



# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

## **Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II**

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

### **Stellenwert der Sonografie bei dem Verlauf von Morbus Crohn**

Kristina Anne Lore Deeg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Prüfer der Dissertation:	1. apl. Prof. Dr. Christian Lersch
	2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 17.02.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2018 angenommen.

Gewidmet meinen Eltern Ulrike und Walter Deeg  
und meiner Schwester Stefanie Deeg

# I. Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>8</b>
1.1. Überblick über das Krankheitsbild Morbus Crohn .....	8
1.2. Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Morbus Crohn .....	10
1.2.1. Historische Entwicklung .....	10
1.2.2. Aktuelle Situation .....	12
1.2.3. Bedeutung der Sonografie .....	15
1.3. Fragestellungen der Arbeit .....	17
<b>2. Material und Methodik.....</b>	<b>19</b>
2.1. Datenauswahl.....	19
2.2. Patientenkollektiv und Patientenauswahl .....	20
2.3. Aufbau der Datenerhebung .....	20
2.4. Auswahlkriterien der Daten .....	26
2.5. Technische Grundlagen .....	27
2.6. Statistische Grundlagen .....	27
2.6.1. Festlegungen und Vorgehen bei der Auswertung der Daten .....	27
2.6.2. Auswertung der Laborwerte .....	29
2.6.3. Auswertung der Endoskopiebefunde .....	31
2.6.4. Auswertung der Histologiebefunde .....	31
2.6.5. Auswertung der Computertomografie- und Magnetresonanztomografie- Befunde.....	33
2.6.6. Auswertung des klinischen Bildes und der Symptome .....	33
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
3.1. Auswertung der Patientendaten .....	34
3.2. Ergebnisse der Korrelation der mittels Sonografie ermittelten Krankheitsaktivität mit dem Calprotectin im Stuhl.....	38
3.2.1. Korrelation der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit dem Calprotectin im Stuhl .....	38
3.2.2. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion mit dem Calprotectin im Stuhl .....	40

3.2.3. Korrelation der sonografisch ermittelten Länge des entzündeten Darmabschnitts mit dem Calprotectin im Stuhl .....	41
3.2.4. Zusammenhang des sonografischen Nachweises von Lymphknoten mit dem Calprotectin im Stuhl .....	42
3.2.5. Korrelation unterschiedlicher Aszitesmengen mit dem Calprotectin im Stuhl .....	44
3.2.6. Zusammenhang des Vorhandenseins von Aszites mit dem Calprotectin im Stuhl .....	45
3.3. Ergebnisse der Korrelation der mittels Sonografie ermittelten Krankheitsaktivität mit dem C-reaktiven Protein (CRP) im Serum.....	46
3.3.1. Korrelation der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit dem CRP im Serum.....	46
3.3.2. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion mit dem CRP im Serum .....	47
3.3.3. Korrelation der sonografisch ermittelten Länge des entzündeten Darmabschnitts mit dem CRP im Serum.....	48
3.3.4. Zusammenhang des sonografischen Nachweises von Lymphknoten mit dem CRP im Serum .....	49
3.3.5. Korrelation unterschiedlicher Aszitesmengen mit dem CRP im Serum....	50
3.3.6. Zusammenhang des Vorhandenseins von Aszites mit dem CRP im Serum.....	51
3.4. Ergebnisse der Korrelation der mittels Sonografie ermittelten Krankheitsaktivität mit den Endoskopiebefunden .....	52
3.4.1. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit einem endoskopisch bestimmten Ödem und/ oder einem Erythem .....	52
3.4.2. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmwandverdickung mit einem Ödem und/ oder einem Erythem .....	53
3.4.3. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion mit einem endoskopisch gesehenem Ödem und/ oder einem Erythem .....	54
3.4.4. Vergleich der Sonografie und der Endoskopie bei der Diagnose von Stenosen.....	55
3.5. Ergebnisse der Korrelation der mittels Sonografie ermittelten Krankheitsaktivität mit den Histologiebefunden .....	56
3.5.1. Korrelation der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit dem Aktivitätsscore nach Drews und Barth.....	56
3.5.2. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion mit dem Aktivitätsscore nach Drews und Barth .....	57

3.6. Ergebnisse der Korrelation der mittels Sonografie ermittelten Krankheitsaktivität mit den Computertomografie- und Magnetresonanztomografiebefunden .....	58
3.7. Ergebnisse der Korrelation der mittels Sonografie ermittelten Krankheitsaktivität mit dem klinischen Bild und den Symptomen .....	59
3.7.1. Korrelation der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit der anamnestisch bestimmten Stuhlfrequenz .....	59
3.7.2. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion mit der anamnestisch bestimmten Stuhlfrequenz .....	60
3.7.3. Korrelation der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit den anamnestisch bestimmten Schmerzen .....	61
3.7.4. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion mit den anamnestisch bestimmten Schmerzen.....	62
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>63</b>
4.1. Der Stellenwert der Sonografie beim Morbus Crohn in der Literatur .....	63
4.1.2. Die Sonografie bei der Diagnose eines Morbus Crohn .....	63
4.1.3. Die Sonografie bei der Verlaufsbeurteilung eines Morbus Crohn.....	64
4.2. Bewertung der Ergebnisse der Laborwerte .....	68
4.2.1. Allgemeiner Stellenwert des Calprotectins beim Morbus Crohn in der Literatur und Zusammenhang mit der mittels Endoskopie ermittelten Entzündungsaktivität .....	68
4.2.2. Der Zusammenhang der Sonografie mit dem Calprotectin beim Morbus Crohn .....	70
4.2.3. Allgemeiner Stellenwert des CRPs beim Morbus Crohn in der Literatur ..	72
4.2.4. Der Zusammenhang zwischen der Sonografie und dem CRP beim Morbus Crohn.....	73
4.3. Bewertung der Ergebnisse zu Endoskopie und Histologie .....	75
4.3.1. Allgemeiner Stellenwert der Endoskopie beim Morbus Crohn in der Literatur.....	75
4.3.2. Der Zusammenhang der Sonografie mit der Endoskopie beim Morbus Crohn .....	75
4.3.3. Der Zusammenhang der Sonografie mit der Histologie beim Morbus Crohn .....	79
4.4. Bewertung der Ergebnisse zu klinischem Bild und Symptomen .....	82

4.4.1. Der Zusammenhang der Sonografie mit dem klinischen Bild beim Morbus Crohn .....	82
4.4.2. Bedeutung von Aktivitätsindizes.....	83
4.5. Limitationen und Probleme der Arbeit .....	86
4.6. Ziele für eventuell eine weitere Verfolgung der untersuchten Aspekte .....	87
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>88</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>89</b>
<b>7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>101</b>
7.1. Abbildungsverzeichnis.....	101
7.2. Tabellenverzeichnis.....	106
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>108</b>

## II. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Aufl.	Auflage
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CDAI	Crohn's disease activity index
CEUS	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
cm	Zentimeter
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C- reaktives Protein
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
et al.	und andere
G	Giga (Odze)
g	Gramm
ggf.	gegebenfalls
Hb	Hämoglobin
l	Liter
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
mm	Millimeter
ng	Nanogramm
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
S.	Seite
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's disease
Sono	Sonografie
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

# 1. Einleitung

## 1.1. Überblick über das Krankheitsbild *Morbus Crohn*

„We propose to describe, in its pathologic and clinical details, a disease of the terminal ileum, affecting mainly young adults, characterized by a subacute or chronic necrotizing and cicatrizing inflammation.“<sup>1</sup> (Crohn, Ginzburg, & Oppenheimer, 1952)

Dieser Satz steht zu Beginn des 1932 von den New Yorker Ärzten Crohn, Ginzburg und Oppenheimer im *Journal of the American Medical Association* veröffentlichten Artikels, der die erste exakte Darstellung des uns heute als *Morbus Crohn* bekannten Krankheitsbildes beinhaltet. Bereits viele Autoren zuvor berichteten über Symptome bei Patienten, die auf das Krankheitsbild des *Morbus Crohn* schließen lassen (Kirsner, 2001). Die klassische Beschreibung stammte jedoch von den Ärzten um B.B. Crohn, der wiederum später zum Namensgeber der Krankheit wurde (Smith & Wakefield, 1994). Crohn und seine Kollegen beschrieben eine nicht tuberkulöse, transmurale Darmerkrankung mit Granulomen im terminalen Ileum (Jenss, 2009), die, wie erst zwei Jahre später entdeckt wurde, auch über den Dünndarm hinaus auftreten kann (Aufses, 2001) und, wie uns heute bekannt ist, den gesamten Verdauungstrakt, sowie auch extraintestinale Strukturen, betreffen kann.

Der *Morbus Crohn* zählt neben der *Colitis ulcerosa* zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Bei einer *Colitis indeterminata* kann aus pathomorphologischer Sicht nicht eindeutig zwischen einem vorliegenden *Morbus Crohn* oder einer *Colitis ulcerosa* unterschieden werden (Autschbach, 2008).

Beide Erkrankungen verlaufen in den meisten Fällen schubweise. Aktive Entzündungsschübe wechseln mit Phasen klinischer Remission, bei schweren Formen der Erkrankung kann ein chronisch-aktiver Verlauf vorliegen (Gersemann & Stange, 2013). Bei den Patienten bildet sich im Verlauf meist entweder ein „fibrostenotisch obstruierendes“ oder ein „penetrierendes“ Krankheitsmuster mit Fisteln aus (Siegmond & Zeitz, 2012). Bislang ist die individuelle Entwicklung der Krankheit bei Diagnosestellung weder durch bestimmte Klassifikationen, noch durch Serummarker oder genetische Tests eindeutig vorhersehbar (Reinshagen, 2008).

---

<sup>1</sup> „ Wir beschreiben in ihren krankhaften und klinischen Einzelheiten eine Erkrankung des unteren Abschnitts des Dünndarms, die besonders junge Erwachsene betrifft, sie ist durch eine chronische, vernarbende Entzündung gekennzeichnet.“

Der *Morbus Crohn* betrifft im Gegensatz zur *Colitis ulcerosa* alle Darmwandschichten und ist durch einen diskontinuierlichen Befall (skip lesions) des Verdauungstrakts gekennzeichnet (Attaran-Bandarabadi & Bachmann, 2013).

Zu den häufigsten Symptomen des *Morbus Crohn* zählen Diarrhoe und abdominelle Schmerzen, sowie Fieber und Gewichtsverlust (Gersemann & Stange, 2013). Etwa ein Drittel der Patienten weist zusätzlich mindestens eine weitere extraintestinale Manifestation auf, wozu häufig Hautbeteiligungen (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Aphten), rheumatische Manifestationen wie Arthralgien, Augenbeteiligungen (Konjunktivitis, Uveitis/Iritis), und hepatobiliäre Manifestationen (Steatosis hepatis, Primär sklerosierende Cholangitis) gehören (Fellermann, 2009; Siegmund & Zeitz, 2012).

Die Häufigkeit von Neuerkrankungen an *Morbus Crohn* hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen (Ng et al., 2013). Die höchste Inzidenz liegt in Europa und Nordamerika (Molodecky et al., 2012). Das Erkrankungsalter manifestiert sich zwischen dem 15. und 30. bzw. 60. und 80. Lebensjahr, Frauen sind statistisch gesehen seltener als Männer betroffen (Siegmund & Zeitz, 2012).

Die Ätiologie des *Morbus Crohn* ist bis heute nicht eindeutig verstanden (Freeman, 2014). Man geht derzeit davon aus, dass die Erkrankung aus einem Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen entsteht (Basso, Zambon, & Plebani, 2013). Eine zentrale Rolle in der Pathogenese scheint auch eine inadäquate Immunantwort auf die Darmflora zu spielen (Siegmund & Zeitz, 2012). Immundefekte durch Läsionen in der epithelialen Darmbarriere könnten ebenfalls für die Entstehung des *Morbus Crohn* verantwortlich sein (Pastorelli, De Salvo, Mercado, Vecchi, & Pizarro, 2013). Hier wird aktuell eine Störung in der Bildung von Defensinen diskutiert (Wehkamp, Gotz, Herrlinger, Steurer, & Stange, 2016). Da es bislang nicht möglich ist, die Erkrankung zu heilen, besteht als Schutz vor *Morbus Crohn* lediglich die Möglichkeit, Risikofaktoren zu reduzieren (Freeman, 2014). Durch Rauchen steigt das Risiko, an *Morbus Crohn* zu erkranken, an (Bridger, Lee, Bjarnason, Jones, & Macpherson, 2002). Auch andere Faktoren, wie z.B. ein westlicher Lebensstil, hohe häusliche Hygienestandards, Antibiotika, orale Kontrazeptiva, sowie die Stilldauer und eine Appendektomie können bei der Entstehung der Erkrankung Bedeutung haben (Ananthakrishnan, 2013; Daniel C. Baumgart & Sandborn, 2012; Gersemann, Stange, & Wehkamp, 2013).

Bei 5- 15% der Patienten treten chronisch entzündliche Darmerkrankungen gehäuft familiär auf (Siegmond & Zeitz, 2012). Heute sind eine Vielzahl an Genvariationen bekannt, die die Entstehung von *Morbus Crohn* begünstigen, zu den häufigsten gehören NOD2- und CARD15- Mutationen (Michail, Bultron, & Depaolo, 2013). Auch epigenetische Veränderung könnten eine Rolle spielen (Ventham, Kennedy, Nimmo, & Satsangi, 2013).

Trotz des chronischen Charakters der Erkrankung und häufig auftretenden Komplikationen haben *Morbus Crohn*- Patienten insgesamt eine relativ günstige Prognose, die Lebenserwartung ist nicht signifikant eingeschränkt (Reinshagen, 2008). Eine wichtige prognostische Bedeutung wird oft auch der „Mukosalen Heilung“ zugeschrieben, die ein gutes Maß für den Therapieerfolg darstellen soll (Gersemann et al., 2013; Heinzl, 2013). Eine große Anzahl an Medikamenten steht dem behandelnden Arzt heute zur Verfügung, wodurch eine individualisierte, aktivitäts- und ausdehnungsbezogene Behandlung möglich wird (Fried & Zeitz, 2013). Da klinische Erscheinungen jedoch nicht ausreichen, um die ideale Therapie und die Wahl der geeigneten Medikamente zu definieren (Fried & Zeitz, 2013), wird es für die Zukunft wichtig sein, eine gute Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Erkrankung, u.a. mittels bildgebender Verfahren wie der Sonografie, zu gewährleisten.

## **1.2. Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von *Morbus Crohn***

### **1.2.1. Historische Entwicklung**

Für lange Zeit war das Abdomen ein nicht einsehbarer, schwer zu untersuchender Bereich des menschlichen Körpers (Jenss, Gerken, & Lerch, 2013), eine Art „Blackbox“ (Saibeni et al., 2007) in der Medizin. Mit der Einführung des weichen Magenschlauchs 1875 und v.a. mit der Entdeckung der Röntgenstrahlung 1895 wurden Meilensteine für die Diagnostik gastrointestinaler Erkrankungen gelegt (Jenss et al., 2013).

Der Einsatz bildgebender Verfahren bei Diagnose und Verlaufsbeurteilung von *Morbus Crohn* wandelte sich mit dem Laufe der Zeit. Von Crohn selbst und seinen Kollegen wurde 1932 die Kombination aus Bariumeinlauf und Bariumbreischluck als erstes diagnostisches Verfahren postuliert. Da man lediglich von einem Befall des

terminalen Ileums ausging, sollte sich der Einlauf röntgenografisch unauffällig darstellen, während man beim Bariumbreischluck bei vorliegender Erkrankung mit einem positiven Ergebnis rechnete (Crohn et al., 1952).

Über lange Zeit leistete die Röntgenuntersuchung den bedeutendsten Beitrag zur Diagnose des *Morbus Crohn* (Martini, 1977). Die Doppelkontrastuntersuchung des Kolons war das Verfahren der Wahl in der radiologischen Diagnostik (Juchems & Brambs, 2012). In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts kamen durch die Entwicklung von Endoskopie, Ultraschall, Computertomografie und Magnetresonanztomografie neue Untersuchungsverfahren hinzu (Jenss, 2009).

Der Ultraschall fand in der medizinischen Fachwelt erst mit Einführung der sogenannten Grey-Scale-Echographie durch Kossoff und Garrett 1972 Anerkennung, wodurch nicht nur mehr eine Schwarz-Weiß Darstellung, sondern eine Grauabstufung der Bilder erfolgte (Frentzel-Beyme, Struckmann, & Strunk, 2005). Hierdurch wurde eine bedeutende diagnostische Verbesserung zu vorherigen Techniken erreicht. Durch die weitere Entwicklung von Echtzeitgeräten (Multi-Array-Scanner) in den folgenden Jahren, war die Ultraschalldiagnostik immer weniger aus der medizinischen Diagnostik wegzudenken (Weiss, 2012).

Die Sonografie wurde bei Patienten mit *Morbus Crohn* in den 1970er Jahren verwendet (Holt & Samuel, 1979). V.a. bei akuten Verläufen lieferte die Sonografie auch mit den damaligen Ultraschallgeräten mit hoher Wahrscheinlichkeit Hinweise auf die Erkrankung (Seitz & Von Boyen, 2012). Bedingt war dies mit Sicherheit auch dadurch, dass die Diagnosestellung des *Morbus Crohn* früher oft mit einer deutlichen Zeitverzögerung gestellt wurde und zum Untersuchungszeitpunkt bereits ein ausgedehnter Befund vorlag (Reinshagen, 2008).

Auch die Entwicklung des vollflexiblen Endoskops, das heute Teil der grundlegenden Diagnostik bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist (Graepler & Raible, 2009), revolutionierte in den späten 1950er Jahren die Diagnosemöglichkeiten gastrointestinaler Erkrankungen (Jenss et al., 2013).

Die Computertomografie wurde in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung des *Morbus Crohn* lange Zeit ausschließlich zur Darstellung von Komplikationen, wie Fisteln, Abszesse und Phlegmone eingesetzt (Fellerman, 2013). Dies ist auch heute noch eine Hauptindikation (Herfarth, 2009).

Die Magnetresonanztomografie stand bis in die späten 1990er Jahre aufgrund relativ schlechter Qualität bei Darstellungen des Abdomens im Hintergrund (Saibeni et al., 2007). In den folgenden Jahren gewann sie mehr und mehr an Bedeutung und wurde schließlich zunehmend mit dem Enteroklysma kombiniert (Wesbey, Brasch, Goldberg, Engelstad, & Moss, 1985). Das Enteroklysma (Dünndarmdarstellung nach Sellink) wird v.a. bei Fragestellungen angewandt, die sich auf den Dünndarm beziehen. Über eine Sonde, die jenseits der Flexura duodeni jejunalis angebracht wird, wird verdünnter Bariumbrei und anschließend Methylzellulose zugegeben und dadurch ein Doppelkontrast erzeugt (Juchems & Brambs, 2012).

Laborparameter sind im Laufe der Zeit zur Beurteilung eines *Morbus Crohn* ebenfalls zunehmend wichtig geworden. Früher reduzierten sich die Möglichkeiten v.a. auf unspezifische Blutparameter, wie die BSG oder das Hämoglobin reduzierten (Martini, 1977). Heute stehen v.a. auch zusätzlich verschiedene Stuhlwerte, wie z.B. das Calprotectin oder das Lactoferrin, zur Verfügung. Die genaue Wertigkeit fäkaler Parameter wird aktuell weitreichend diskutiert (Faubion et al., 2013; Langhorst et al., 2008).

