnten viele Einflussfaktoren untersucht werden und die Aussagekraft wurde durch das Matching sowie durch uni- und multivariate Analyse verstärkt.

4.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten wir das *männliches Geschlecht*, *abdominelle Voroperationen*, *fistulierenden Krankheitsverlauf* und die *Erkrankungsdauer*, als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen nach Ileozökalresektionen bei Patienten mit Morbus Crohn identifizieren. Einige dieser Faktoren können durch eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten beeinflusst werden. Die Ergebnisse unserer Untersuchung helfen bei der präoperativen Risikoeinschätzung und Planung des operativen Eingriffs, sowie bei der Aufklärung und Beratung der Patienten.

5. Literaturverzeichnis

1. K. Herrlinger, E.F.S., F. Fischer, H.-P. Bruch, Morbus Crohn, in Gastroenterologie- Das Referenzwerk für Klinik und Praxis Band 1: Intestinum, W.F. Jürgen F. Riemann, Peter R. Galle, Joachim Mössner, Editor. 2010, Georg Thieme Verlag KG , Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart: Germany. p. 732-751.
2. Kucharzik, T., Morbus Crohn, in Klinische Gastroenterologie, H. Messmann, Editor. 2012, Georg Thieme Verlag KG , Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart: Germany. p. 371-382.
3. Crohn, B.B., L. Ginzburg, and G.D. Oppenheimer, Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932. Mt Sinai J Med, 2000. 67(3): p. 263-8.
4. Fazio, V.W. and A.H. Aufses, Jr., Evolution of surgery for Crohn's disease: a century of progress. Dis Colon Rectum, 1999. 42(8): p. 979-88.
5. J.Stein, F.M., R.M. Starlinger, W.F. Caspary, Morbus Crohn, in Darmkrankheiten- Klinik, Diagnostik und Therapie, J.S. W.F Caspary, Editor. 1999, Springer Verlag: Germany. p. 439-462.
6. Lockhart-Mummery, H.E. and B.C. Morson, Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. Gut, 1960. 1: p. 87-105.
7. Van Assche, G., et al., The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis, 2010. 4(1): p. 7-27.
8. Cho, J.H., Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations. World J Gastroenterol, 2008. 14(3): p. 338-47.

9. Card, T., R. Hubbard, and R.F. Logan, Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2003. 125(6): p. 1583-90.
10. Canavan, C., K.R. Abrams, and J.F. Mayberry, Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2007. 25(8): p. 861-870.
11. Hutfless, S.M., et al., Mortality by Medication Use Among Patients With Inflammatory Bowel Disease, 1996–2003. *Gastroenterology*, 2007. 133(6): p. 1779-1786.
12. Hanauer, S.B., Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2006. 12(5): p. S3-S9.
13. Manninen, P., et al., Mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease. A population-based study in Finland. *J Crohns Colitis*, 2012. 6(5): p. 524-8.
14. Naser, S.A., et al., Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 2012. 18(5): p. 412-24.
15. Spehlmann, M.E., et al., Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*, 2008. 14(7): p. 968-76.
16. Probert, C.S., et al., Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire. *Gut*, 1993. 34(11): p. 1547-51.
17. N.P. Thomson , R.D., R.E. Pounder, A.J. Wakefield, Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ*, 1996 January 13; 312(321(7023)): p. 95-96.
18. Halfvarson, J., et al., Longitudinal concordance for clinical characteristics in a Swedish-Danish twin population with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007. 13(12): p. 1536-1544.