Fäkales Calprotectin ist ein calcium- und zinkbindendes Protein, das größtenteils von Granulozyten, aber auch von Makrophagen, Monozyten und Epithelzellen im Darm gebildet wird (Langhorst et al., 2008). Calprotectin wird nicht abgebaut und kann im Stuhl nachgewiesen werden (Stein, 2011). Das Protein Lactoferrin stammt aus neutrophilen Granulozyten, bindet Eisen und ist im Stuhl ebenfalls gut nachweisbar (Famularo & Minisola, 2010).

### **1.2.2. Aktuelle Situation**

Für die Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung bei *Morbus Crohn* wird heute eine Kombination verschiedener Methoden empfohlen, die sich insbesondere auch nach individueller Problemstellung richten sollte (Hoffmann et al., 2008; Siegmund & Zeitz, 2012). Im Allgemeinen gilt, so wird dies auch in den aktuellen Leitlinien empfohlen, dass die definitive Diagnose und Beurteilung eines *Morbus Crohn* erst in Zusammenschau von Anamnese, Klinik und einer Kombination von Laborbefunden, Endoskopie, Histologie, Sonografie und radiologischen Ergebnissen gestellt werden sollte (Gersemann et al., 2013; Hoffmann et al., 2008; Preiß et al., 2014). Für die

Beurteilung des Verlaufs muss zusätzlich davon ausgegangen werden, dass unterschiedliche Entwicklungen des *Morbus Crohn* auftreten können (Reinshagen, 2008), was v.a. auch für den Therapieerfolg entscheidend sein kann (Vilela et al., 2012).

Nach wie vor sehr bedeutsame Punkte bei der Diagnosestellung des *Morbus Crohn* sind die Anamnese und die körperliche Untersuchung des Patienten (Fellerman, 2013). Um klinische Symptome zu objektivieren, wird seit langem nach eindeutigen Laborwertänderungen geforscht, die invasive Methoden wie die Endoskopie entbehrlich machen könnten (Vilela et al., 2012). Bei aktiver Erkrankung findet man im Allgemeinen eine Erhöhung des CRPs, der Thrombozyten und der BSG, sowie das Vorliegen einer Anämie (Siegmund & Zeitz, 2012).

Das C-reaktive Protein (CRP) wird als Inbegriff der Akute-Phase-Proteine betrachtet, sodass die Bestimmung weiterer in der Regel nicht notwendig ist (Stein, 2011).

Eine Malabsorption kann bei länger bestehendem oder ausgeprägtem Dünndarbefall oder eine Ileumresektion vorkommen (Fellerman, 2013) und u.a. Veränderungen der Blutwerte Ferritin und Vitamin B12 verursachen. Bei schwerem Krankheitsverlauf kann bei Patienten mit *Morbus Crohn* relativ schnell ein Abfall des Albumins im Plasma vorliegen (Siegmund & Zeitz, 2012).

Ein erhöhter Calprotectin- und/oder Lactoferrinwert im Stuhl spricht bei potentiell erkrankten Patienten in der Regel für das Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Basso et al., 2013). Dass Stuhlwerte für Diagnose- und Verlaufsbeurteilung eine Rolle spielen, scheint inzwischen nicht mehr in Frage gestellt zu werden, wie sie jedoch genau eingesetzt werden sollen, wird weitreichend diskutiert (Abraham & Kane, 2012; Burri & Beglinger, 2012; Kane et al., 2003; Lewis, 2011; Schoepfer et al., 2009).

Durch bildgebende Verfahren können bei Patienten mit *Morbus Crohn* Veränderungen in der Mukosa dargestellt werden. Außerdem beinhalten sie die Darstellung aller Wandschichten des Darms und zeigen extraintestinale Veränderungen auf (Strobel, Goertz, & Bernatik, 2011). Die vermehrte Verwendung der Bildgebung bei Patienten mit *Morbus Crohn* ermöglicht eine Einschätzung und Überwachung der Krankheit bei klinisch unauffälliger Symptomatik, was wiederum insbesondere auch therapeutische Überlegungen und die Behandlung der Erkrankung beeinflussen kann (Fletcher, Fidler, Bruining, & Huprich, 2011).

Der Ultraschall ist heute die primär bildgebende Methode zur Untersuchung allgemeiner abdomineller Beschwerden (Trimborn, 2008). Im Allgemeinen kann bei Hohlorganen mit dem Ultraschall sowohl die Wand als auch das Lumen untersucht werden, wobei lufthaltige Räume aufgrund von Artefakten und Schatten häufig schwierig zu beurteilen sind (C. F. Dietrich & Hollerweger, 2011).

Die Ultraschalluntersuchung des Gastrointestinaltrakts wird in Rückenlage des Patienten durchgeführt, in der Regel in einem standardisierten Untersuchungsablauf, der zunächst die Kardia und den restlichen Magen erfasst (Delorme, Debus, & Jenderka, 2012). Anschließend werden Dünndarm und Kolon untersucht, ganz zum Schluss das Rektum (Trimborn, 2008). Generell arbeitet man bei der Untersuchung mit „dosierter Kompression“ der Bauchdecken, um auf diese Weise die Menge an Darmgasen zu reduzieren, die das Bild beeinträchtigt (C. F. Dietrich & Hollerweger, 2011).

Der Dünndarm kann nicht kontinuierlich dargestellt werden, einzelne Schlingen können aufgesucht und nach pathologischen Kriterien abgesucht werden.

Die Bauhin - Klappe und die Einmündung des terminalen Ileum in das Kolon lassen sich in der Regel abbilden (Seitz & Von Boyen, 2012). Das Kolon wird komplett im Querschnitt abgefahren, wobei ein flüssigkeitsgefülltes Lumen zur Darstellung nötig ist (Seitz & Von Boyen, 2012). Anhand der Haustrierung ist das Kolon in der Regel gut differenzierbar (C. F. Dietrich & Hollerweger, 2011).

Zur definitiven Diagnosestellung eines *Morbus Crohn* sind bei Verdacht zusätzlich eine endoskopische und pathologische Sicherung notwendig (Wehkamp et al., 2016). Die Endoskopie gilt nach wie vor als wichtigstes Verfahren (Annese et al., 2013) und wird v.a. verwendet, um das Ausmaß des Befalls, das Therapieansprechen und potentiell maligne Veränderungen zu detektieren (Vilela et al., 2012). Gleichzeitig können Biopsien entnommen werden.

In der endoskopischen Untersuchung lässt sich die gesunde Kolonmukosa an ihrer homogenen, glatten, spiegelnden Oberfläche erkennen. Gefäße zeichnen sich ab und sind scharf begrenzt (Graepler & Raible, 2009). Die Schleimhaut des terminalen Ileum eines gesunden Menschen stellt sich endoskopisch samtartig und fein granuliert dar, Gefäße sind weniger gut als im Kolon erkennbar (Bittinger, 2004). Typische Befunde bei *Morbus Crohn*- Patienten sind bei leichtem Krankheitsbefall Ulcerationen und Aphten, bei stärkerer Ausprägung des Krankheitsbildes zeigen sich

landkartenförmige Ulcerationen, die Gebiete mit normaler Mukosa umschließen können, was wiederum zum Erscheinungsbild des „Pflastersteinreliefs“ führt (Siegmund & Zeitz, 2012).

Eine routinemäßige Anwendung von radiologischen bildgebenden Verfahren ist bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen generell nicht notwendig, sondern sollte nur im Bedarfsfall, z.B. bei einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik angewendet werden (Herfarth, 2009). Wohingegen früher insbesondere konventionelle radiologische Techniken wie die Doppelkontrastuntersuchung eingesetzt wurden, spielen heute v.a. die Computertomografie und die Magnetresonanztomografie eine wichtige Rolle, mit deren Hilfe besonders extraintestinale Komplikationen dargestellt werden können. Die Computertomografie liefert neueren Ergebnissen zufolge in Verbindung mit der Endoskopie zusätzliche wichtige Informationen für die Diagnosestellung und Therapieentscheidung bei Patienten mit *Morbus Crohn*, insbesondere auch in den für die Endoskopie schwer zugänglichen Bereichen (Yang et al., 2014). Auch die Kombination der Computertomografie mit dem FDG-PET zeigte in Studien hinsichtlich der Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit *Morbus Crohn* gute Ergebnisse (Saboury et al., 2014). Die Magnetresonanztomografie verbessert, wie aus aktuellen Untersuchungen hervorgeht, ebenfalls die Möglichkeiten, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung zu diagnostizieren, sowie ein aktives Krankheitsgeschehen aufzudecken (Qi et al., 2015; Zhu et al., 2016). In Zukunft könnte die Elastografie bei Patienten mit *Morbus Crohn* als bildgebendes Verfahren zunehmend an Bedeutung gewinnen, wodurch ein nichtinvasiver Nachweis von Veränderungen des Darmgewebes möglich wird (D. C. Baumgart et al., 2015).

### **1.2.3. Bedeutung der Sonografie**

Die Sonografie ist in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung des *Morbus Crohn* heute nicht mehr wegzudenken (Seitz & Von Boyen, 2012) und in diesem Bereich ein etabliertes Verfahren (Parente et al., 2003). Ultraschall ist strahlungsfrei, schnell verfügbar, leicht zu wiederholen und wird von Patienten sehr gut akzeptiert (Allocca, Fiorino, & Danese, 2013).

Ultraschallgeräte erzeugen durch den piezoelektrischen Effekt bestimmter Kristalle in der Ultraschallsonde Ultraschallwellen (Weiss, 2012). Generell werden drei Arten von Ultraschallsonden unterschieden: Linearscanner, Sektorscanner und Konvexscanner, die aufgrund der Anordnung ihrer Kristalle unterschiedliche Schallfelder erzeugen (C. F. Dietrich, Frey, & Greis, 2011). Bei der Untersuchung des Gastrointestinaltrakts werden Linear- oder Konvexscanner verwendet (Seitz & Von Boyen, 2012). Linearscanner produzieren ein rechteckiges Schallfeld, bei Konvexscannern entsteht ein divergierendes Feld (C. F. Dietrich et al., 2011).

Zu Beginn der Untersuchung des Abdomens werden in der Regel Standardfrequenzen von 3,5 – 3,75 MHz eingesetzt (Seitz & Von Boyen, 2012). Wenn notwendig können höherfrequente Ultraschallsonden (5-12 MHz) mit hinzugezogen werden, die eine bessere Auflösung, dafür aber reduzierte Eindringtiefe besitzen (C. F. Dietrich & Hollerweger, 2011). Dies kann v.a. bei adipösen Patienten zum Problem werden. Mit Hilfe hochfrequenter Schallköpfe können innerhalb der Darmwand fünf verschiedene Schichten differenziert werden, die jedoch nicht mit der anatomischen Einteilung übereinstimmen (Trimborn, 2008).

Als klassischer Befund bei einem akutem *Morbus Crohn* gilt die ausgeprägte Darmwandverdickung über eine längere Strecke, sowie eine Verengung des Lumens des betroffenen Darmabschnitts (Seitz & Von Boyen, 2012). Die Darmperistaltik ist aufgehoben (Ripolles et al., 2011). Die Schichtung der Darmwand kann fehlen, verdickt oder akzentuiert sein, das umgebende Fettgewebe kann sich echoreich darstellen (Trimborn, 2008). Eine Veränderung der Perfusion kann im betroffenen Darmabschnitt ebenfalls vorliegen. (Strobel et al., 2011)

Inwieweit Ultraschall jedoch in der Lage ist, die genaue Entzündungsaktivität bei *Morbus Crohn* zu messen, wird immer noch diskutiert (Vilela et al., 2012).

Neben der konventionellen, transkutanen Sonografie können beim *Morbus Crohn* auch die rektale Endosonografie und die perineale Sonografie eingesetzt werden, wodurch Fisteln und Abszesse besonders gut dargestellt werden können (Trimborn, 2008). Beide Methoden haben in der Praxis eher einen geringeren Stellenwert (Seitz & Von Boyen, 2012). Wichtig für die klinische Praxis hingegen sind Dopplerverfahren. Mittels Farb- und Power-Doppler kann eine Hyperperfusion der Darmwand in einer aktiven Krankheitsphase dargestellt werden (Quaia, 2013).

Ein neuerer Ansatz zu einer erweiterten sonografischen Beurteilung des *Morbus Crohn* ist der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS) (Ripolles et al., 2011). Hinreichende Erfahrungen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind weiterhin nötig (Seitz & Von Boyen, 2012) und der Stellenwert in der klinischen Praxis sollte genauer definiert werden (C. F. Dietrich, 2009). Ergebnisse sind bislang jedoch vielversprechend (Girlich, Schacherer, Jung, Klebl, & Huber, 2012; Migaleddu et al., 2009; Parente, Greco, et al., 2004; Ripolles et al., 2013; Strobel et al., 2011). Die Kontrastmittelsonografie wird in der Regel angewendet, nachdem die genaue Lokalisation und das Ausmaß der Entzündung festgestellt sind und der betroffene Darmabschnitt genauer untersucht werden soll (Ripolles et al., 2011). CEUS ermöglicht die Echtzeitdarstellung der Darmdurchblutung (Quaia, 2013). Eine genauere Darstellung des Blutflusses bei sehr kleinen Gefäßen und nur geringer Hyperperfusion des zu untersuchenden Darmabschnittes kann erreicht werden (Ripolles et al., 2011).

In den letzten Jahren gewinnen nichtinvasive und für den Patienten angenehmere Methoden bei der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung des *Morbus Crohn* immer mehr an Bedeutung (Allocca et al., 2013). Deshalb sollen Relevanz und Möglichkeiten der Sonografie in diesem Bereich noch weiter genauer definiert werden.

### **1.3. Fragestellungen der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit war es, in einer retrospektiven Studie den Stellenwert der Sonografie bei der Diagnose und der Verlaufsbeurteilung des *Morbus Crohn* genauer zu analysieren.

Hierfür wurden Daten aus Patientenakten und Untersuchungsbefunden von *Morbus Crohn*-Patienten der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, München, in einem Zeitraum von 2004 bis Mitte 2013 ausgewertet.

Die Analyse sollte v.a. in Zusammenhang und im Vergleich mit anderen Möglichkeiten der Beurteilung eines *Morbus Crohn* erfolgen.

Hierzu wurden klinische Erscheinungen und Symptome, Labor- und Stuhlwerte, die Endoskopie und die Histologie von Biopsien, sowie bildgebende Verfahren wie Computertomografie und Magnetresonanztomografie mit einbezogen.

Ein wichtiger Aspekt war in diesem Zusammenhang auch, einen möglichst aussagekräftigen sonografischen Parameter zu finden.

Die sonografischen Veränderungen bei *Morbus Crohn*- Patienten sollten in Bezug auf jeweilige Veränderungen der anderen Verfahren untersucht werden.

- Korrelation von sonografischen Parametern und Calprotectin
- Korrelation von sonografischen Parametern und CRP
- Vergleich von Sonografie und Endoskopie
- Korrelation von sonografischen Parametern und dem Aktivitätsscore nach Drets und Barth (Histologie)
- Vergleich Sonografie und Computertomografie bzw. Magnetresonanztomografie
- Korrelation von Sonografie und klinischen Befunden bzw. Symptomen

## 2. Material und Methodik

### 2.1. Datenauswahl

Um Antworten auf die oben aufgeführten Fragestellungen finden zu können, musste zunächst ein Patientenkollektiv ausgewählt werden, anhand dessen die einzelnen Punkte analysiert werden sollten.

Primär wurde, mit freundlicher Unterstützung des Rechenzentrums des Klinikums rechts der Isar, nach Patienten gesucht, die in einem Zeitraum vom 1.1.2004 bis 11.6.2013 in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikums rechts der Isar, München, in Behandlung waren, und bei denen ein *Morbus Crohn* diagnostiziert war, bzw. wurde.

Im Folgenden wurden bei diesen Patienten die elektronischen Patientenakten ausgewertet. Das Klinikum rechts der Isar arbeitet mit einem Softwareprogramm der Firma SAP (SAP GUJ FOR WINDOWS, 720 Final Release Dateiversion 7200.2.61062, SAP SE, Europäische Gesellschaft, Walldorf).

Die Patientenakten wurden unter Einbezug von Arztbriefen, sonografischen Untersuchungsbefunden, Computertomografie- und Magnetresonanztomografiebefunden, endoskopischen und pathologischen Befunden, sowie Laborwerten analysiert. In der Akte fehlende Endoskopiebefunde wurden unter Zuhilfenahme der Software *Endobase* (Dokumentationssystem, Olympus Corporation) recherchiert und ergänzt. *Endobase* ist ein Programm, mit dem Untersuchungsbefunde, schriftlich und in Form von Bildern oder Videoaufzeichnungen, dokumentiert werden können.

Das Archiv der jeweiligen Patientenakte, das eingescannte, schriftliche Dokumente wie z.B. Aufnahmebögen enthält, wurde zur Datenakquisition ebenfalls hinzugezogen.

Die Daten zu den einzelnen Patienten konnten in dem Ausmaß erhoben werden, wie die retrospektive Studie bzw. die Vollständigkeit der Dokumentation es zuließen.

## 2.2. Patientenkollektiv und Patientenauswahl

Die primäre Anzahl der Patienten im Zeitraum von etwa neuneinhalb Jahren bei der Erstsuche lag bei 1277 Patienten. Mehrfachnennungen einiger Patienten waren häufig, da der Computer nicht nach Personen differenzierte. Die Suche beinhaltete das Diagnosekriterium „*Crohn*“ und hierbei wurde jeweils der Tag des Klinikaufenthalts aufgeführt.

Nach Aussortieren derjenigen Personen, die bei der primären Suche mehrfach aufgeführt waren, da sie sich öfter als nur einmal im Klinikum rechts der Isar vorgestellt hatten, blieben im Zeitraum von 2004 bis Mitte 2013 noch 463 übrig.

150 von diesen Patienten wurden in die retrospektiven Datenanalyse mit eingeschlossen, wobei mit dem letzten Patienten begonnen wurde und die weitere Auswertung dann in chronologischer Reihenfolge rückwärts erfolgte. Bei diesen 150 Patienten lagen in etwa vergleichbare Untersuchungsbefunde vor.

## 2.3. Aufbau der Datenerhebung

Die aus den Patientenakten gesammelten Daten sollten in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2010.Ink, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) eingetragen und dadurch auf die Fragestellungen hin erstmals strukturiert werden.

Die Initialen der Patienten wurden verschlüsselt, neben Alter und Geschlecht wurden Begleiterkrankungen wie z.B. ein Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie, eine koronare Herzerkrankung, eine COPD, eine chronische Nierenkrankheit, eine Psoriasis oder eine Atopische Dermatitis erfasst. Wenn angegeben, sollte aufgenommen werden, ob es sich bei dem Patienten um einen Raucher handelte. Festgehalten wurde außerdem, inwieweit bei dem jeweiligen Patienten ein eindeutig diagnostizierter *Morbus Crohn* oder eine *Colitis indeterminata* vorlag.

Zusätzlich zu diesen allgemeinen Patientendaten waren auch Stammdaten zur Krankheit *Morbus Crohn* wichtig. Neben dem Zeitpunkt der Erstdiagnose sollte auch eine eventuelle positive Familienanamnese für einen *Morbus Crohn* erfasst werden. Die initiale Therapie, sowie die bisherige chirurgische Therapie wurde ebenfalls mit aufgenommen. Festgehalten werden sollte zudem der Verlauf der Erkrankung bei

den einzelnen Patienten, d.h. ob endoskopisch von einem stenosierendem oder penetrierendem Krankheitsprozess auszugehen war. Gleiches galt für das endoskopisch ermittelte Befallsmuster des Darms. Erfasst wurde hierbei die anatomische Lokalisation des Krankheitsbefalls, sowie das eventuelle Vorliegen eines perianalen Befalls bzw. eines Befalls des oberen Gastrointestinaltrakts. Zusammenfassend dargestellt sind die berücksichtigten Punkte in nachfolgender Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Stammdaten *Morbus Crohn*

- Erstdiagnose
- Familienanamnese
- Initiale Therapie
- Bisherige chirurgische Therapie
- Verlauf (stenosierend/ penetrierend)
- Befallsmuster
- Perianaler Befall
- Befall des oberen Gastrointestinaltrakts

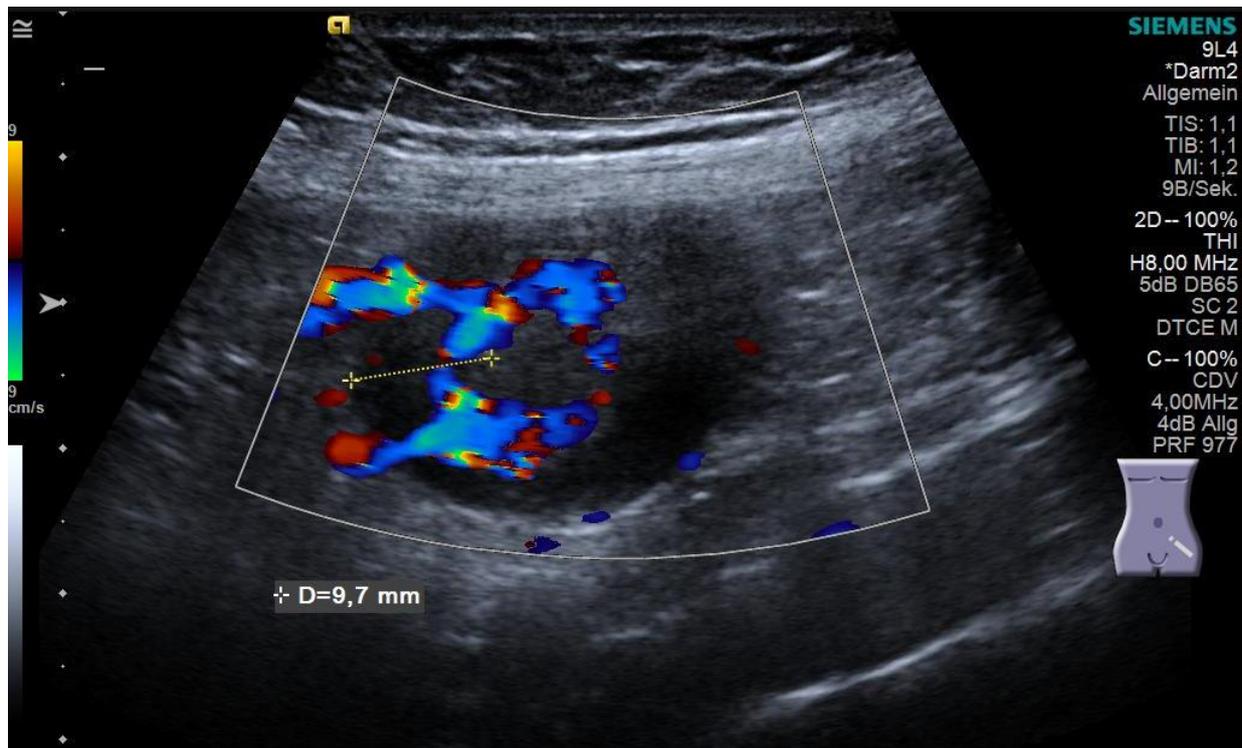
Als zentral zu untersuchender Punkt dieser Arbeit stand die Sonografie als bildgebendes Verfahren bei *Morbus Crohn*.

Bei Patienten mit *Morbus Crohn* zeigen sich, wie bereits weiter oben beschrieben, bestimmte Veränderungen bei einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens. Die wichtigsten Veränderungen sollten für diese Studie aus den Sonografiebefunden der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik bei den jeweiligen Patienten entnommen werden.

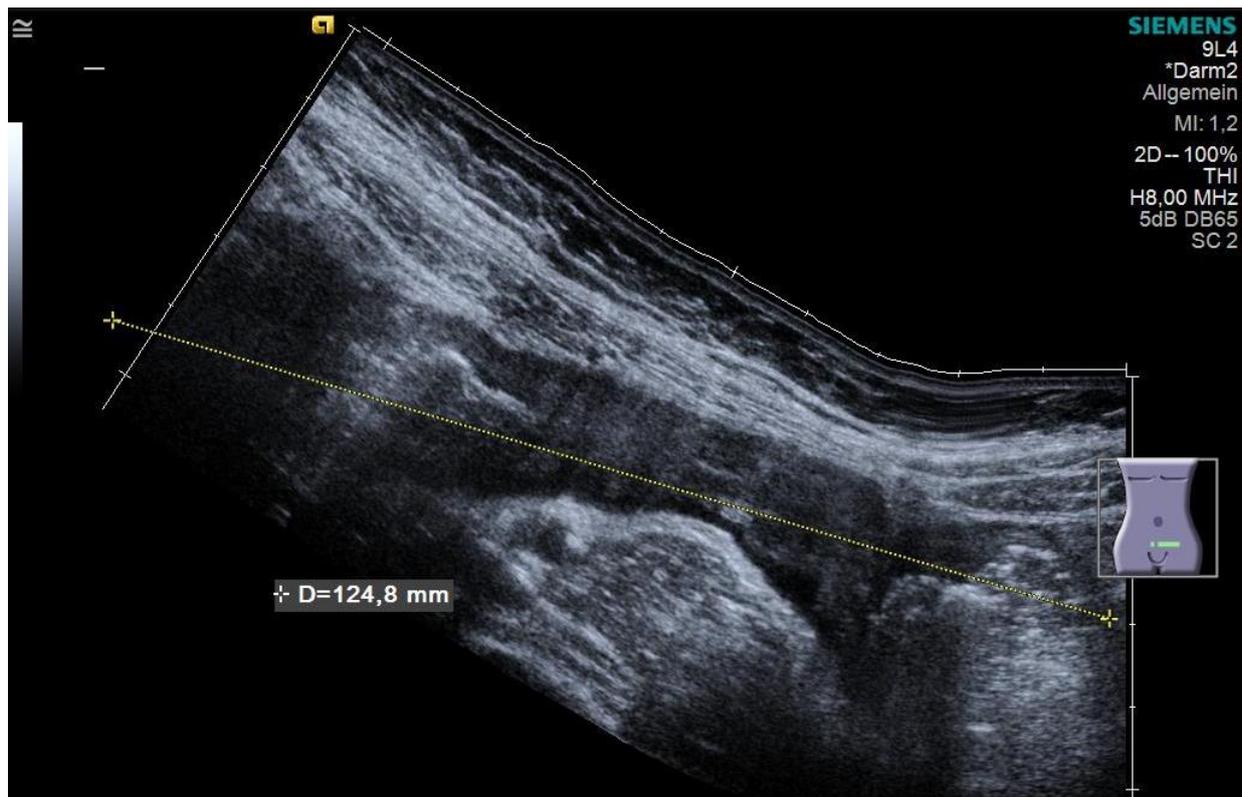
Erfasst wurde neben der Darmwanddicke die Länge des befallenen Darmabschnittes sowie die Lokalisation des befallenen Darmabschnittes. Mit in die Datenerhebung einbezogen wurden zudem eine vorliegende Hyperperfusion, eine Vergrößerung mesenterialer Lymphknoten, das Vorliegen von Aszites, das Vorhandensein eines Abszesses bzw. von Fisteln sowie das Vorliegen einer Stenose. Hierzu sind als Überblick die in nachfolgender Tabelle 2 aufgeführten Kriterien für die Datenerhebung dargestellt, die später mit anderen bildgebenden Verfahren, sowie klinischen Symptomen und Laborwerten verglichen werden sollten.

## Table 2: Data Collection Sonography

- Bowel wall thickness in mm
- Length of the affected bowel segment in cm
- Localization of the affected bowel segment
- Hyperperfusion
- Enlargement of mesenteric lymph nodes
- Ascites
- Abscess/ Fistel
- Stenosis



**Abbildung 1:** Akute Ileitis neoterminalis. Im Querschnitt zeigt sich eine wandverdickte Darmwand (9,7 mm), sowie eine vorliegende Hyperperfusion.



**Abbildung 2:** Akute Ileitis neoterminalis. Im Längsschnitt zeigt sich eine Wandverdickung über eine Strecke von 12,48 cm.

Für die Datenerhebung aus Computertomografiebefunden und aus Magnetresonanztomografiebefunden mit oder ohne Kombination des Enteroklysmas nach Sellink sollten ähnliche Parameter wie bei der Datenakquisition aus den Sonografiebefunden erhoben werden, u.a. die Darmwanddicke in Millimetern, eine vorliegende Hyperperfusion, eine Vergrößerung mesenterialer Lymphknoten, das Vorliegen von Aszites, das Vorhandenseins eines Abszesses bzw. einer Fistel, sowie das Vorliegen einer Stenose. Zusätzlich sollte eine aufgehobene Haustrierung bzw. beschriebene Motilitätsstörungen erfasst werden. Eine Übersicht bietet nachfolgende Tabelle 3. Bei den zur Auswertung herangezogenen Befunden handelte es sich um Routinebefunde des *Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie* des Klinikums rechts der Isar, Direktor Prof. Dr. Ernst J. Rummeny.

**Tabelle 3:** Datenerhebung Computertomografie und Magnetresonanztomografie

- Darmwandverdickung in mm
- Hyperperfusion
- Vergrößerung von mesenterialen Lymphknoten
- Aszites
- Abszess/ Fistel
- Entzündliche Stenose/ Narbige Stenose
- Aufgehobene Haustrierung
- Motilitätsstörung

Aus den Endoskopiebefunden der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II sollten folgende, in Tabelle 4 aufgeführten endoskopischen Erscheinungsbilder zu den einzelnen Patienten mit *Morbus Crohn* entnommen werden. Neben einer endoskopisch sichtbaren Rötung der Schleimhaut sollten endoskopisch beschriebene Erosionen, Ulcerationen, Fissuren, Fisteln, Stenosen und Strikturen erfasst werden.

**Tabelle 4:** Datenerhebung Endoskopie

- Rötung/ Hyperperfusion
- Erosionen
- Ulcerationen
- Pflastersteinrelief
- Fissuren
- Fisteln
- Stenose
- Striktur

Die Auswertung der histologischen Befunde des *Instituts für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München*, Direktor Prof. Dr. Wilko Weichert, erfolgte für diese Arbeit unter Einbeziehung der in Tabelle 5 dargestellten Aspekte.

In Bezug auf das Infiltrat sollte weiter nach dem Ausmaß der Zellularität und den

verschiedenen Zelltypen differenziert werden. Veränderungen der Kryptenarchitektur, wie z. B. Deformationen, Erosionen und Abszesse, sollten erfasst werden. Für Granulome war wichtig, ob diese im histologischen Befund beschrieben waren oder nicht.

**Tabelle 5:** Datenerhebung Histologie

- Infiltrat
- Kryptenarchitektur
- Granulome

Zur Erfassung von Blutwertveränderungen wurden bei den 150 Patienten folgende, in Tabelle 6 dargestellten Werte erhoben. Die Auswertung der Blutproben erfolgte durch das *Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums Rechts der Isar*, München, Direktor Prof. Dr. Jürgen Ruland.

**Tabelle 6:** Datenerhebung Blutwerte

- CRP (mg/l)
- Hb (g/dl)
- Ferritin (µg/l)
- Vitamin B12 (ng/l)
- Thrombozyten (G/l)
- Albumin (mg/dl)

Wie bereits beschrieben, findet man bei Patienten mit *Morbus Crohn* häufig eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins, einen Abfall des Hämoglobins und einen Anstieg der Thrombozyten. Blutwerte, wie das Ferritin und Vitamin B12, können bei Patienten aufgrund verminderter Aufnahme verändert sein. Zudem sollte das Albumin erfasst werden, das bei Betroffenen häufig erniedrigt ist.

Neben den oben aufgeführten Blutwerten sollte in dieser Studie auch der noch relativ neu in der klinischen Praxis verwendete Stuhlwert Calprotectin erfasst und ausgewertet werden.

Um das klinische Bild des *Morbus Crohn* später mit den charakteristischen sonografischen Veränderungen vergleichen zu können, wurden Symptome und Parameter festgelegt, zu denen im Anschluss Daten aus den Patientenakten entnommen wurden. Zu diesen klinischen Parametern, die erfasst wurden, gehörten Schmerzen, die Stuhlfrequenz, die Körpertemperatur, das Körpergewicht, sowie das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen. Eine Übersicht findet sich hierzu in Tabelle 7.

**Tabelle 7:** Datenerhebung aus Patientenanamnese und -befund

- Schmerzen
- Stuhlfrequenz
- Temperatur
- Gewicht
- Extraintestinale Manifestationen (Typ I/II Arthritis, Sakroileitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Uveitis, Skleritis, PSC)

#### **2.4. Auswahlkriterien der Daten**

Der Schwerpunkt dieser Arbeit sollte, wie bereits beschrieben, bei der Sonografie als bildgebendes Verfahren bei Diagnose und Verlaufsbeurteilung von *Morbus Crohn* liegen. Die Befunde der sonografischen Beurteilung der Erkrankung standen aus diesem Grund bei der Datenakquisition im Vordergrund, d.h. Patienten konnten nur mit einbezogen werden, wenn bei ihnen mindestens ein Sonografiebefund und ein weiterer Befund bzw. Laborwerte vorlagen. Dies war in der Regel der Fall.

Wichtig war in diesem Zusammenhang auch, dass eine gewisse zeitliche Nähe zwischen den einzelnen Verfahren zur Beurteilung eines *Morbus Crohn* lag. Es wurde festgelegt, dass der zeitliche Abstand zwischen einer sonografischen Untersuchung und einer anderen Untersuchung maximal vier Wochen betragen durfte. Andernfalls wäre die Vergleichbarkeit der Befunde nicht gegeben gewesen. Denn der *Morbus Crohn* ist eine schubweise verlaufende Erkrankung, innerhalb eines Jahres können ganz unterschiedliche Krankheitsaktivitäten vorliegen.

Ein weiteres Kriterium für die Aufnahme der Informationen eines

Untersuchungsbefundes in die Datensammlung war, dass die durchgeführte Untersuchung im Klinikum rechts der Isar, München, stattgefunden haben musste. Auswärtige Koloskopiebefunde, beispielsweise, wurden nicht erfasst.

Speziell bei der Auswertung der sonografischen Befunde wurde jeweils der ärztliche Untersucher namentlich mit erfasst. Für diese Studie sollten ausschließlich erfahrene Untersucher mit einbezogen werden, um möglichst vergleichbare Daten aus den Sonografiebefunden zu gewinnen.

## **2.5. Technische Grundlagen**

Die Ultraschalluntersuchungen in der Sonografie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikums rechts der Isar, München, wurden seit 2001 mit dem Ultraschallgerät *Sonoline Elegra Advanced* der Firma *Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen*, durchgeführt. Für alle Untersuchungen des Darms wurde ein Linearscanner (7,5 L40) verwendet.

## **2.6. Statistische Grundlagen**

### **2.6.1. Festlegungen und Vorgehen bei der Auswertung der Daten**

Für die Datenerhebung dieser Arbeit wurden neben Arztbriefen, Archivdokumenten und Laborwerten 558 Sonografiebefunde, 135 Koloskopie- und 45 Ösophagogastroduodenoskopiebefunde mit den jeweils dazugehörigen pathologischen Befunden, sowie 63 Computertomografie- und 54 Magnetresonanztomografiebefunde ausgewertet.

Nachdem die entsprechenden Daten zu den 150 Patienten mit *Morbus Crohn*, die jeweils mindestens eine sonografische Untersuchung, sowie eine korrespondierende weitere Untersuchung im Klinikum rechts der Isar, München, erhalten haben, erfasst waren, folgte der nächste Schritt. Die zunächst in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2010.lnk) dokumentierten Daten wurden entsprechend der Fragestellungen geordnet, wobei überlegt wurde, welche Unterpunkte der einzelnen diagnostischen und verlaufsbeurteilenden Verfahren miteinander verglichen werden sollten.

Da es eines der zentralen Ziele dieser Arbeit war, den Stellenwert der Sonografie genauer zu analysieren und ggf. einen möglichst aussagekräftigen sonografischen Parameter für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung bei *Morbus Crohn* zu finden, sollten die Ergebnisse der Datenerhebung aus den Ultraschallbefunden im Mittelpunkt dieser Studie stehen. Der Zusammenhang einzelner sonografischer Parameter mit anderen Werten sollte untersucht werden.

Zur Übersicht sind die Zusammenhänge zur genauen Analyse der Daten in nachfolgender Tabelle 8 zusammengefasst und werden im Anschluss daran beschrieben.

**Tabelle 8:** Analyse der Daten

- Zusammenhang von sonografischen Parametern und Calprotectin
  - Darmwanddicke und Calprotectin
  - Hyperperfusion und Calprotectin
  - Länge des Darmbefalls und Calprotectin
  - Lymphknoten und Calprotectin
  - Aszites und Calprotectin
- Zusammenhang von sonografischen Parametern und CRP
  - Darmwanddicke und CRP
  - Hyperperfusion und CRP
  - Länge des Darmbefalls und CRP
  - Lymphknoten und CRP
  - Aszites und CRP
- Vergleich Sonografie und Endoskopie
  - Darmwanddicke und Ödem und/ oder Erythem
  - Hyperperfusion und Ödem und/ oder Erythem
  - Stenose in der Sonografie und Stenose in der Endoskopie
- Zusammenhang von sonografischen Parametern und dem Score nach Drews und Barth (Histologie)
  - Darmwanddicke und Score nach Drews und Barth
  - Hyperperfusion und Score nach Drews und Barth
- Vergleich Sonografie und Computertomografie/Magnetresonanztomografie
- Zusammenhang von sonografischen Parametern und klinischen Symptomen
  - Darmwanddicke und Stuhlfrequenz

- Hyperperfusion und Stuhlfrequenz
- Darmwanddicke und Schmerzen
- Hyperperfusion und Schmerzen

Damit die gesammelten Daten für eine Berechnung verwendet werden konnten, mussten bestimmten Punkten bestimmte Werte bzw. bestimmten Kategorien bestimmte Rangzahlen zugeordnet werden

Bevor alle Werte und Rangzahlen zu den jeweiligen Punkten zur genauen Auswertung in ein statistisches Programm übertragen werden konnten, wurden die Daten entsprechend der zu untersuchenden Aspekte strukturiert.

Wichtig war hier, wie erwähnt, dass der zeitliche Abstand der einzelnen Werte und Untersuchungen zum Untersuchungszeitpunkt der Sonografie weniger als vier Wochen betrug.

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS (Version 22.2). Bei allen durchgeführten Tests dieser Studie wurde als Signifikanzniveau  $p$  kleiner bzw. gleich 0,05 festgelegt.

Die Auswertung der Daten wurde mit Herrn Frederic Klein, freiberuflicher Diplomstatistiker in Augsburg besprochen und die Ergebnisse wurden von ihm überprüft.

### **2.6.2. Auswertung der Laborwerte**

Die Strukturen und möglichen Veränderungen bei Patienten mit *Morbus Crohn*, die sonografisch darstellbar waren, wie die Darmwanddicke, eine Hyperperfusion, die Befallslänge des betroffenen Darmabschnitts, Lymphknoten und Aszites sollten zunächst auf einen Zusammenhang mit Veränderungen von Laborwerten wie Calprotectin und CRP untersucht werden.

Als normale Wandstärke des Darms gelten beim Dünndarm Werte von 1-3 mm, beim Dickdarm Werte von 2-3 mm. Als verdickte Darmwand wurden Darmwandmessungen  $\geq 4$  mm definiert. Wurde in den Befunden kein genauer Wert für die Darmwanddicke angegeben, sondern nur die Beschreibung „keine

Wandverdickung“ dokumentiert, erfolgte die Zuordnung zu der Kategorie Darmwanddicke 2 mm. Alle Angaben > 12 mm wurden dem Wert 13 mm zugeordnet.