19. Halme, L., et al., Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(23): p. 3668-72.
20. Hugot, J.-P., et al., Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001. 411(6837): p. 599-603.
21. Ogura, Y., et al., A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001. 411(6837): p. 603-6.
22. Chen, Y., et al., MiR-122 targets NOD2 to decrease intestinal epithelial cell injury in Crohn's Disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013.
23. Seiderer, J., et al., Homozygosity for the CARD15 frameshift mutation 1007fs is predictive of early onset of Crohn's disease with ileal stenosis, entero-enteral fistulas, and frequent need for surgical intervention with high risk of re-stenosis. *Scand J Gastroenterol*, 2006. 41(12): p. 1421-32.
24. Nasir, B.F., et al., An Envirogenomic Signature Is Associated with Risk of IBD-Related Surgery in a Population-Based Crohn's Disease Cohort. *J Gastrointest Surg*, 2013.
25. Seiderer, J., et al., Predictive value of the CARD15 variant 1007fs for the diagnosis of intestinal stenoses and the need for surgery in Crohn's disease in clinical practice: results of a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*, 2006. 12(12): p. 1114-21.
26. Cleynen, I., et al., Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut*, 2012.
27. Noth, R., et al., Anti-TNF-alpha antibodies improve intestinal barrier function in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 2012. 6(4): p. 464-9.
28. Shanahan, F., Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut V. Mechanisms of immunologic sensation of intestinal contents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000. 278(2): p. G191-6.

29. Shanahan, F., Crohn's disease. *Lancet*, 2002. 359(9300): p. 62-9.
30. Jager, S., E.F. Stange, and J. Wehkamp, Inflammatory bowel disease: an impaired barrier disease. *Langenbecks Arch Surg*, 2013. 398(1): p. 1-12.
31. Behr, M.A. and V. Kapur, The evidence for *Mycobacterium paratuberculosis* in Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008. 24(1): p. 17-21.
32. Robertson, D.J. and R.S. Sandler, Measles virus and Crohn's disease: a critical appraisal of the current literature. *Inflamm Bowel Dis*, 2001. 7(1): p. 51-7.
33. Desai, H.G. and P.A. Gupte, Increasing incidence of Crohn's disease in India: is it related to improved sanitation? *Indian J Gastroenterol*, 2005. 24(1): p. 23-4.
34. Zheng, J.J., et al., Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis*, 2005. 6(4): p. 175-81.
35. Barreiro-de Acosta, M., et al., Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2011. 5(6): p. 566-9.
36. Mahid, S.S., et al., Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 2006. 81(11): p. 1462-71.
37. Loftus, E.V., Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004. 126(6): p. 1504-1517.
38. Cosnes, J., et al., Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1996. 110(2): p. 424-31.
39. Russel, M.G.V.M., et al., Inflammatory bowel disease: Is there any relation between smoking status and disease presentation? *Inflammatory Bowel Diseases*, 1998. 4(3): p. 182-186.

40. Lindberg, E., G. Jarnerot, and B. Huitfeldt, Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut*, 1992. 33(6): p. 779-82.
41. Lissner D, R.W., Papay P, Ho E, Gratzler C, DeJaco C, Novacek G, Vogelsang H, Miehsler W, Passiv Smoking During Childhood Increases the Risk for Intestinal Surgery in Patients with Crohn`s Disease. *Gastroenterol.*, 2008(134(4)).
42. Seksik, P., et al., Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. 15(5): p. 734-41.
43. Papay, P., et al., The impact of thiopurines on the risk of surgical recurrence in patients with Crohn's disease after first intestinal surgery. *Am J Gastroenterol*, 2010. 105(5): p. 1158-64.
44. Cornish, J.A., et al., The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(9): p. 2394-400.
45. Castiglione, F., et al., Risk factors for inflammatory bowel diseases according to the "hygiene hypothesis": a case-control, multi-centre, prospective study in Southern Italy. *J Crohns Colitis*, 2012. 6(3): p. 324-9.
46. Kaplan, G.G., et al., The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(11): p. 2925-31.
47. Yamamoto, T., Nutrition and diet in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013. 29(2): p. 216-21.
48. Hunter, J.O., Nutritional factors in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998. 10(3): p. 235-7.
49. Molodecky, N.A. and G.G. Kaplan, Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2010. 6(5): p. 339-46.