Eine in der Excel- Tabelle dokumentierte Hyperperfusion wurde für Auswertung durch die Zahl 1 ersetzt, keine vorliegende Hyperperfusion sollte die Zahl 0 erhalten. Die Länge des Darmwandbefalls wurde in den Kategorien 1- 5 cm, 5- 10 cm, 10- 15 cm und > 15 cm erfasst. Den einzelnen Kategorien wurden aufsteigend die Zahlen 0, 1, 2, 3 zugeordnet.

Für die Auswertung der Lymphknoten mussten ebenfalls Kategorien definiert werden. „Nicht vergrößerte“ Lymphknoten und Lymphknoten bis zu einer Größe von 9 mm erhielten die Zahl 1, für „vergrößerte Lymphknoten“ und Lymphknoten mit einer Größe  $\geq 10$ mm wurde die Zahl 2 gesetzt.

In Bezug auf Aszites wurde festgelegt, falls im Sonografiebefund keine Angabe hierzu war, man davon ausging, dass auch kein Aszites vorlag. Den einzelnen Kategorien „kein“, „wenig“, „mäßig“, „viel“ Aszites wurden in aufsteigender Reihenfolge die Zahlen 0, 1, 2, 3 zugeordnet. Außerdem sollte noch in allgemeiner Form untersucht werden, ob Aszites vorlag oder nicht. Für Befunde mit beschriebenem Aszites setzte man hierfür die Zahl 1, Befunde ohne Aszites erhielten in diesem Fall eine 0.

Bei den Calprotectin-Werten musste zunächst noch definiert werden, dass Werte, die das Labor mit < 30 angab, durch 0 ersetzt werden sollten. Werte > 1800 und Werte > 3000 wurden für die Berechnungen durch 1801 bzw. 3001 ersetzt.

Für die Auswertung der CRP-Werte galt ähnliches, ein Wert < 0,5 sollte 0,4 entsprechen, für Werte < 0,1 wurde 0 gesetzt.

Die Untersuchung des Zusammenhangs von Darmwanddicke mit Calprotectin bzw. CRP erfolgte mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten. Die Beziehung der Befallslänge und Aszites (in Kategorien) mit Calprotectin bzw. CRP wurde mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet. Zur Berechnung der Relation von Hyperperfusion und Calprotectin, Hyperperfusion und CRP, Lymphknoten und CRP und Aszites in Form von „liegt vor“ bzw. „liegt nicht vor“ mit CRP kam der t-Test für unverbundene Stichproben zum Einsatz. Bei der Analyse der Lymphknoten und Aszites in Form von „liegt vor“ bzw. „liegt nicht vor“ mit Calprotectin wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

### **2.6.3. Auswertung der Endoskopiefunde**

Für einen Vergleich der Sonografie mit der Endoskopie sollten v.a. die aus sonografischen Befunden erfassten Daten zu Darmwanddicke und Hyperperfusion dem in den endoskopischen Befunden beschriebenen Erythem und bzw. oder Ödem gegenübergestellt werden und es sollte überprüft werden, ob hier ein Zusammenhang vorlag. Außerdem sollte erfasst werden ob in der Sonografie darstellbare Stenosen auch endoskopisch dokumentiert waren und umgekehrt.

Die für die Berechnung notwendigen Zuordnungen für Darmwanddicke und Hyperperfusion entsprachen den bereits bei Calprotectin bzw. CRP beschriebenen Definitionen.

Zusätzlich sollte hier noch eine Darmwandverdickung allgemein untersucht werden, wobei einer vorliegenden Verdickung die Zahl 1, keiner Verdickung die Zahl 0 zugeordnet wurden. Gleiches galt auch für ein Erythem und/ oder ein Ödem und eine Stenose. Ein vorliegendes Erythem und/ oder Ödem oder eine Stenose entsprach der Zahl 1, keine Veränderung des Darmbefunds in einer dieser Formen wurde durch 0 ersetzt.

Als statistisches Testverfahren zum Vergleich der Darmwanddicke in Millimetern mit einem Erythem und/ oder einem Ödem kam der Man-Whitney-U-Test zum Einsatz. Für die anderen soeben beschriebenen Vergleiche wurde der Fisher-Yates-Test angewandt.

### **2.6.4. Auswertung der Histologiebefunde**

Für die Auswertung der histologischen Daten aus den Befunden des *Instituts für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München*, Direktor Prof. Dr. Wilko Weichert, sollten wiederum jeweils die beiden sonografischen Parameter Darmwanddicke und Hyperperfusion auf einen Zusammenhang mit der Histologie untersucht werden.

Die Erfassung der Daten aus den Befunden erfolgte in Hinblick auf Infiltrat, Kryptenarchitektur und Granulome.

Die Festlegungen für die Darmwanddicke und die Hyperperfusion entsprachen denen der bereits beschriebenen Zuordnungen.

Der Zusammenhang von Darmwanddicke und dem Aktivitätsscore nach Drews und Barth wurde unter Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten ermittelt, hinsichtlich der Überprüfung der Beziehung von Hyperperfusion und dem Score kam der Man-Whitney-U-Test als statistisches Testverfahren zum Einsatz. Aus nachfolgender Tabelle 9 können Einzelheiten zum Aktivitätsscore nach Drews und Barth entnommen werden.

**Tabelle 9:** Aktivitätsscore nach Drews und Barth (inhaltlich übernommen aus: (Drews et al., 2009)

Befund	Punkte	
Unauffällige lymphoplasmazelluläre Population der Lamina propria	0	
Vermehrtes lymphoplasmazelluläres Infiltrat	1	
Granulozytäres Infiltrat mit < 30% Granulozyten	3	
Granulozytäres Infiltrat mit > 30% Granulozyten	4	
Kryptendeformation	1	
Kryptenerosion	3	
Kriptenabszess	4	
Granulome nachweisbar	1	
<b>Schweregrad</b>		
<b>Punkte</b>		
0	0	Keine vermehrte Entzündungsaktivität mit Einwanderung von Lymphozyten oder Plasmazellen
1- 3	I	Chronische, nicht- aktive Entzündung
4- 6	II	Milde aktive Entzündung
7- 9	III	Moderate aktive Entzündung
10- 14	IV	Schwere aktive Entzündung

### **2.6.5. Auswertung der Computertomografie- und Magnetresonanztomografie-Befunde**

Der Vergleich der Daten aus den sonografischen Befunden und den Befunden zu Computertomografie und Magnetresonanztomografie sollte eine Gegenüberstellung der jeweils beschriebenen Darmwanddicken, der Hyperperfusion und der Kontrastmittelanreicherung, der jeweils beschriebenen Lymphknoten, Stenosen, Fisteln und des Aszites beinhalten.

### **2.6.6. Auswertung des klinischen Bildes und der Symptome**

Ein möglicher Zusammenhang der Darmwanddicke und der Hyperperfusion mit der Stuhlfrequenz sowie der Stärke der Schmerzen sollte mit den erfassten Daten zu klinischem Bild und Symptomen analysiert werden.

Die Schmerzen waren in der Excel-Tabelle mittels der Kategorien „keine“, „leicht“, „mäßig“ und „stark“ dokumentiert, diese wurden für die Berechnung, in aufsteigender Reihenfolge, durch die Zahlen 0, 1, 2, 3 ersetzt.

Die Festlegungen für Darmwanddicke und Hyperperfusion erfolgten hier wieder in der bei Punkt 2.6.2. beschriebenen Form.

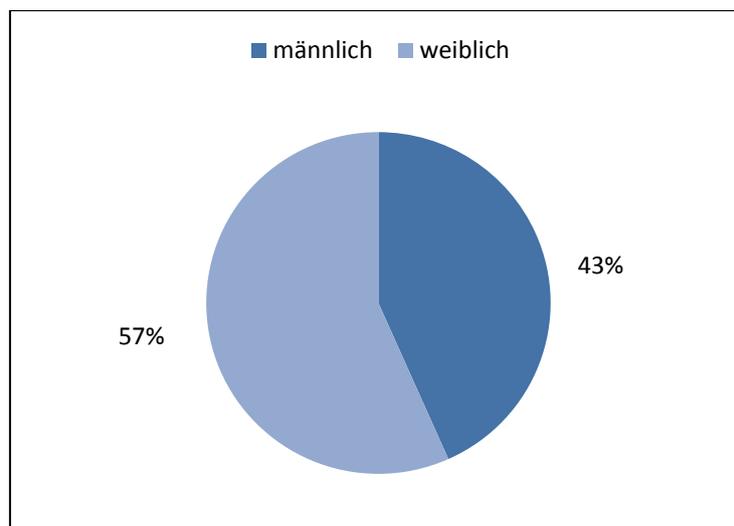
Als statistisches Testverfahren wurde für die Untersuchung des Zusammenhangs von Darmwanddicke und Stuhlfrequenz der Pearson-Korrelationskoeffizient, für Darmwanddicke und Schmerzen der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Für die Analyse von Perfusion und Stuhlfrequenz und Perfusion in Zusammenhang mit Schmerzen wurde der Man-Whitney-U-Test eingesetzt.

### 3. Ergebnisse

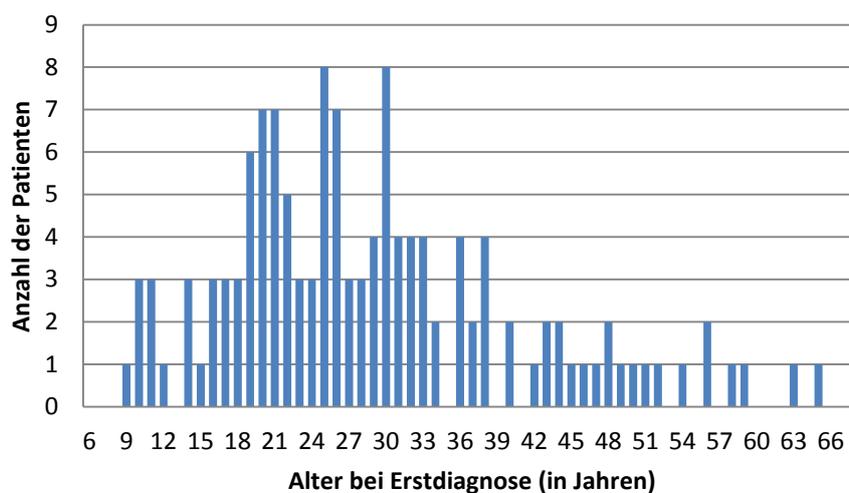
#### 3.1. Auswertung der Patientendaten

Das ausgewählte Patientenkollektiv umfasste 150 Patienten, davon waren 65 männlich und 85 weiblich (Abbildung 3). Das Alter des Kollektivs betrug im Juli 2013 zu Beginn der Datenauswertung im Durchschnitt 39,7 ( $\pm 2,0$ ) Jahre.

Bei Erstdiagnose der Erkrankung *Morbus Crohn* waren die Patienten durchschnittlich 29,1 ( $\pm 2,1$ ) Jahre alt, eine Übersicht über diese Verteilung zeigt Abbildung 4.



**Abbildung 3:** Geschlechterverteilung der ausgewerteten Patienten (n= 150) mit einem *Morbus Crohn*



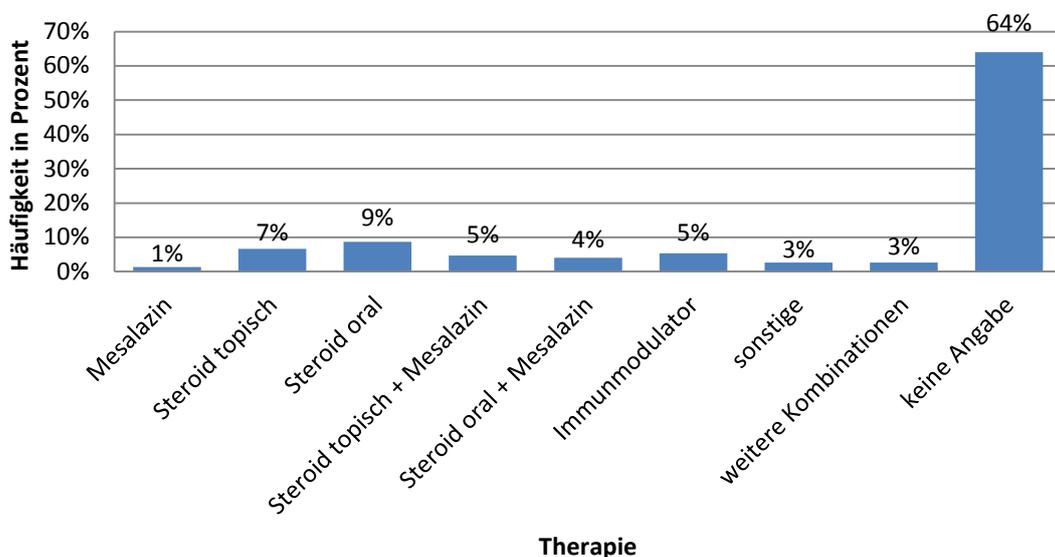
**Abbildung 4:** Alter der Patienten (n= 150) mit einem *Morbus Crohn* bei Erstdiagnose

Bei 15 der 150 Patienten war in den Patientenakten ein Nikotinabusus festgehalten worden, 13 Patienten hiervon waren aktive Raucher, 2 Patienten ehemalige Raucher. Bei den anderen Patienten waren hierzu keine Angaben gemacht worden.

Zur häufigsten Begleiterkrankung im ausgewählten Patientenkollektiv gehörte die arterielle Hypertonie (n= 7), gefolgt von Diabetes mellitus (n= 4), koronarer Herzkrankheit (n= 3) und Psoriasis (n= 3).

Bei 145 der Patienten konnte aus den Patientenakten nicht erfasst werden, ob eine positive Familienanamnese vorlag oder nicht. Bei 3 der 150 Patienten gab es definitiv keinen *Morbus Crohn* in der Familie, bei 2 Patienten lag eine familiäre Häufung (Verwandschaft zweiten Grades) vor.

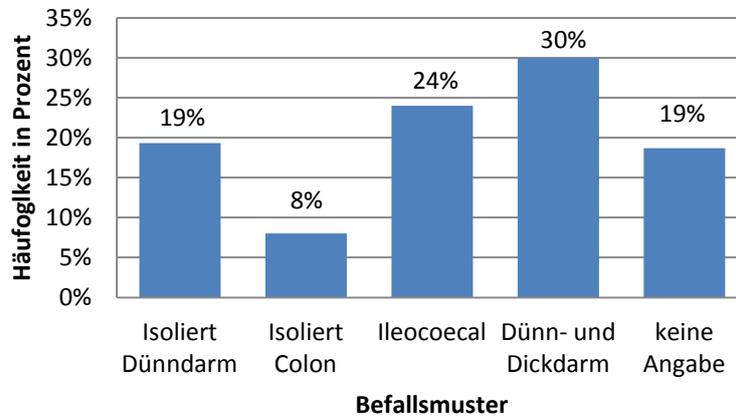
Die Patienten wurden zu Beginn ihrer Erkrankung sehr unterschiedlich therapiert. Bei 64% der Patienten konnten in den Patientenakten keine Angaben zur Primärtherapie gefunden werden. Eine Übersicht über die initiale Therapie der Patienten soll Abbildung 5 geben.



**Abbildung 5:** Initiale Therapie bei Patienten (n=150) mit einem *Morbus Crohn*

In unserem Patientenkollektiv erfolgte die Lokalisationsbestimmung des betroffenen Darmabschnitts durch eine endoskopische Untersuchung. Bei der Mehrheit der Patienten waren sowohl der Dünn- als auch der Dickdarm (n= 45) vom *Morbus Crohn* betroffen. Der nächste größere Anteil des Kollektivs wies einen Befall der

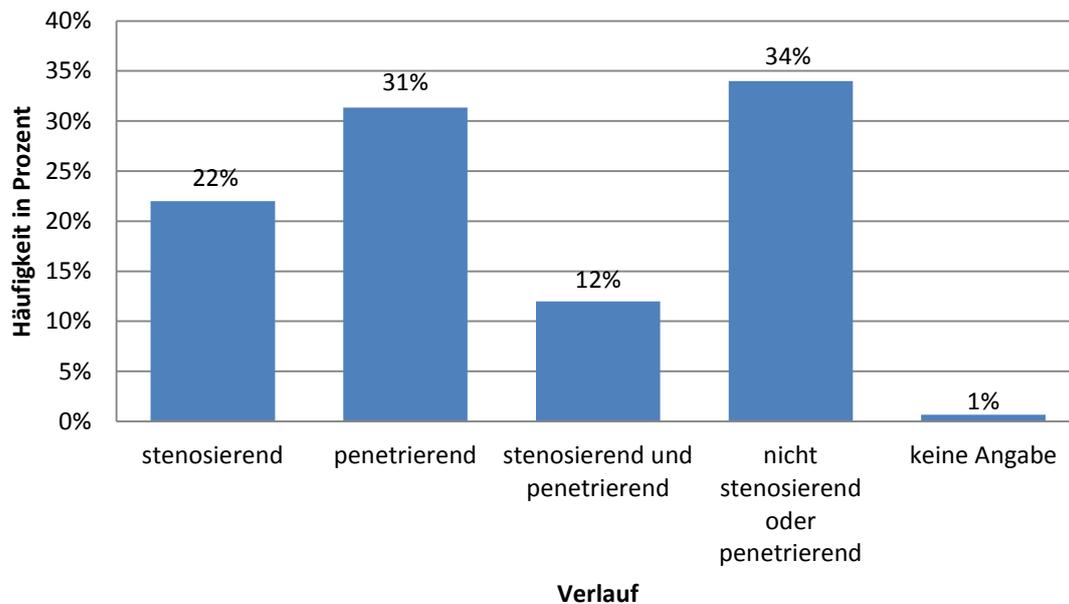
Ileocoecalregion (n= 36) auf, gefolgt von isoliertem Dünndarbefall (n= 29) und isoliertem Dickdarbefall (n= 12). Bei 28 Patienten waren hierzu keine Informationen zu entnehmen. Die genaue Verteilung zeigt Abbildung 6.



**Abbildung 6:** Muster des endoskopisch nachgewiesenen Darmwandbefalls bei Patienten (n=150) mit einem *Morbus Crohn*

Ein perianaler Befall des *Morbus Crohn* war bei 25 der 150 Patienten dokumentiert. Angaben, dass kein Befall in der Umgebung des Afters vorlag, gab es definitiv bei 9 Patienten. Bei den restlichen Patienten wurde nichts angegeben.

Der obere Gastrointestinaltrakt war bei 25 Patienten betroffen. Bei 5 Patienten konnte kein Befall des oberen Verdauungstrakts nachgewiesen werden. Bei 120 Patienten konnten aufgrund fehlender Angabe keine Daten erfasst werden.



**Abbildung 7:** Krankheitsverläufe bei Patienten mit einem Morbus Crohn (n=150)

Bei mehr als der Hälfte der Patienten des Kollektivs verlief die Krankheit weder penetrierend noch stenosierend, d.h. es konnten im Verlauf keine Fisteln und Abszesse oder Stenosen bei der endoskopischen oder sonografischen Untersuchung nachgewiesen werden. In Abbildung 7 ist das genaue Verteilungsmuster hierzu dargestellt.