50. Lerebours, E., et al., Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*, 2007. 102(1): p. 122-31.
51. Mawdsley, J.E. and D.S. Rampton, Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*, 2005. 54(10): p. 1481-91.
52. Rexroth, G., Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, in *Gastroenterologie*, D.G. Rexroth, Editor. 2005, Verlag Hans Huber: Germany. p. 253-276.
53. Zeuzem S. , R.W., *Gastroenterologie*, in *Duale Reihe- Innere Medizin*, D.m.K.B. Dr.med. Alexander Bob, Editor. 2013, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 545-557.
54. Present, D.H., et al., Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1999. 340(18): p. 1398-405.
55. Rankin, G.B., et al., National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*, 1979. 77(4 Pt 2): p. 914-20.
56. Marks, C.G., J.K. Ritchie, and H.E. Lockhart-Mummery, Anal fistulas in Crohn's disease. *Br J Surg*, 1981. 68(8): p. 525-7.
57. Buchmann, P., et al., Natural history of perianal Crohn's disease. Ten year follow-up: a plea for conservatism. *Am J Surg*, 1980. 140(5): p. 642-4.
58. Goebell, H., Perianal complications in Crohn's disease. *Neth J Med*, 1990. 37 Suppl 1: p. S47-51.
59. Feuerbach, S. and J. Scholmerich, [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. 40(4): p. 415-28.

60. Weedon, D.D., et al., Crohn's Disease and Cancer. *New England Journal of Medicine*, 1973. 289(21): p. 1099-1103.
61. Basseri, R.J., et al., Colorectal cancer screening and surveillance in Crohn's colitis. *J Crohns Colitis*, 2012. 6(8): p. 824-9.
62. Gillen, C.D., et al., Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut*, 1994. 35(5): p. 651-5.
63. Schürmann, G. and M. Bode, Morbus Crohn-Chirurgie. *Der Chirurg*, 2002. 73(11): p. 1138-1150.
64. Asher Kornbluth, D.B.S., Peter Salomon, Crohn's Disease, in *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- Pathophysiology/Diagnosis/Management*, M.H.S. Mark Feldman, Bruce F. Scharschmidt,, Editor. 1973, W:B: Saunders Company: Unites States of America. p. 1707-1729.
65. Rogler, G. and J. Schölmerich, Extraintestinale Manifestationen bei chronischentzündlichen Darmerkrankungen*. *coloproctology*, 2004. 26(3): p. 152-162.
66. Stange, E.F., et al., [Diagnostics and treatment of Crohn's disease -- results of an evidence-based consensus conference of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol*, 2003. 41(1): p. 19-20.
67. Dignass, P.D.A., Crohnisch entzündliche Darmerkrankungen- Extraintestinale Manifestationen. *Der Gastroenterologe*, 2007. 2007/6: p. 440-446.
68. Williams, H., D. Walker, and T. Orchard, Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Current Gastroenterology Reports*, 2008. 10(6): p. 597-605.
69. Timani, S. and D.F. Mutasim, Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol*, 2008. 26(3): p. 265-73.

70. Greenstein, A.J., H.D. Janowitz, and D.B. Sachar, The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1976. 55(5): p. 401-12.
71. Rothfuss, K.S., E.F. Stange, and K.R. Herrlinger, Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(30): p. 4819-31.
72. Schölmerich, J., Therapie extraintestinaler Symptome bei chronischentzündlichen Darmerkrankungen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift - DMW*, 1989. 114(23): p. 914.
73. A. Brüning, N.H., Magen-Darm-Trakt, in *Basislehrbuch- Innere Medizin*, S.K. Herbert Renz-Polster, Editor. 2013, Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, München: München. p. 549-558.
74. Feuerbach, S. and J. Schölmerich, Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *Der Radiologe*, 2000. 40(3): p. 324-338.
75. Best, W.R., et al., Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology*, 1976. 70(3): p. 439-44.
76. Yoshida, E.M., The Crohn's Disease Activity Index, its derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a review of instruments to assess Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*, 1999. 13(1): p. 65-73.
77. Harvey, R.F. and J.M. Bradshaw, A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*, 1980. 1(8167): p. 514.
78. Gasche, C., et al., A simple classification of Crohn's disease: Report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2000. 6(1): p. 8-15.

79. Satsangi, J., et al., The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 2006. 55(6): p. 749-53.
80. Freeman, H.J., Application of the Montreal classification for Crohn's disease to a single clinician database of 1015 patients. *Can J Gastroenterol*, 2007. 21(6): p. 363-6.
81. Leiss, O. and N. Borner, [Vienna classification of Crohn's disease: helpful or dispensable? A critical view]. *Z Gastroenterol*, 2007. 45(3): p. 265-72.
82. Hoffmann, J.C., et al., [Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease]. *Z Gastroenterol*, 2008. 46(9): p. 1094-146.
83. Dignass, A., et al., The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*, 2010. 4(1): p. 28-62.
84. Seow, C.H., et al., Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(3): p. CD000296.
85. al., H.J.e., Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn. *Z Gastroenterol*, 2008. 46: p. 1094-1146.
86. Osterman, M.T., et al., Comparative Effectiveness of Infliximab and Adalimumab for Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013.
87. Keane, J., et al., Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*, 2001. 345(15): p. 1098-104.
88. Lewis, R.T. and D.J. Maron, Efficacy and complications of surgery for Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2010. 6(9): p. 587-96.
89. Chandra, R. and J.W. Moore, The surgical options and management of intestinal Crohn's disease. *Indian J Surg*, 2011. 73(6): p. 432-8.

90. C. Tjaden, T.H., J. Schmidt, Morbus Crohn, in Praxis der Visceralchirurgie-Gastroenterologische Chirurgie, M.R. J.R. Siewert, V. Schumpelick, Editor. 2011, Springer Verlag Heidelberg. p. 518-524.
91. Lindsey, I., et al., A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(12): p. 1608-15.
92. Tozer, P.J., et al., Review article: medical, surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011. 33(1): p. 5-22.
93. Post, S., Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa, in *Viszeralchirurgie*, A.E. H.Becker, H-D. Röher, Editor. 2006, Elsevier GmbH München. p. 535-552.
94. Heuman, R., et al., The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg*, 1983. 70(9): p. 519-21.
95. Ambe, R., L. Campbell, and B. Cagir, A comprehensive review of strictureplasty techniques in Crohn's disease: types, indications, comparisons, and safety. *J Gastrointest Surg*, 2012. 16(1): p. 209-17.
96. Fazio, V.W., et al., Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg*, 1996. 224(4): p. 563-71; discussion 571-3.
97. Soop, M., et al., Safety, feasibility, and short-term outcomes of laparoscopically assisted primary ileocolic resection for Crohn's disease. *Surg Endosc*, 2009. 23(8): p. 1876-81.
98. Maartense, S., et al., Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. *Ann Surg*, 2006. 243(2): p. 143-9; discussion 150-3.
99. Tan, J.J. and J.J. Tjandra, Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*, 2007. 50(5): p. 576-85.