Im Rahmen der erfassten Stammdaten der Erkrankung wurde auch die bisherige chirurgische Therapie der Patienten des Kollektivs ausgewertet. Für die Auswertung konnten 81 Patienten mit einbezogen werden. Bei 5 Patienten wurde definitiv keine Operation durchgeführt, bei den restlichen 64 Patienten war der Patientenakte keine Angabe zu entnehmen. Insgesamt lagen 124 chirurgische Eingriffe innerhalb des Kollektivs vor, bei einigen Patienten wurde mehr als nur eine Operation durchgeführt. Der häufigste chirurgische Eingriff umfasste die Ileocoecalresektion (n= 44). Die mit Abstand zweithäufigste Operation war eine Dünndarmsegmentresektion (n=24). Folgende Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Einzelheiten.

**Tabelle 10:** Chirurgische Eingriffe (n= 124) bei Patienten (n= 81) mit *Morbus Crohn*

Eingriff	Anzahl der Eingriffe (n)	Häufigkeit in Prozent
Ileocoecalresektion	44	35 %
Dünndarmsegmentresektion	24	19 %
Fistel-Operation	11	9 %
Hemikolektomie	9	7 %
Kolektomie	9	7 %
Teilresektion des Kolons	8	6 %
Abszesspunktion	7	6 %
Appendektomie	7	6 %
Stoma	5	4 %

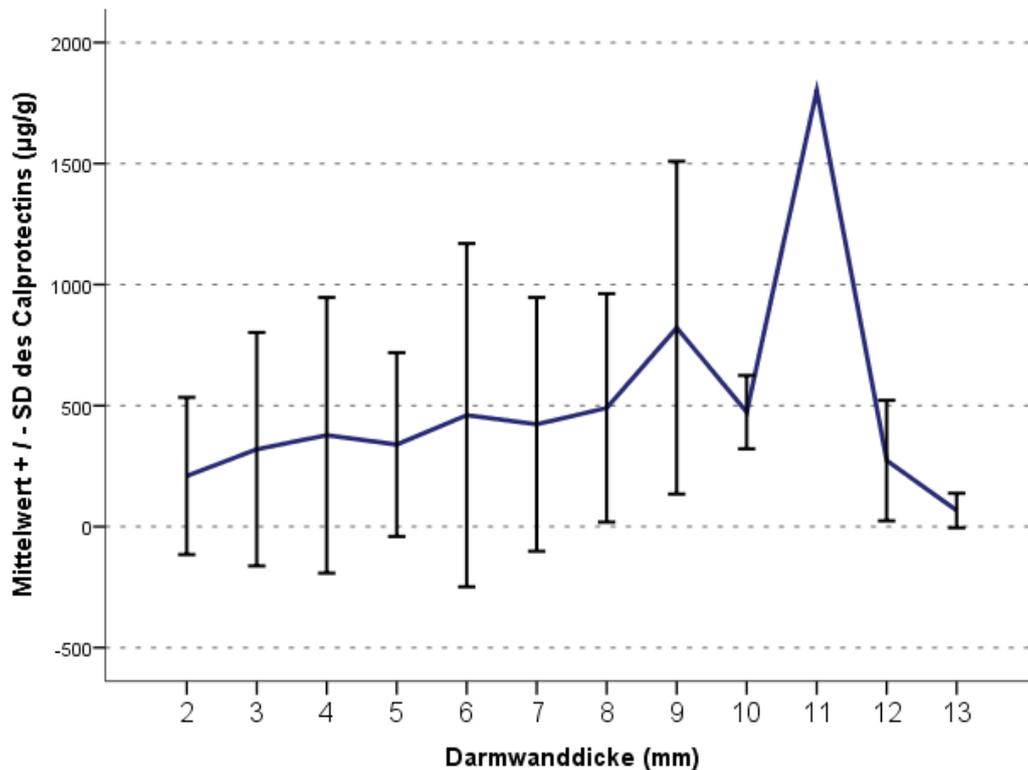
### **3.2. Ergebnisse der Korrelation der mittels Sonografie ermittelten Krankheitsaktivität mit dem Calprotectin im Stuhl bei 150 Patienten mit einem *Morbus Crohn***

#### **3.2.1. Korrelation der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit dem Calprotectin im Stuhl bei 72 Patienten mit einem *Morbus Crohn***

Für die mit Hilfe der Korrelation nach Pearson untersuchten Beziehung zwischen der sonografisch gemessenen Darmwanddicke und Calprotectin konnten insgesamt 175 Messungen mit einbezogen werden. Bei einzelnen Patienten lagen häufiger Calprotectinwerte vor, sodass die Zahl der für die Auswertung relevanten Messungen größer als die Gesamtanzahl der Patienten war.

Es zeigte sich als Ergebnis ein hochsignifikanter Zusammenhang ( $p = 0,002$ ), wobei sich ein schwacher, positiver Korrelationskoeffizient ( $r = 0,237$ ) ergab.

Abbildung 8 gibt diesen Zusammenhang grafisch wieder. Die Mittelwerte der Calprotectinwerte in  $\mu\text{g/g}$  plus bzw. minus eine Standardabweichung sind zu der jeweiligen Darmwanddicke in Millimetern abgebildet. Es lässt sich erkennen, dass der Mittelwert der Calprotectinwerte der Tendenz nach zunimmt, je stärker die Darmwand verdickt ist.



**Abbildung 8:** Korrelation zwischen dem Mittelwert plus/minus eine Standardabweichung des Calprotectins ( $\mu\text{g/g}$ ) im Stuhl und der sonografisch gemessenen Darmwanddicke (mm) bei Ultraschallmessungen ( $n= 175$ ) bei 72 Patienten mit einem *Morbus Crohn*.

Bei einer Darmwandverdickung von 11 mm konnte keine Standardabweichung bestimmt werden, da hier nur ein Fall vorlag. Ein tendenzieller Anstieg des Calprotectinmittelwertes lässt sich aus der Grafik mit zunehmender Dicke der Darmwand erkennen.

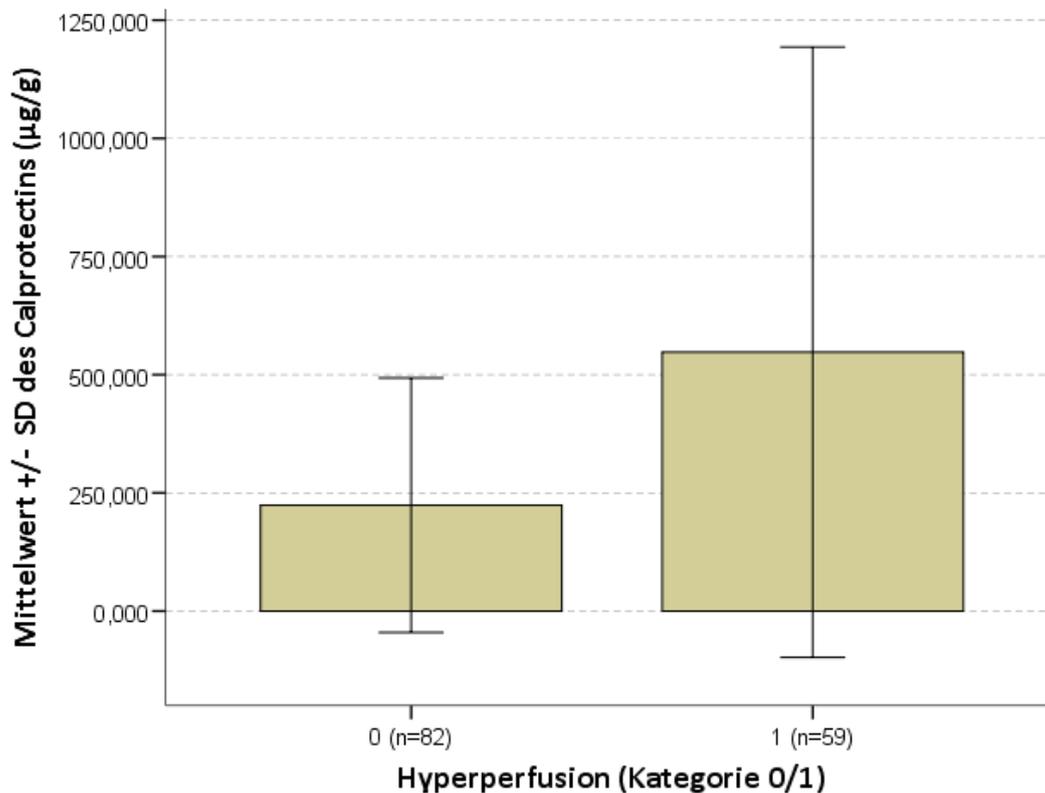
Bei den 72 Patienten mit *Morbus Crohn*, die mit einbezogen werden konnten, lag die Stärke der Darmwand bei den meisten Messungen ( $n= 161$ ) im Bereich von 2 mm bis 8 mm, in nur sehr wenigen Messungen ( $n= 14$ ) zeigte sich in unserem Kollektiv eine noch stärker verdickte Darmwand. Um die insgesamt 175 Ultraschallmessungen zu erhalten, müssen bei den einzelnen Patienten Mehrfachmessungen vorliegen. Dies war bei 56 der insgesamt 72 mit einbezogenen Patienten der Fall. Einzelheiten hierzu können Tabelle 11 entnommen werden.

**Tabelle 11:** Häufigkeit der sonografisch ermittelten Wandverdickungen bei Ultraschallmessungen (n= 175) bei 72 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Wanddicke in mm	Anzahl (n)
2	51
3	18
4	24
5	21
6	17
7	17
8	13
9	5
10	2
11	1
12	3
13	3

### 3.2.2. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion mit dem Calprotectin im Stuhl bei 86 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Für die Untersuchung des Gruppenunterschieds einer vorliegenden Hyperperfusion und keiner vorliegenden Hyperperfusion in Zusammenhang mit dem Calprotectin konnte eine Fallzahl von insgesamt 141 bei 86 Patienten mit einbezogen werden. Die Kriterien für den t-Test für unverbundene Stichproben waren mit mehr als 30 Fällen pro Gruppe erfüllt. Unter Anwendung des t-Tests zeigte sich ein p-Wert von 0,001, sodass von einem hochsignifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ausgegangen werden konnte. Abbildung 9 stellt die Verteilung der Calprotectinwerte in µg/g in den beiden Gruppen der Hyperperfusion in Form von zwei Balkendiagrammen mit Streuung dar. Es lässt sich erkennen, dass der Mittelwert des Calprotectins in der Gruppe der Patienten mit vorliegender sonografisch ermittelter Hyperperfusion höher ist als in der Gruppe der Patienten ohne sonografisch detektierbare Hyperperfusion.

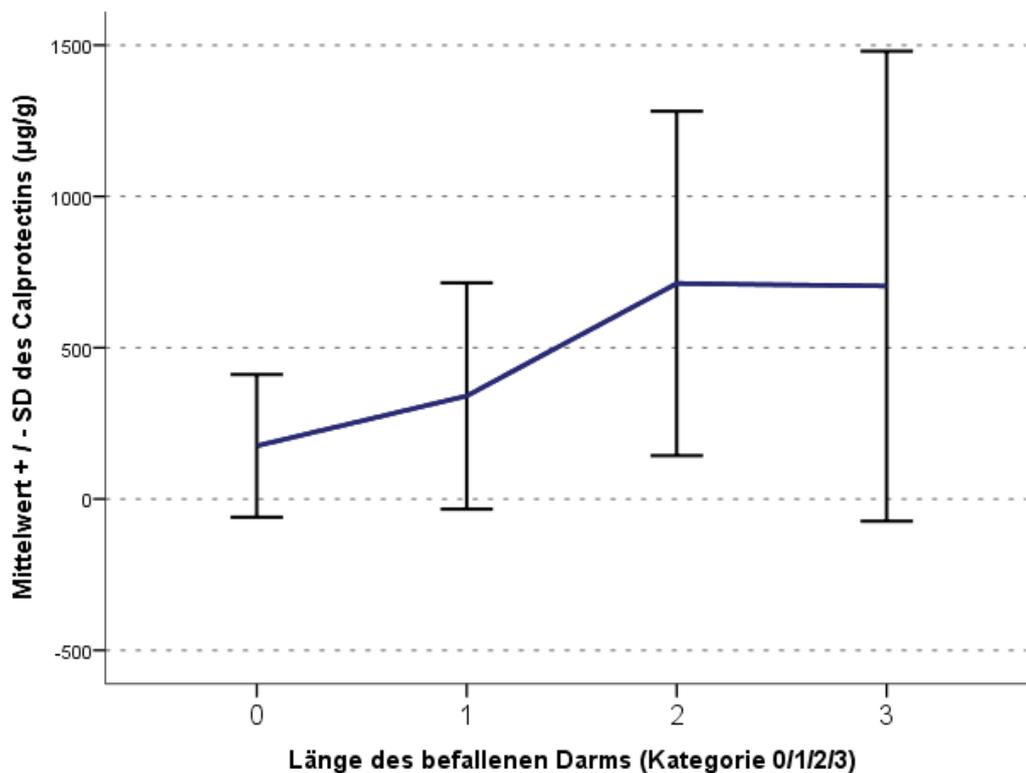


**Abbildung 9:** Zusammenhang zwischen dem Mittelwert plus/minus eine Standardabweichung von Calprotectin ( $\mu\text{g/g}$ ) im Stuhl und der sonografisch dargestellten Hyperperfusion bei Ultraschallmessungen ( $n=141$ ) bei 86 Patienten mit *Morbus Crohn*. Kategorie 0 bedeutet keine vorliegende Hyperperfusion, Kategorie 1 beinhaltet eine vorliegende Hyperperfusion.

### 3.2.3. Korrelation der sonografisch ermittelten Länge des entzündeten Darmabschnitts mit dem Calprotectin im Stuhl bei 39 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs der sonografisch ermittelten Länge des Darmbefalls mit dem Stuhlwert Calprotectin in  $\mu\text{g/g}$  ergab sich in der Korrelation nach Spearman erneut ein hochsignifikanter Zusammenhang mit einem schwachen, positivem Korrelationskoeffizienten ( $p = 0,001$ ;  $r = 0,429$ ). Die einbezogene Fallzahl betrug 53. Das folgende Liniendiagramm (Abbildung 10) stellt die Mittelwerte des Calprotectins in den jeweiligen definierten und weiter oben beschriebenen

Kategorien der befallenen Darmwandlänge dar. Ein Anstieg des Mittelwertes des Calprotectins lässt sich im Verlauf der Kategorien in der Grafik erkennen.



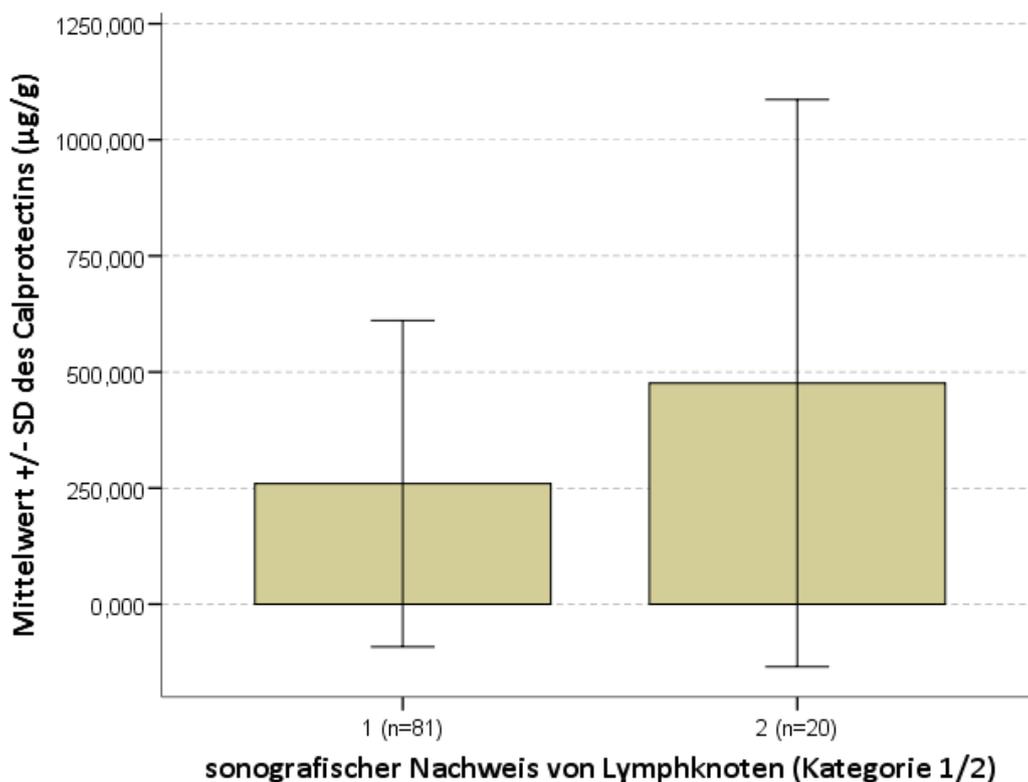
**Abbildung 10:** Korrelation zwischen dem Mittelwert plus/minus eine Standardabweichung von Calprotectin ( $\mu\text{g/g}$ ) im Stuhl und der sonografisch ermittelten Länge des befallenen Darms (Kategorie 0/1/2/3) bei Ultraschallmessungen ( $n= 53$ ) bei 39 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Die Kategorien der Länge der entzündeten Darmabschnitte sind wie folgt definiert: Kategorie 0 (1- 5 cm); Kategorie 1 (5- 10 cm); Kategorie 2 (10- 15 cm); Kategorie 3 (> 15 cm).

### 3.2.4. Zusammenhang des sonografischen Nachweises von Lymphknoten mit dem Calprotectin im Stuhl bei 69 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Für die Analyse der Beziehung der sonografisch darstellbaren Lymphknoten und dem Stuhlwert Calprotectin konnten 101 Messungen berücksichtigt werden. Die für die Berechnung definierte Kategorie 2 beinhaltete 20 Messungen, eine Normalverteilung der Daten war dadurch nicht gegeben. Unter der daraus resultierenden Anwendung des Man-Whitney-U-Tests zeigte sich kein statistisch

signifikanter Unterschied der beiden Gruppen. Der berechnete p-Wert lag bei 0,227 und war dadurch deutlich größer als das Signifikanzniveau von 0,05. Die folgende Darstellung (Abbildung 11) zeigt die Calprotectin-Mittelwerte in den beiden Kategorien. Es lässt sich erkennen, dass der Calprotectinmittelwert in der Gruppe mit generell beschriebenen vergrößerten Lymphknoten und Lymphknoten > 9 mm tendenziell größer ist als in der Vergleichsgruppe.

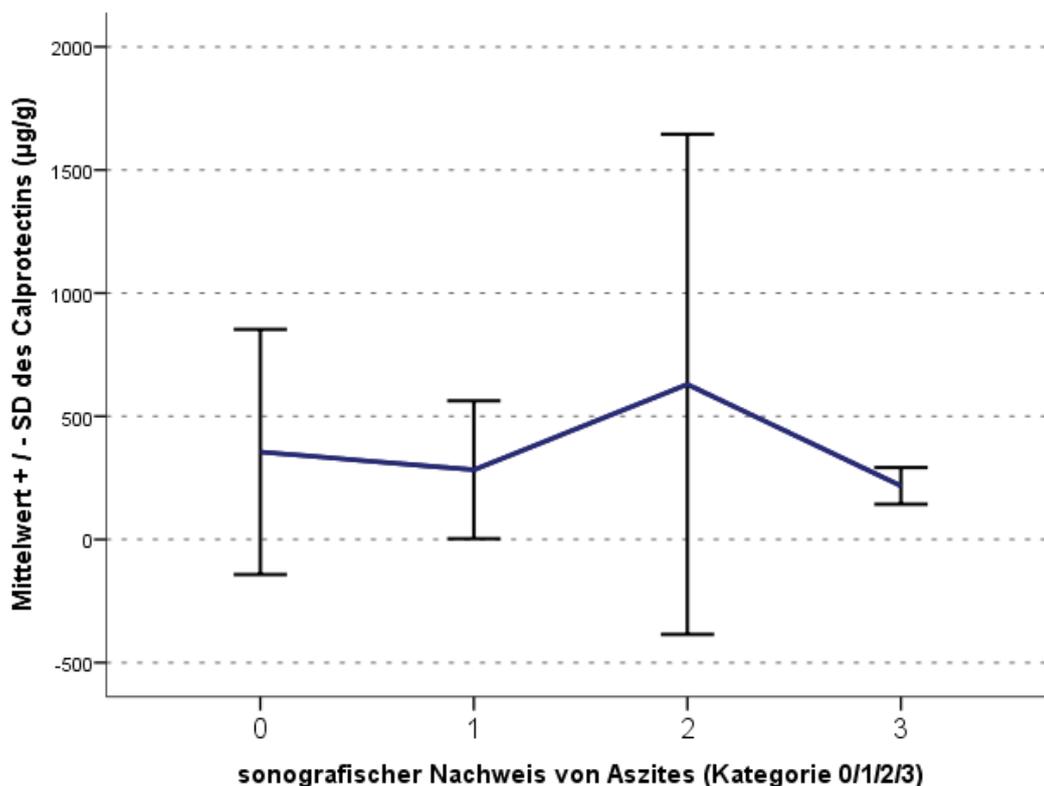


**Abbildung 11:** Zusammenhang zwischen dem Mittelwert plus/minus eine Standardabweichung von Calprotectin ( $\mu\text{g/g}$ ) im Stuhl und den sonografisch gesehenen intraabdominellen Lymphknoten (Kategorie 1/2) bei Ultraschallmessungen ( $n= 101$ ) bei 69 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Die beiden Gruppen für die Lymphknoten sind wie folgt festgelegt: Kategorie 1 (nicht vergrößert; bis 9 mm); Kategorie 2 (vergrößert; > 10 mm).

### 3.2.5. Korrelation unterschiedlicher Aszitesmengen mit dem Calprotectin im Stuhl bei 84 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

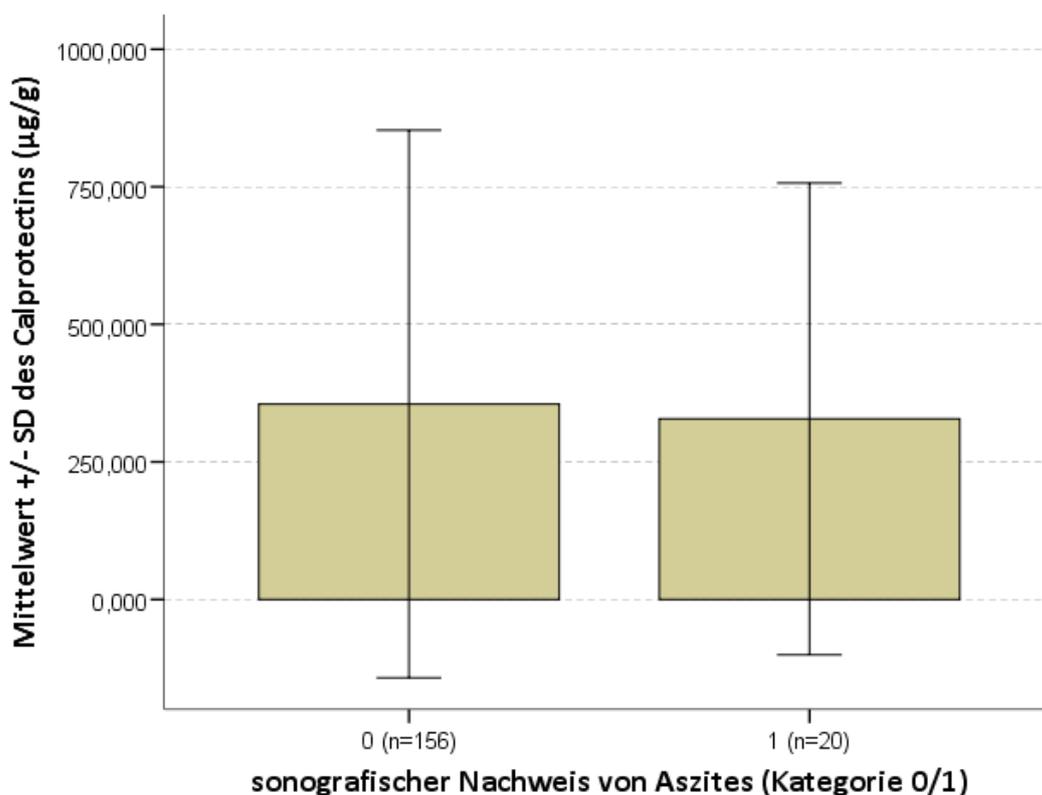
Unter Einschluss von 176 Messungen bei 84 verschiedenen Patienten ergab die Analyse mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem mittels der Sonografie gemessenen Aszites und den Calprotectinwerten ( $p = 0,803$ ). Abbildung 12 veranschaulicht das Ergebnis. Es zeigt sich in der Grafik keine tendenzielle Veränderung des Mittelwertes des Calprotectins für die ansteigende Häufigkeit des Aszites in den einzelnen Kategorien.



**Abbildung 12:** Korrelation zwischen dem Mittelwert plus/minus eine Standardabweichung von Calprotectin ( $\mu\text{g/g}$ ) im Stuhl und der sonografisch ermittelten Menge an Aszites (Kategorie 0/1/2/3) bei Ultraschallmessungen ( $n=176$ ) bei 84 Patienten mit *Morbus Crohn*. Die einzelnen Kategorien sind wie folgt definiert: Kategorie 0 (kein Aszites); Kategorie 1 (wenig Aszites); Kategorie 2 (mäßig Aszites); Kategorie 3 (viel Aszites).

### 3.2.6. Zusammenhang des Vorhandenseins von Aszites mit dem Calprotectin im Stuhl bei 84 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Für die Untersuchung der Frage, ob, falls Aszites ganz allgemein vorliegt oder nicht, ein Zusammenhang zu Calprotectinwerten besteht, wurden 176 Ultraschallmessungen von 84 verschiedenen Patienten in die Analyse mit einbezogen. Mittels des Man-Whitney-U-Tests konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden. Abbildung 13 zeigt, dass der Unterschied der Mittelwerte der Calprotectinwerte für die beiden Kategorien „Aszites liegt vor“ und „Aszites liegt nicht vor“ nicht sehr groß ist.



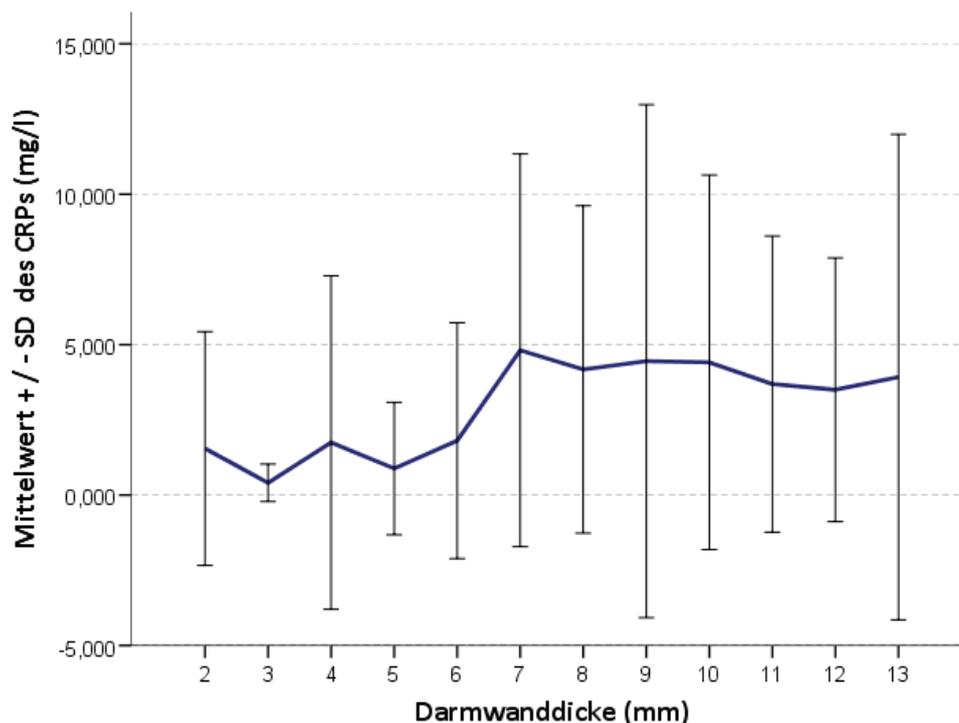
**Abbildung 13:** Zusammenhang zwischen dem Mittelwert von Calprotectin ( $\mu\text{g/g}$ ) im Stuhl und dem Vorhandensein Aszites (Kategorie 0/1) bei Ultraschallmessungen ( $n=176$ ) bei 84 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Kategorie 0 bedeutet kein vorliegender Aszites, Kategorie 1 steht für vorliegenden Aszites.

### 3.3. Ergebnisse der Korrelation der mittels Sonografie ermittelten Krankheitsaktivität mit dem C-reaktiven Protein (CRP) im Serum bei 150 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

#### 3.3.1. Korrelation der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit dem CRP im Serum bei 108 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

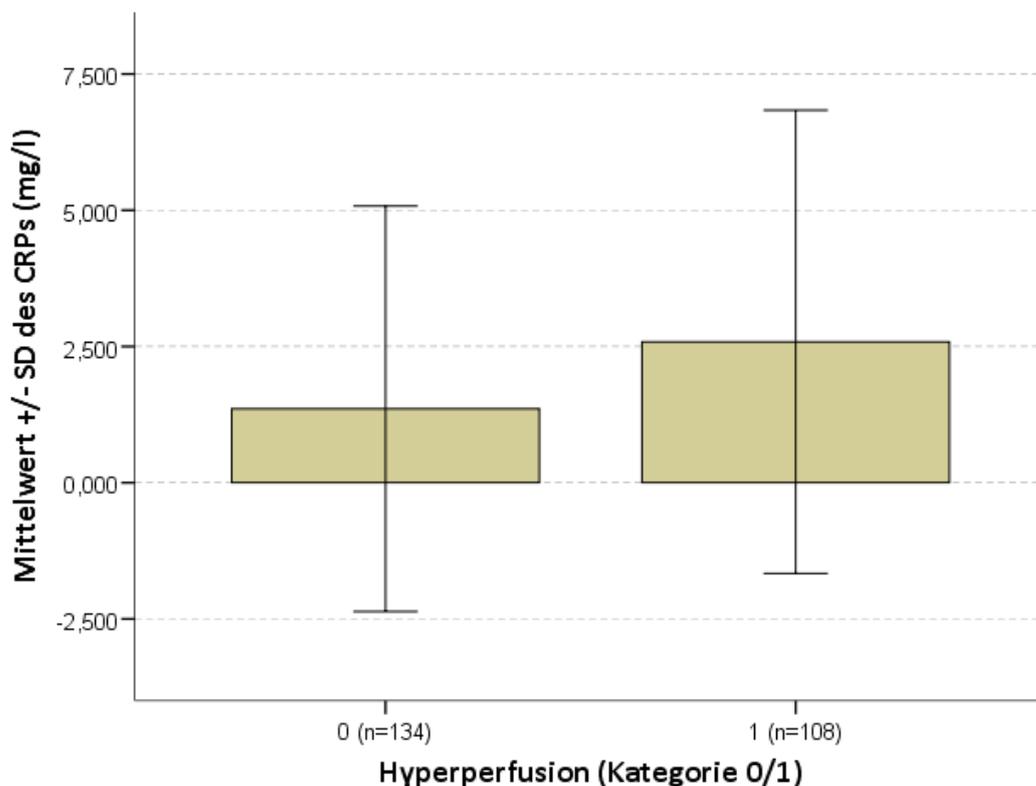
Für die Analyse der Beziehung der sonografisch ermittelten Darmwanddicke und dem CRP im Serum konnten 308 Messungen bei 108 verschiedenen Patienten eingeschlossen werden. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ergab einen schwachen, gleichgerichteten, hochsignifikanten Zusammenhang ( $p < 0,0000009$ ;  $r = 0,216$ ). Abbildung 14 stellt die Mittelwerte des CRPs in mg/l plus bzw. minus eine Standardabweichung in Zusammenhang mit den jeweiligen Darmwanddicken in Millimetern dar. Es zeigt sich ein tendenzieller Anstieg der Mittelwerte bei zunehmender Darmwanddicke.



**Abbildung 14:** Korrelation des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung des CRPs (mg/l) im Serum mit der sonografisch ermittelten Darmwanddicke (mm) bei Ultraschallmessungen (n= 308) bei 106 Patienten mit *Morbus Crohn*.

### 3.3.2. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion mit dem CRP im Serum bei 109 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

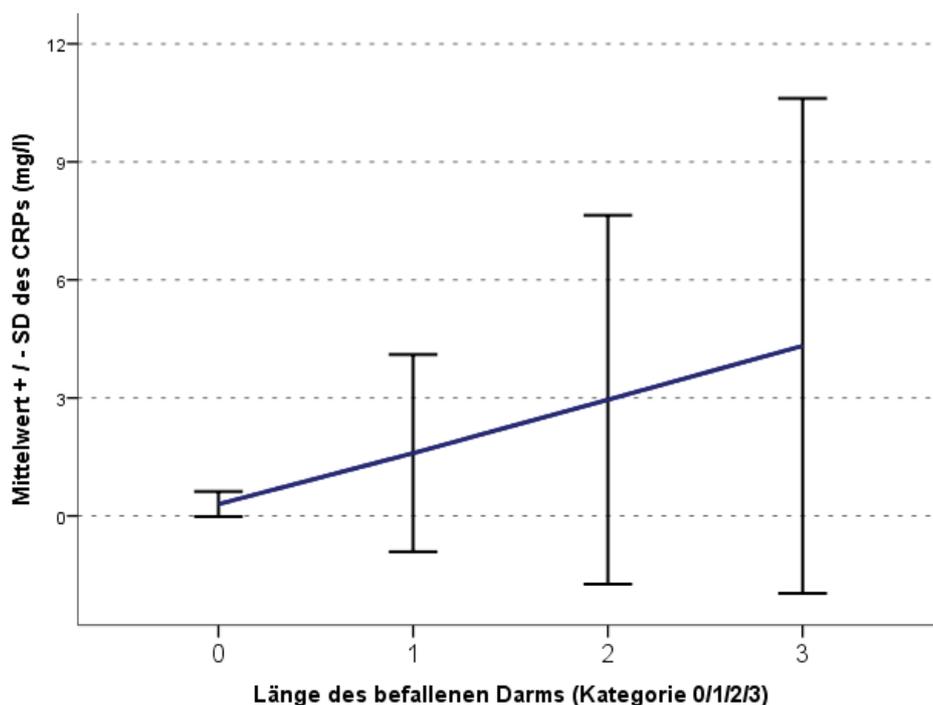
Eine Anzahl von Messungen von 242 bei 109 Patienten stand für die Auswertung der Hyperperfusion und dem CRP zur Verfügung. Bei einer ausreichenden Größe der beiden Gruppen konnte von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Das Ergebnis war unter Anwendung des t-Tests für unverbundene Stichproben statistisch signifikant. Der p-Wert betrug 0,019. Die folgende Abbildung 15 zeigt den Unterschied der Mittelwerte des CRPs (mg/l) in den beiden Gruppen. Wie sich in der Grafik zeigt, ist der Mittelwert des CRPs in der Fallgruppe mit vorliegender Hyperperfusion höher als in der anderen Gruppe.



**Abbildung 15:** Zusammenhang des Mittelwertes des CRPs (mg/l) im Serum und der sonografisch ermittelten Hyperperfusion (0/1) bei Ultraschallmessungen (n= 242) bei 119 Patienten mit *Morbus Crohn*. Kategorie 0 bedeutet keine Hyperperfusion, Kategorie 1 steht für eine vorliegende Hyperperfusion.

### 3.3.3. Korrelation der sonografisch ermittelten Länge des entzündeten Darmabschnitts mit dem CRP im Serum bei 69 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Unter Einschluss von 127 Messungen bei 69 Patienten mit *Morbus Crohn* konnte mittels der Korrelation nach Spearman ein positiver, hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Länge des entzündeten Darms und dem CRP im Serum nachgewiesen werden. Es ergab sich ein p- Wert von 0,006. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,242. Eine Veranschaulichung des Ergebnisses zeigt Abbildung 16, wobei die Mittelwerte des CRPs plus bzw. minus einer Standardabweichung bei den einzelnen definierten Kategorien der Darmwandlänge dargestellt sind. Es lässt aus der Grafik erkennen, dass der Mittelwert des CRPs im Verlauf der Kategorien ansteigt.

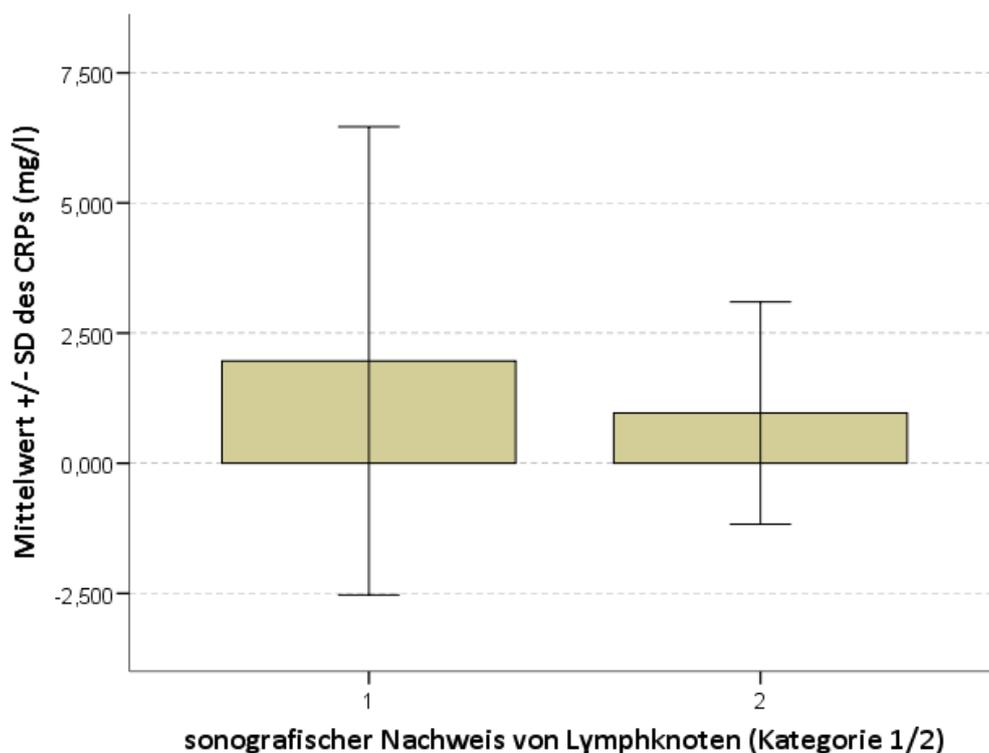


**Abbildung 16:** Korrelation des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung des CRPs (mg/l) im Serum und der Befallslänge des entzündeten Darms (Kategorie 0/1/2/3) bei Ultraschallmessungen (n= 127) bei 69 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Die Kategorien sind wie folgt definiert: Kategorie 0 (1- 5 cm); Kategorie 1 (5- 10 cm); Kategorie 2 (10- 15 cm); Kategorie 3 (> 15 cm).