100. Milsom, J.W., et al., Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 2001. 44(1): p. 1-8; discussion 8-9.
101. Rosenthal, R.J., B. Bashankaev, and S.D. Wexner, Laparoscopic management of inflammatory bowel disease. *Dig Dis*, 2009. 27(4): p. 560-4.
102. Shaffer, V.O. and S.D. Wexner, Surgical management of Crohn's disease. *Langenbecks Arch Surg*, 2013. 398(1): p. 13-27.
103. Dr. Markus Kleemann, H.E., Stefan Farke, Oliver Schwandner, Hans-Peter Bruch, *Laparoskopische Chirurgie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen*. *Coloproctology*, 2010. 2004/5: p. 259-264.
104. Munoz-Juarez, M., et al., Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 2001. 44(1): p. 20-5; discussion 25-6.
105. Simillis, C., et al., A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 2007. 50(10): p. 1674-87.
106. Tomaszczyk, M. and D.A. Zwemer, Spontaneous free perforation of the distal ileum in Crohn's disease: case study. *Int Surg*, 2005. 90(3 Suppl): p. S45-7.
107. Yamamoto, T. and M.R. Keighley, The association of cigarette smoking with a high risk of recurrence after ileocolonic resection for ileocecal Crohn's disease. *Surg Today*, 1999. 29(6): p. 579-80.
108. Simi, M., et al., Early complications after surgery for Crohn's disease. *Neth J Surg*, 1990. 42(4): p. 105-9.
109. Benoist, S., et al., Laparoscopic ileocecal resection in Crohn's disease: a case-matched comparison with open resection. *Surg Endosc*, 2003. 17(5): p. 814-8.

110. Alves, A., et al., Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Dis Colon Rectum*, 2007. 50(3): p. 331-6.
111. Mirow, L., et al., [Recurrence of Crohn's disease after surgery--causes and risks]. *Zentralbl Chir*, 2008. 133(2): p. 182-7.
112. Yamamoto, T., R.N. Allan, and M.R. Keighley, Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 2000. 43(8): p. 1141-5.
113. Colombel, J.F., et al., Early Postoperative Complications are not Increased in Patients with Crohn's Disease Treated Perioperatively with Infliximab or Immunosuppressive Therapy. *Am J Gastroenterol*, 2004. 99(5): p. 878-883.
114. Yang, S.S., et al., Risk factors for complications after bowel surgery in Korean patients with Crohn's disease. *J Korean Surg Soc*, 2012. 83(3): p. 141-8.
115. Heimann, T.M., et al., Early complications following surgical treatment for Crohn's disease. *Ann Surg*, 1985. 201(4): p. 494-8.
116. Holzheimer, R.G., R.G. Molloy, and D.H. Wittmann, Postoperative complications predict recurrence of Crohn's disease. *Eur J Surg*, 1995. 161(2): p. 129-35.
117. Mascarenhas, C., et al., Outcomes of ileocolic resection and right hemicolectomies for Crohn's patients in comparison with non-Crohn's patients and the impact of perioperative immunosuppressive therapy with biologics and steroids on inpatient complications. *Am J Surg*, 2012. 203(3): p. 375-8; discussion 378.
118. Sutherland, L.R., et al., Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1990. 98(5 Pt 1): p. 1123-8.
119. Girodengo, L., et al., [Risk factors for Crohn's disease relapse after treatment of intestinal stenosis]. *Ann Chir*, 2001. 126(4): p. 296-301.

120. Ryan, W.R., et al., Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg*, 2004. 187(2): p. 219-25.
121. McLeod, R.S., et al., Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1995. 109(2): p. 404-13.
122. Caprilli, R., et al., Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Aliment Pharmacol Ther*, 1994. 8(1): p. 35-43.
123. Sorrentino, D., State-of-the-art medical prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013. 10(7): p. 413-22.
124. Savarino, E., et al., Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2013. 108(11): p. 1731-42.
125. Aguas, M., et al., Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol*, 2012. 18(32): p. 4391-8.
126. Atwell, J.D., H.L. Duthie, and J.C. Goligher, The outcome of Crohn's disease. *Br J Surg*, 1965. 52(12): p. 966-72.
127. Ellis, L., et al., Postoperative recurrence in Crohn's disease. The effect of the initial length of bowel resection and operative procedure. *Ann Surg*, 1984. 199(3): p. 340-7.
128. Wettergren, A. and J. Christiansen, Risk of recurrence and reoperation after resection for ileocolic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 1991. 26(12): p. 1319-22.
129. Poggioli, G., et al., Factors affecting recurrence in Crohn's disease. Results of a prospective audit. *Int J Colorectal Dis*, 1996. 11(6): p. 294-8.