### 3.3.4. Zusammenhang des sonografischen Nachweises von Lymphknoten mit dem CRP im Serum bei 89 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Unter Einschluss von 141 Messungen bei 89 Patienten mit *Morbus Crohn* konnte mit dem t-Test für unverbundene Stichproben bei der Analyse der Beziehung von Lymphknoten und CRP bei Patienten mit *Morbus Crohn* ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden. Der p-Wert betrug 0,030, es ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit und ohne vergrößerte Lymphknoten nachweisen (Abbildung 17). In unserer Untersuchung wiesen die Patienten in der Kategorie ohne vergrößerte Lymphknoten im Mittelwert einen höheren CRP-Wert auf, als die Patienten mit vergrößerten Lymphknoten.

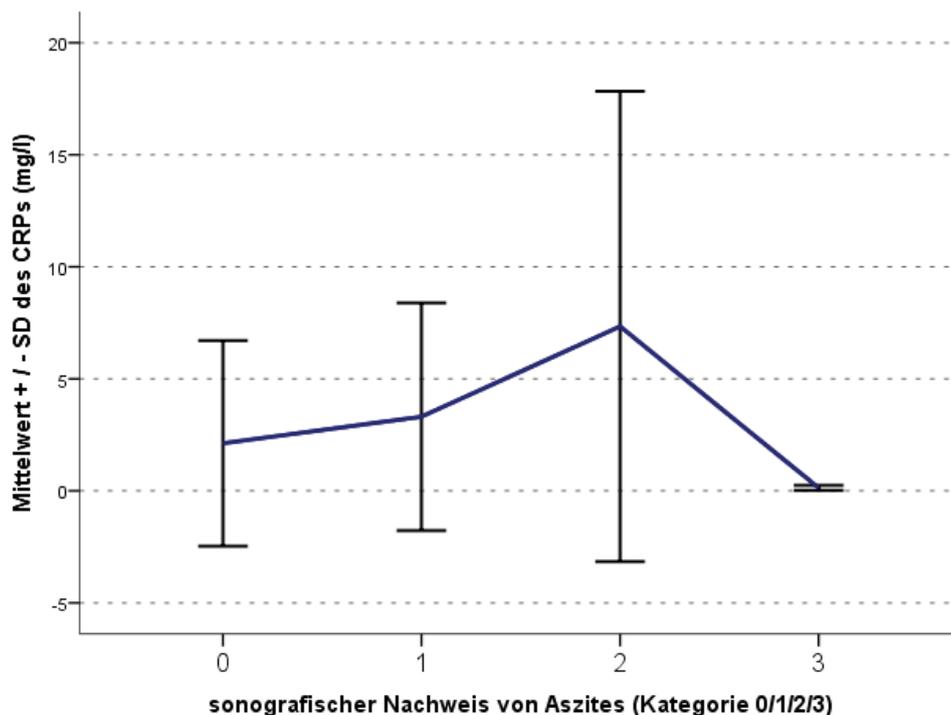


**Abbildung 17:** Zusammenhang des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung des CRPs (mg/l) im Serum und dem sonografischen Nachweis von Lymphknoten (Kategorie 1/2) bei Ultraschallmessungen (n= 141) bei 89 Patienten mit Morbus Crohn.

Die beiden Gruppen für die Lymphknoten sind wie folgt festgelegt: Kategorie 1 (nicht vergrößert; bis 9 mm); Kategorie 2 (vergrößert; > 10 mm).

### 3.3.5. Korrelation unterschiedlicher Aszitesmengen mit dem CRP im Serum bei 118 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Für die Analyse der Korrelation von Aszites mit dem CRP konnten 322 verschiedene Messungen bei 118 Patienten berücksichtigt werden. Das mittels der Korrelation nach Spearman berechnete Ergebnis war nicht signifikant. Bei einem p-Wert von 0,68 wurde die Signifikanz knapp verfehlt. Das folgende Liniendiagramm (Abbildung 18) stellt die Mittelwerte des CRPs (mg/l) mit plus bzw. minus einer Standardabweichung in den einzelnen Kategorien der freien Flüssigkeit dar. Es lässt sich erkennen, dass der Mittelwert des CRPs besonders bei sonografisch detektierten großen Aszitesmengen niedrig ist.

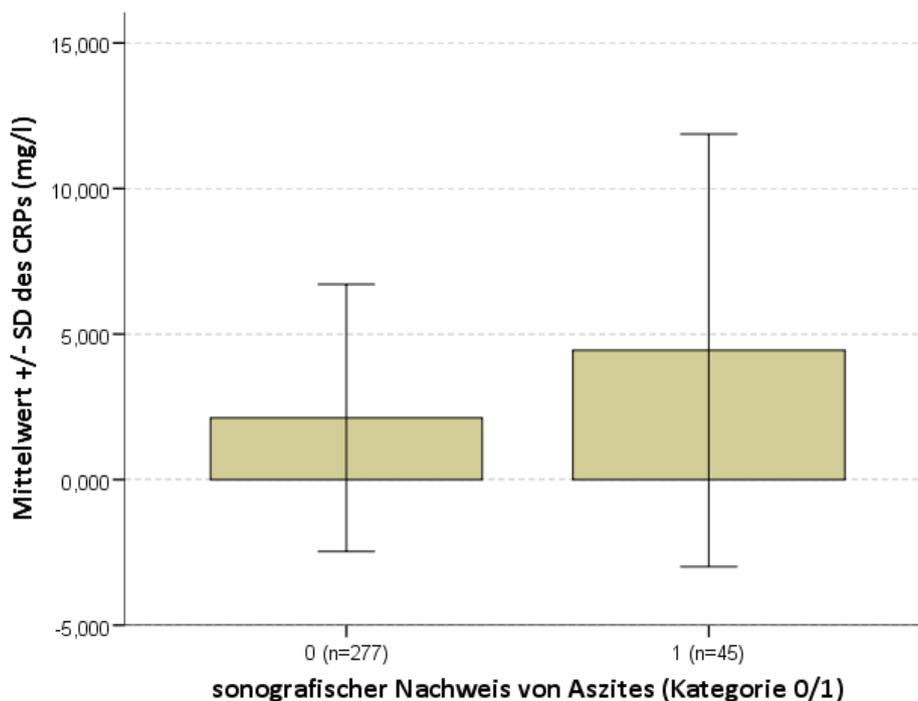


**Abbildung 18:** Korrelation des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung des CRPs (mg/l) im Serum und der sonografisch gesehenen Aszitesmenge (Kategorie 0/1/2/3) bei Ultraschalluntersuchungen (n=322) bei 118 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Die einzelnen Kategorien sind wie folgt definiert: Kategorie 0 (kein Aszites); Kategorie 1 (wenig Aszites); Kategorie 2 (mäßig Aszites); Kategorie 3 (viel Aszites).

### 3.3.6. Zusammenhang des Vorhandenseins von Aszites mit dem CRP im Serum bei 118 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Bei der relativ großen Anzahl an Messungen (n= 322) bei 118 Patienten konnte unter Anwendung des t-Tests für unverbundene Stichproben ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen sonografisch darstellbarem Aszites und dem CRP nachgewiesen werden. Die Unterschiede der Mittelwerte in den beiden Gruppen waren statistisch signifikant ( $p = 0,047$ ). Abbildung 19 veranschaulicht das Ergebnis grafisch. Die Fallgruppe mit vorliegendem Aszites hat einen höheren Mittelwert des CRPs als die Gruppe, bei der mittels Sonografie kein Aszites diagnostiziert wurde.



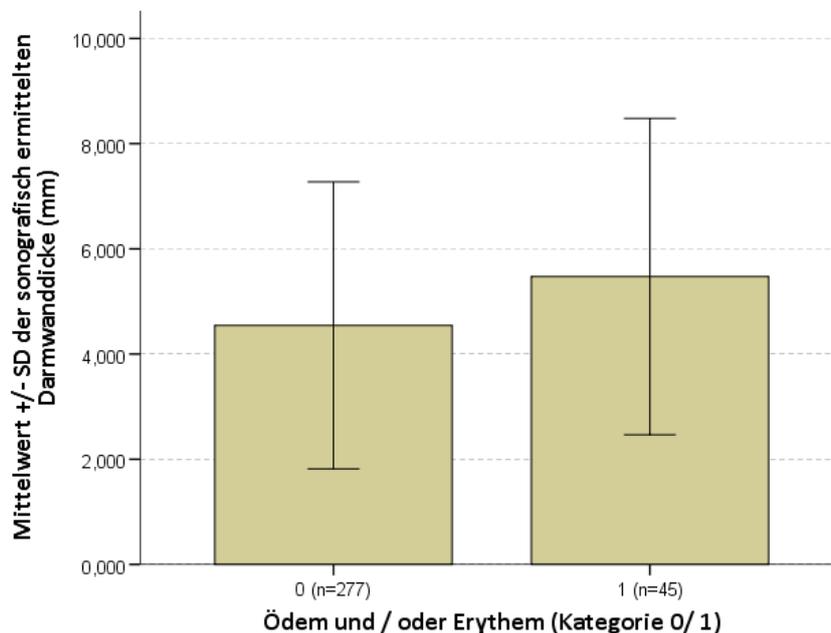
**Abbildung 19:** Zusammenhang des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung des CRPs (mg/l) im Serum und dem Vorhandensein von Aszites bei Ultraschallmessungen (n= 322) bei 118 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Kategorie 0 bedeutet kein Aszitesnachweis und Kategorie 1 steht für das Vorhandensein von Aszites.

### 3.4. Ergebnisse der Korrelation der mittels Sonografie ermittelten Krankheitsaktivität mit den Endoskopiebefunden bei 150 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

#### 3.4.1. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit einem endoskopisch bestimmten Ödem und/ oder einem Erythem bei 31 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Die Beziehung der Darmwanddicke in Millimetern, die mit der Sonografie gemessen worden war, und einem detektierten Ödem und/ oder einem Erythem in der Endoskopie konnte anhand von 52 Messungen bei 31 verschiedenen Patienten analysiert werden. Aufgrund fehlender Normalverteilung der Daten kam der Mann-Whitney-U-Test zur Untersuchung der beiden Untergruppen des Ödems bzw. Erythems zum Einsatz. Es konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden, der p-Wert betrug 0,282. Abbildung 20 stellt den Mittelwert der Darmwanddicke in den beiden Gruppen dar. Es zeigt sich dass der Mittelwert in beiden Gruppen ähnlich hohe Werte aufweist.



**Abbildung 20:** Zusammenhang des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit einem endoskopisch bestimmten Ödem und/ oder einem Erythem bei Ultraschallmessungen (n= 52) bei 31 Patienten mit Morbus Crohn. Kategorie 0 bedeutet kein endoskopisch gesehenes Ödem oder Erythem, Kategorie 1 steht für das Vorhandensein eines Ödems oder Erythems.

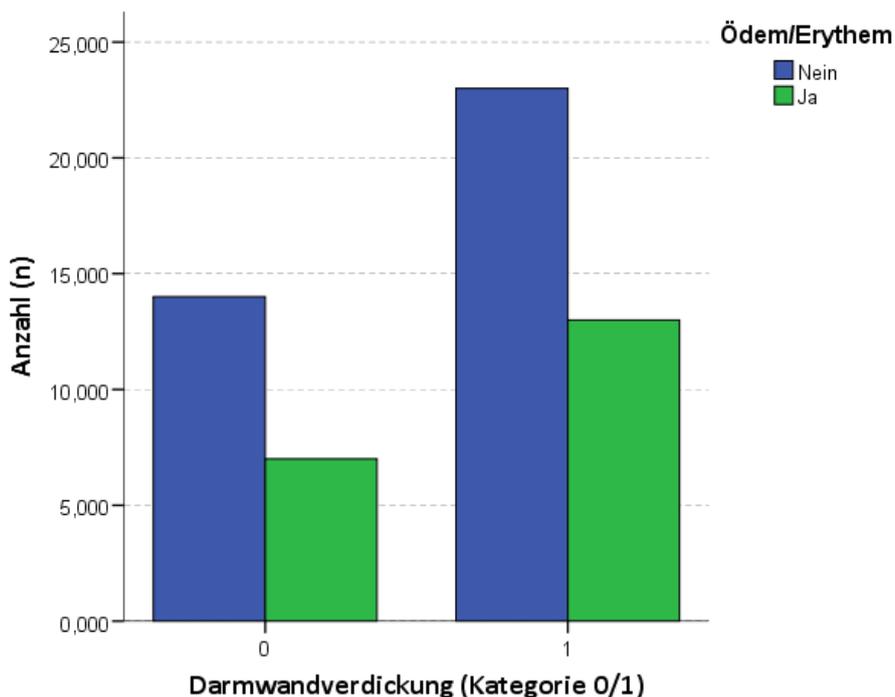
### 3.4.2. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmwandverdickung mit einem Ödem und/ oder einem Erythem bei 47 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Die allgemeinere Untersuchung der Daten, bei der die Darmwanddicke ebenso wie die Endoskopiebefunde Ödem und/ oder Erythem beide nur in jeweils zwei Kategorien eingeteilt wurden, ergab unter Anwendung des Fisher-Yates-Test kein statistisch signifikantes Resultat. Der berechnete p-Wert war 1,000, es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Variablen. Nachfolgende Tabelle 12 zeigt anhand einer Vierfeldertafel die genaue Verteilung der einzelnen Fälle der Analyse, die im Anschluss in Abbildung 21 grafisch veranschaulicht wird. Bei sonografisch ermittelter Darmwandverdickung liegt bei der Mehrheit der endoskopischen Befunde auch ein Ödem bzw. Erythem vor. Gleichzeitig besteht bei der Mehrheit der Fälle bei sonografisch ermittelter unauffälliger Darmwanddicke kein Ödem bzw. Erythem in der Endoskopie.

**Tabelle 12:** Vierfeldertafel Darmwandverdickung/ Ödem bzw. Erythem

Anzahl (n)

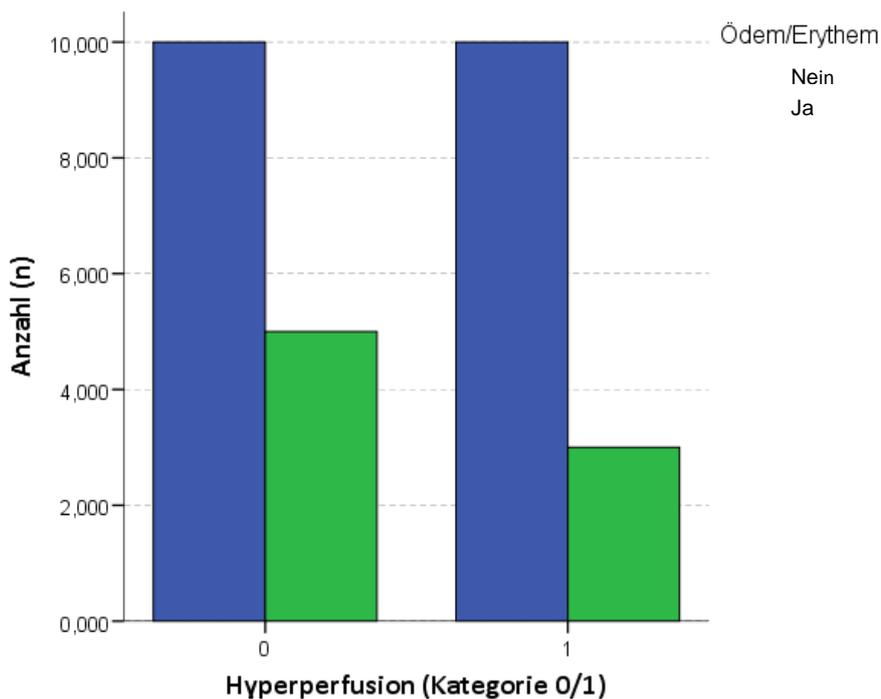
		Ödem/ Erythem (Endoskopie)		Gesamt
		Nein	Ja	
Darmwandverdickung (Sonografie)	Nein	14	7	21
	Ja	23	13	36
Gesamt		37	20	57



**Abbildung 21:** Zusammenhang des Vorhandenseins einer sonografisch ermittelten Darmwandverdickung (n= 57) mit dem Vorhandenseins eines endoskopisch bestimmten Ödems und/ oder einem Erythems (n=57) bei 47 Patienten mit *Morbus Crohn*. Kategorie 0 beinhaltet die Fälle ohne Darmwandverdickung, Kategorie 1 steht für die Fälle mit Darmwandverdickung.

### 3.4.3. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion mit einem endoskopisch gesehenem Ödem und/ oder einem Erythem bei 24 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

28 Bestimmungen konnten für die Analyse der Beziehung von Hyperperfusion und Ödem bzw. Erythem in der Endoskopie mit einbezogen werden. Die Analyse erfolgte in beiden Fällen in zwei Gruppen, unter Anwendung des Fisher-Yates-Test konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ( $p = 0,686$ ). Abbildung 22 zeigt die Verteilung der Übereinstimmungen bzw. Abweichungen der Gruppen zu den Variablen. Es lässt sich bei einem normal perfundiertem Darm gegenüber einem hyperperfundiertem Darm hinsichtlich des Auftretens eines Ödems bzw. Erythems kein wesentlicher Unterschied erkennen.



**Abbildung 22:** Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion (n=28) mit einem endoskopisch gesehenem Ödem und/ oder einem Erythem (n=28) bei 24 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Kategorie 0 bedeutet keine vorliegende Darmwandhyperperfusion, Kategorie 1 beinhaltet die Fälle mit vorliegender Hyperperfusion des Darms.

### 3.4.4. Vergleich der Sonografie und der Endoskopie bei der Diagnose von Stenosen

Der Vergleich zur Aufdeckung von Stenosen in den beiden Verfahren Sonografie und Endoskopie lieferte unter Einbeziehung von 57 Untersuchungen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Der p- Wert betrug 0,237 und das Signifikanzniveau war damit klar verfehlt. Bei 26 untersuchten Patienten, die endoskopisch keine Stenose aufwiesen, konnte auch keine Stenose in der Sonografie detektiert werden. Dies bedeutet eine Übereinstimmung von 89,7%. Stenosen, die in der Endoskopie bei 28 Patienten entdeckt wurden, konnten sonografisch nicht nachgewiesen werden. Hier zeigte sich keine Übereinstimmung der beiden Verfahren. Die folgende Vierfeldertafel (Tabelle 13) gibt einen Überblick über die Übereinstimmungen bzw. Abweichungen bei der Detektion von Stenosen.