130. McDonald, P.J., et al., Perforating and nonperforating Crohn's disease. An unpredictable guide to recurrence after surgery. *Dis Colon Rectum*, 1989. 32(2): p. 117-20.
131. Hofer, B., et al., The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*, 2001. 48(37): p. 152-5.
132. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 2004. 240(2): p. 205-13.
133. Connelly, T.M. and E. Messaris, Predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocelectomy: A review. *World J Gastroenterol*, 2014. 20(39): p. 14393-406.
134. Duepre, H.J., et al., Advantages of laparoscopic resection for ileocecal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(5): p. 605-10.
135. Bergamaschi, R., P. Pessaux, and J.P. Arnaud, Comparison of conventional and laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 2003. 46(8): p. 1129-33.
136. Lowney, J.K., et al., Is there any difference in recurrence rates in laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease compared with conventional surgery? A long-term, follow-up study. *Dis Colon Rectum*, 2006. 49(1): p. 58-63.
137. Kotze, P.G., et al., Complications after intestinal resection in Crohn's disease: laparoscopic versus conventional approach. *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)*, 2013. 33: p. 139-144.
138. Maggiori, L. and Y. Panis, Laparoscopy in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014. 28(1): p. 183-94.

139. Makni, A., et al., Laparoscopic-assisted versus conventional ileocelectomy for primary Crohn's disease: results of a comparative study. *J Visc Surg*, 2013. 150(2): p. 137-43.
140. Hong, D., et al., Prospective comparison of laparoscopic versus open resection for benign colorectal disease. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2002. 12(4): p. 238-42.
141. Alessandroni, L., et al., Video-assisted versus open ileocolic resection in primary Crohn's disease: a comparative case-matched study. *Updates Surg*, 2010. 62(1): p. 35-40.
142. Young-Fadok, T.M., et al., Advantages of laparoscopic resection for ileocolic Crohn's disease. Improved outcomes and reduced costs. *Surg Endosc*, 2001. 15(5): p. 450-4.
143. Kirat, H.T., et al., Can laparoscopic ileocolic resection be performed with comparable safety to open surgery for regional enteritis: data from National Surgical Quality Improvement Program. *Am Surg*, 2010. 76(12): p. 1393-6.
144. Hamel, C.T., et al., Laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease. *Surgical Endoscopy*, 2001. 15(7): p. 642-645.
145. Hildebrandt, U., et al., [Laparoscopic resections in Crohn disease]. *Chirurg*, 1995. 66(8): p. 807-12.
146. Lazarev, M., et al., Relationship between proximal Crohn's disease location and disease behavior and surgery: a cross-sectional study of the IBD Genetics Consortium. *Am J Gastroenterol*, 2013. 108(1): p. 106-12.
147. Tonelli, F. and G.M. Paroli, [Colorectal Crohn's disease: indications to surgical treatment]. *Ann Ital Chir*, 2003. 74(6): p. 665-72.
148. Carus, T., Operationsindikationen und Kontraindikationen zur Laparoskopie, in *Operationsatlas Laparoskopische Chirurgie*. 2014, Springer Berlin Heidelberg. p. 7-9.

149. Edden, Y., et al., Laparoscopic-assisted ileocolic resection for Crohn's disease. *JLS*, 2008. 12(2): p. 139-42.
150. Evans, J., L. Poritz, and H. MacRae, Influence of experience on laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(12): p. 1595-600.
151. Wu, J.S., et al., Laparoscopic-assisted ileocolic resections in patients with Crohn's disease: are abscesses, phlegmons, or recurrent disease contraindications? *Surgery*, 1997. 122(4): p. 682-8; discussion 688-9.
152. Moftah, M., et al., Single port laparoscopic surgery for patients with complex and recurrent Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 2014.
153. Goyer, P., et al., Impact of Complex Crohn's Disease on the Outcome of Laparoscopic Ileocecal Resection: A Comparative Clinical Study in 124 Patients. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2009. 52(2): p. 205-210 10.1007/DCR.0b013e31819c9c08.
154. Smetana, G.W., V.A. Lawrence, and J.E. Cornell, Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2006. 144(8): p. 581-95.
155. Shore, G., et al., Laparoscopic vs conventional ileocolectomy for primary Crohn disease. *Arch Surg*, 2003. 138(1): p. 76-9.
156. Lee, Y., et al., A laparoscopic approach reduces short-term complications and length of stay following ileocolic resection in Crohn's disease: an analysis of outcomes from the NSQIP database. *Colorectal Dis*, 2012. 14(5): p. 572-7.
157. Schnitzler, F., et al., The NOD2 p.Leu1007fsX1008 mutation (rs2066847) is a stronger predictor of the clinical course of Crohn's disease than the FOXO3A intron variant rs12212067. *PLoS One*, 2014. 9(11): p. e108503.
158. Hugot, J.P., et al., Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001. 411(6837): p. 599-603.

159. Bemelman, W.A., et al., Laparoscopic-assisted vs. open ileocolic resection for Crohn's disease. A comparative study. *Surg Endosc*, 2000. 14(8): p. 721-5.
160. Huilgol, R.L., C.M. Wright, and M.J. Solomon, Laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2004. 14(2): p. 61-5.
161. Horvath, G., Z. Simonka, and G. Lazar, [Comparison of the results of laparotomy and laparoscopic surgery in patients with Crohn's disease]. *Orv Hetil*, 2014. 155(1): p. 24-9.
162. Riss, S., et al., Determinants for postoperative complications after laparoscopic intestinal resection for Crohn's disease. *Surg Endosc*, 2012. 26(4): p. 933-8.
163. Merkel, S., *Der Notfalleingriff beim Kolonkarzinom*, ed. C. Meyer, et al. Vol. 132. 2007. 16.
164. Baumgart, D.C., The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*, 2009. 106(8): p. 123-33.
165. Kanazawa, A., et al., Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after bowel resection in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 2012. 55(9): p. 957-62.
166. Bernell, O., A. Lapidus, and G. Hellers, Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*, 2000. 231(1): p. 38-45.
167. Lipska, M.A., et al., Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg*, 2006. 76(7): p. 579-85.
168. Iesalnieks, I., et al., Intraabdominal septic complications following bowel resection for Crohn's disease: detrimental influence on long-term outcome. *Int J Colorectal Dis*, 2008. 23(12): p. 1167-74.

169. Yamamoto, T., Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 2005. 11(26): p. 3971-9.
170. Lautenbach, E., J.A. Berlin, and G.R. Lichtenstein, Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1998. 115(2): p. 259-67.
171. Riss, S., et al., Repeat intestinal resections increase the risk of recurrence of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 2013. 56(7): p. 881-7.
172. Stocchi, L., J.W. Milsom, and V.W. Fazio, Long-term outcomes of laparoscopic versus open ileocolic resection for Crohn's disease: follow-up of a prospective randomized trial. *Surgery*, 2008. 144(4): p. 622-7; discussion 627-8.
173. Post, S., et al., The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on the risk for relaparotomy for recurrent Crohn's disease. *Ann Surg*, 1996. 223(3): p. 253-60.
174. Tzivanakis, A., et al., Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum*, 2012. 55(5): p. 558-62.
175. Kasperek, M.S., et al., Infliximab does not affect postoperative complication rates in Crohn's patients undergoing abdominal surgery. *Inflamm Bowel Dis*, 2012. 18(7): p. 1207-13.
176. Lau, C., et al., The impact of preoperative serum anti-TNFalpha therapy levels on early postoperative outcomes in inflammatory bowel disease surgery. *Ann Surg*, 2015. 261(3): p. 487-96.
177. Bressenot, A., et al., Submucosal plexitis as a predictor of postoperative surgical recurrence in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2013. 19(8): p. 1654-61.
178. D'Haens, G.R., et al., Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*, 2008. 135(4): p. 1123-9.

179. Vigo, M.S., et al, [Factors affecting the postoperative recurrence of Crohn's disease. New controversies with one centre's experience]. Cir Esp, 2011. 89(5): p. 290-9.

6. Verzeichnis über Tabellen und Abbildungen

TABELLE 1: HÄUFIGKEIT DER LEITSYMPTOME DES MORBUS CROHN [52].....	10
TABELLE 2: CDAI-INDEX[75].....	16
TABELLE 3: INDEX WIENER KLASSIFIKATION [78].....	17
TABELLE 4: EINTEILUNG MINOR UND MAJOR KOMPLIKATIONEN	32
TABELLE 5: CLAVIEN-DINDO KLASSIFIKATION (ÜBERSETZT NACH [132]).....	33
TABELLE 6: DEMOGRAPISCHE PARAMETER	38
TABELLE 7: PRÄOPERATIVE PARAMETER	41
TABELLE 8: PERIOPERATIVE PARAMETER.....	42
TABELLE 9: POSTOPERATIVE PARAMETER.....	42
TABELLE 10: MÖGLICHE EINFLUSSFAKTOREN IN DER MACHED-PAIRS ANALYSE....	46
TABELLE 11: POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN FÜR MACHED-PAIRS.....	48
TABELLE 12: POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN IN MACHED-PAIRS NACH AUSSCHLUSS DER NOTFÄLLE.....	49
TABELLE 13: UNIVARIATE ANALYSE MAJOR KOMPLIKATION VS. KEINE POSTOPERATIVE KOMPLIKATION: DEMOGRAPHISCHE PARAMETER.....	51
TABELLE 14: UNIVARIATE ANALYSE <i>MAJOR KOMPLIKATION</i> VS. KEINE POSTOPERATIVE KOMPLIKATION: PRÄOPERATIVE PARAMETER	52
TABELLE 15: UNIVARIATE ANALYSE MAJOR KOMPLIKATION VS. KEINE POSTOPERATIVE KOMPLIKATION: PERIOPERATIVE PARAMETER.....	53
TABELLE 16: UNIVARIATE ANALYSE MAJOR KOMPLIKATION VS. KEINE POSTOPERATIVE KOMPLIKATION: POSTOPERATIVE PARAMETER.....	53
TABELLE 17: MULTIVARIATE REGRESSIONSANALYSE FÜR UNABHÄNGIGE RISIKOFAKTOREN FÜR DAS AUFTRETEN POSTOPERATIVER MAJOR- KOMPLIKATIONEN	54
ABBILDUNG 1 PATIENTENKOLLEKTIV	30
ABBILDUNG 2 HISTOGRAMM ALTERSUNTERSCHIED ZUM ZEITPUNKT DER OPERATION	39
ABBILDUNG 3 BALKENDIAGRAMM POSTOPERATIVE MINOR KOMPLIKATIONE	44

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. J. Werner und PD Dr. M. Kasperek danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. M. Kasperek für die bemerkenswerte Geduld und Ausdauer sowie die außerordentlich wertvolle Unterstützung im Rahmen der Erstellung der Promotion welche er mir immer entgegenbrachte.

Herrn Dr. Tobias Schiergens danke ich ganz herzlich für die Unterstützung und Mühen bei statistischen Fragen.

Abschließend möchte ich noch meinen beiden Eltern sowie meinem Bruder danken, die mir alle im Leben stets große Vorbilder waren und sind. Durch ihre Unterstützung ist es gelungen diese Arbeit erfolgreich fertig zu stellen.

8.Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

- Risikofaktoren für postoperative Komplikationen nach Ileozökalresektionen bei Morbus Crohn-

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Freiburg, 05.02.2018

Zehl, Sophie