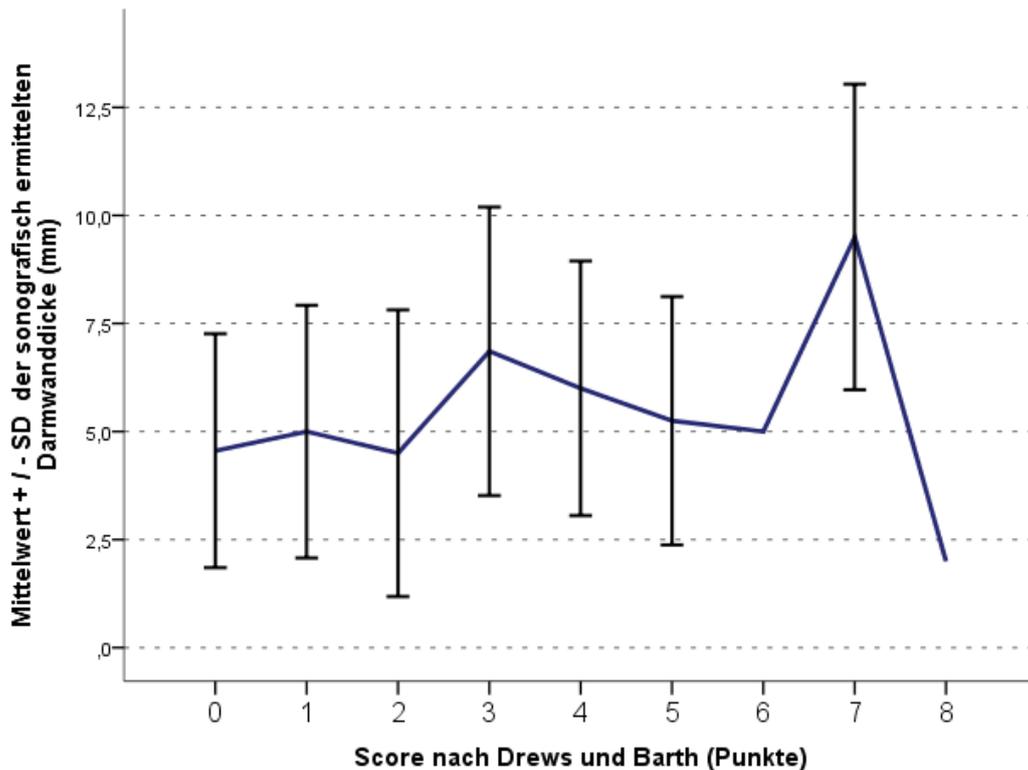
**Tabelle 13:** Vierfeldertafel Stenose Sonografie/ Stenose Endoskopie

			Sonografie		
			Keine Stenose	Stenose	Gesamt
Endoskopie	Keine Stenose	Anzahl	26	3	29
	Stenose	Anzahl	28	0	28
Gesamt		Anzahl	54	3	57

### 3.5. Ergebnisse der Korrelation der mittels Sonografie ermittelten Krankheitsaktivität mit den Histologiebefunden bei 150 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

#### 3.5.1. Korrelation der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit dem Aktivitätsscore nach Drews und Barth bei 32 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

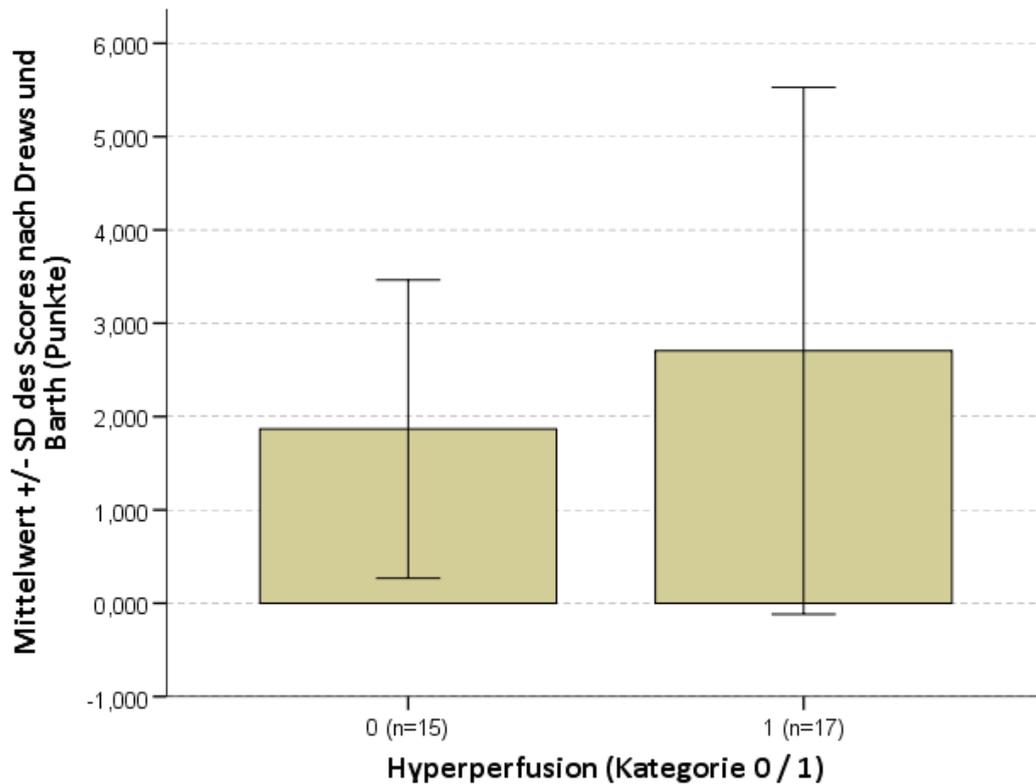
Für die Untersuchung der Korrelation der Darmwanddicke in Millimetern und dem Aktivitätsscore nach Drews und Barth wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Eine Fallzahl von 53 bei 32 verschiedenen Patienten konnte für die Analyse berücksichtigt werden, das Ergebnis war statistisch nicht signifikant. Der p-Wert betrug 0,127. In Abbildung 23 ist der Zusammenhang der beiden Variablen in einem Liniendiagramm grafisch dargestellt. Der Mittelwert des Aktivitätsscores (in Punkten) nimmt bei den einzelnen Stärken der Darmwanddicke in Millimetern sehr unterschiedlich hohe Werte an.



**Abbildung 23:** Korrelation des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung der sonografisch ermittelten Darmwanddicke (mm) und dem histologischen Aktivitätsscore nach Drows und Barth (Punkte) bei Ultraschallmessungen (n= 53) bei 32 Patienten mit *Morbus Crohn*.

### 3.5.2. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion mit dem Aktivitätsscore nach Drows und Barth bei 26 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Die Untersuchung für den Zusammenhang der Hyperperfusion in den beiden Gruppen „liegt vor“ und „liegt nicht vor“ mit dem ordinal skalierten Aktivitätsscore nach Drows und Barth berücksichtigte 32 verschiedene Messungen. Das Ergebnis der Berechnung unter Anwendung des Man-Whitney-U-Tests war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,700$ ). Die Mittelwerte des Scores in den beiden Gruppen sind in der nachfolgenden Abbildung (Abbildung 24) dargestellt. Es lässt sich aus der Grafik erkennen, dass die Mittelwerte in beiden Gruppen ähnlich hohe Werte annehmen.



**Abbildung 24:** Zusammenhang des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung des histologischen Aktivitätsscore nach Drews und Barth (Punkte) und dem Vorhandensein einer sonografisch ermittelten Darmwandhyperperfusion bei Ultraschallmessungen (n=32) bei 26 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Kategorie 0 bedeutet keine vorliegende Darmwandhyperperfusion, Kategorie 1 beinhaltet die Fälle mit vorliegender Hyperperfusion des Darms.

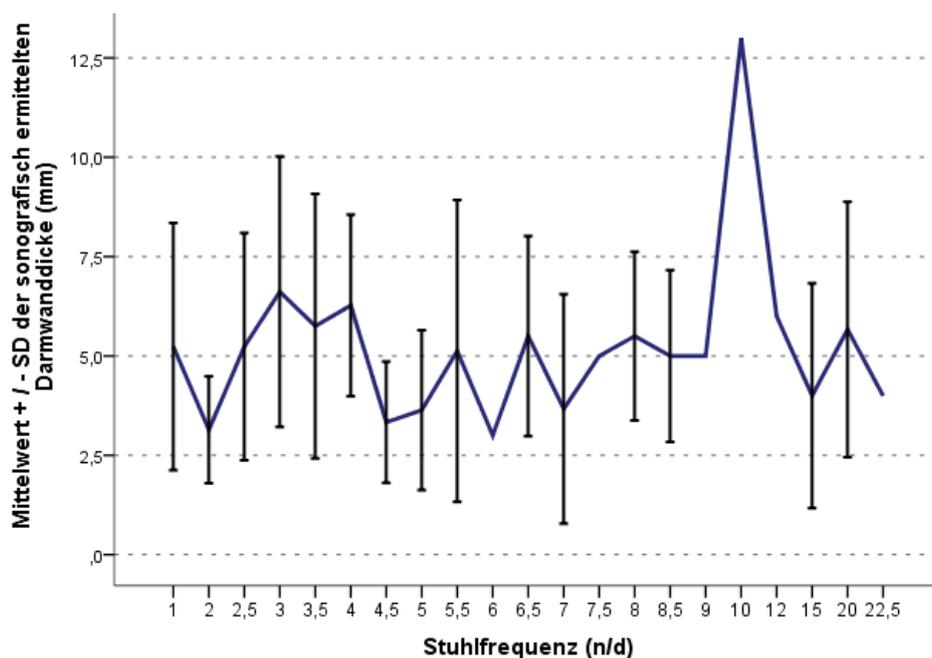
### 3.6. Ergebnisse der Korrelation der mittels Sonografie ermittelten Krankheitsaktivität mit den Computertomografie- und Magnetresonanztomografiebefunden bei 150 Patienten mit einem Morbus Crohn

Bei der Auswertung der Computertomografie- und Magnetresonanztomografiebefunde stellte sich schnell heraus, dass zu wenige Daten in diesem Bereich vorlagen. Zum einen lagen bei den einzelnen Patienten verhältnismäßig wenige radiologische Untersuchungen vor, zum anderen waren die in den Befunden gesuchten Daten in einer retrospektiven Analyse größtenteils nicht vorhanden und nicht zu erfassen

### 3.7. Ergebnisse der Korrelation der mittels Sonografie ermittelten Krankheitsaktivität mit dem klinischen Bild und den Symptomen bei 150 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

#### 3.7.1. Korrelation der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit der anamnestisch bestimmten Stuhlfrequenz bei 98 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

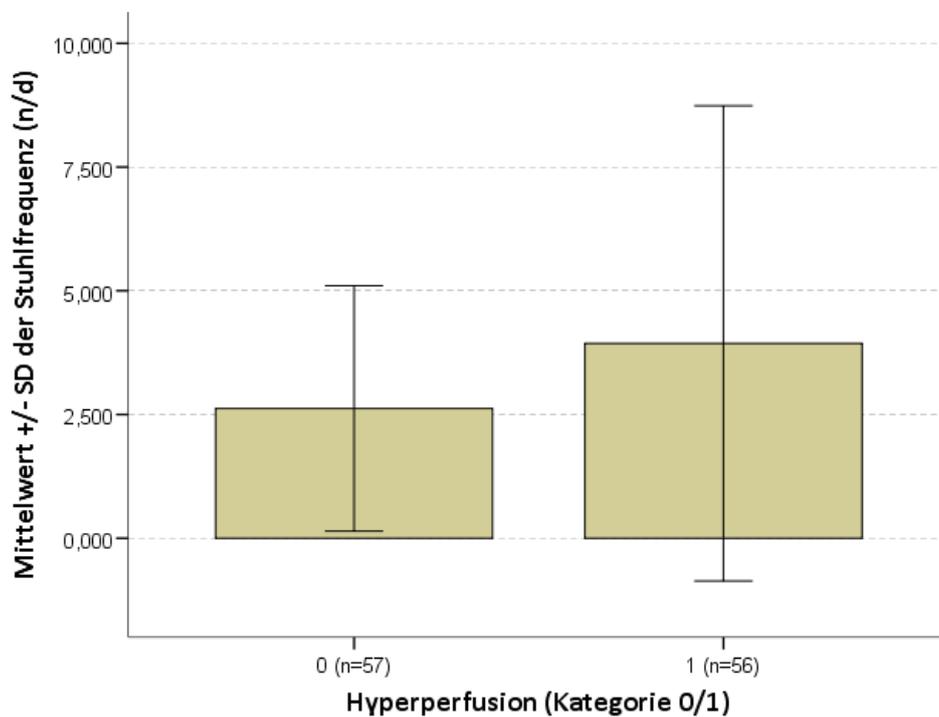
Unter Anwendung des Pearson- Korrelationskoeffizienten wurde die Relation der Darmwanddicke in Millimetern mit der Stuhlfrequenz der Patienten pro Tag berechnet. 166 Messungen bei 98 verschiedenen Patienten konnten mit eingeschlossen werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Variablen, der berechnete p-Wert lag bei 0,960. Das Liniendiagramm (Abbildung 25) veranschaulicht das Ergebnis. Die Stärke Darmwanddicke variiert bei den einzelnen Häufigkeiten der Stuhlfrequenz.



**Abbildung 25:** Korrelation des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung der sonografisch ermittelten Darmwanddicke (mm) und der anamnestisch bestimmten Stuhlfrequenz (n/d) bei Ultraschallmessungen (n= 166) bei 98 Patienten mit *Morbus Crohn*. Die Kommawerte der Stuhlfrequenz kommen dadurch zu Stande, dass Mittelwerte der von den Patienten angegebenen Stuhlfrequenzen berechnet wurden.

### 3.7.2. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion mit der anamnestisch bestimmten Stuhlfrequenz bei 78 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

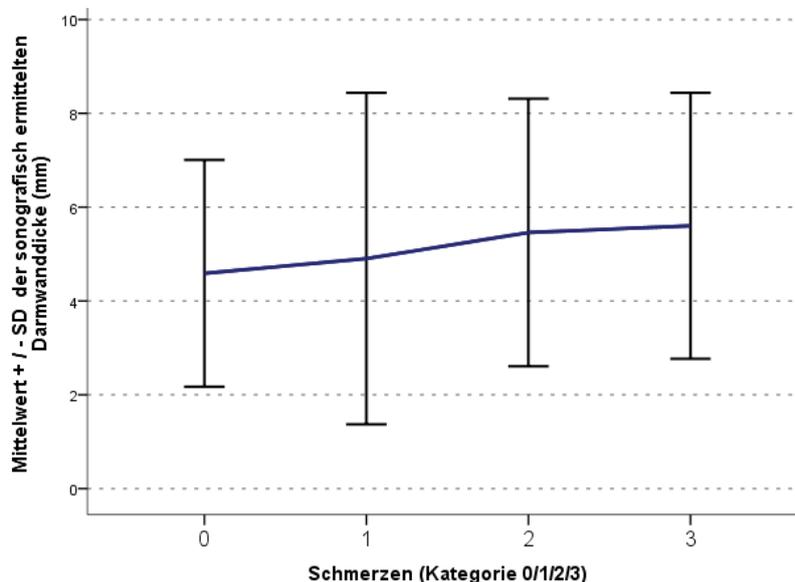
Bei der Untersuchung des Zusammenhangs der Hyperperfusion mit der Stuhlfrequenz konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden ( $p = 0,149$ ). Eingeschlossen für diese Berechnung des Gruppenunterschiedes der Hyperperfusion mittels des Man-Whitney-U-Tests waren 113 Messungen bei 78 verschiedenen Patienten. Die Mittelwerte der Stuhlfrequenz pro Tag sind im folgenden Balkendiagramm (Abbildung 26) grafisch verbildlicht. Es lässt sich erkennen, dass die Mittelwerte der beiden Gruppen ähnlich hohe Werte annehmen (Mittelwert der Stuhlfrequenz von 2,6/d in der Gruppe ohne vorliegende Hyperperfusion, Mittelwert der Stuhlfrequenz von 3,9/d in der Gruppe mit vorliegender Hyperperfusion.)



**Abbildung 26:** Zusammenhang des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung der Stuhlfrequenz (n/d) mit der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion bei Ultraschalluntersuchungen (n= 113) bei 78 Patienten mit *Morbus Crohn*. Kategorie 0 bedeutet keine vorliegende Darmwandhyperperfusion, Kategorie 1 beinhaltet die Fälle mit vorliegender Hyperperfusion des Darms.

### 3.7.3. Korrelation der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit den anamnestisch bestimmten Schmerzen bei 116 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Die Analyse der Beziehung der Darmwanddicke in Millimetern mit der von den Patienten angegebenen Stärke der Schmerzen zeigte unter Berücksichtigung von 246 Messungen bei 116 verschiedenen Patienten einen schwachen, positiven, signifikanten Zusammenhang der beiden Variablen ( $p = 0,013$ ;  $r = 0,159$ ). Diesen Zusammenhang gibt Abbildung 27 grafisch wieder. Die Stärke der Darmwand steigt tendenziell, wie sich aus der Grafik erkennen lässt, mit zunehmender Schmerzstärke an.

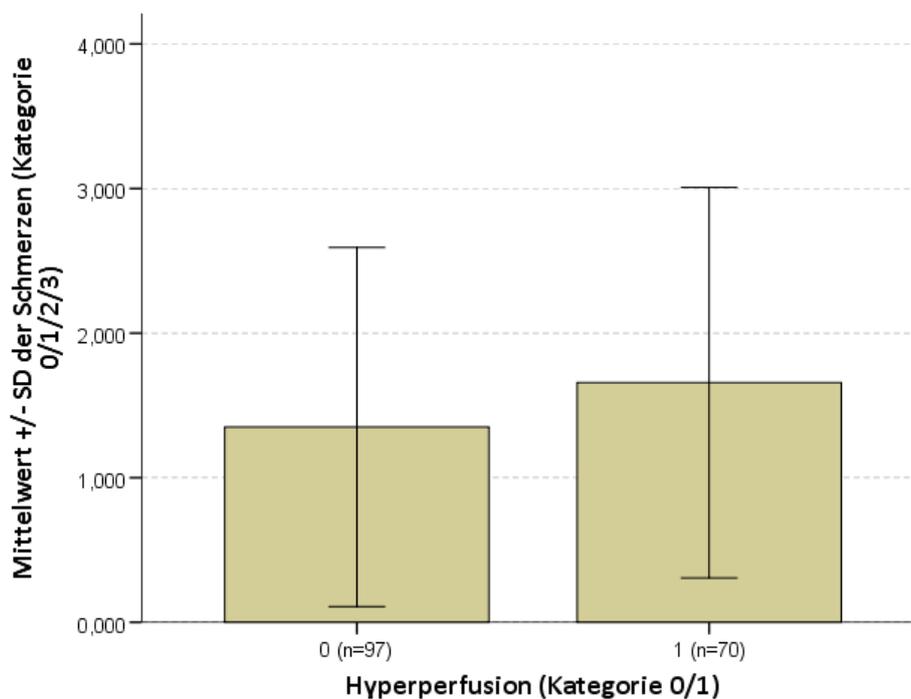


**Abbildung 27:** Korrelation des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung der sonografisch ermittelten Darmwanddicke (mm) und den anamnestisch bestimmten Schmerzen (Kategorie 0/1/2/3) bei Ultraschallmessungen ( $n = 246$ ) bei 116 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Die einzelnen Kategorien sind wie folgt definiert: Kategorie 0 (keine Schmerzen); Kategorie 1 (schwache Schmerzen); Kategorie 2 (mäßige Schmerzen); Kategorie 3 (starke Schmerzen).

### 3.7.4. Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion mit den anamnestisch bestimmten Schmerzen bei 100 Patienten mit einem *Morbus Crohn*

Unter Einschluss von 167 Messungen bei 100 verschiedenen Patienten zeigte die Analyse der Beziehung der Hyperperfusion mit den Schmerzen mittels des Mann-Whitney-U-Tests kein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,120$ ). Die Mittelwerte der Stärke der von den Patienten angegebenen Schmerzen in den beiden Gruppen der Hyperperfusion sind in Abbildung 28 grafisch dargestellt und weisen ähnlich hohe Werte auf.



**Abbildung 28:** Zusammenhang des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung der anamnestisch bestimmten Schmerzen (Kategorie 0/1/2/3) mit dem sonografisch ermittelten Vorhandensein einer Darmhyperperfusion bei Ultraschallmessungen (n= 167) bei 100 Patienten mit *Morbus Crohn*

Kategorie 0 bedeutet keine vorliegende Darmwandhyperperfusion, Kategorie 1 beinhaltet die Fälle mit vorliegender Hyperperfusion des Darms.

Die Kategorien für die Stärke der Schmerzen sind wie folgt eingeteilt: Kategorie 0 (keine Schmerzen); Kategorie 1 (schwache Schmerzen); Kategorie 2 (mäßige Schmerzen); Kategorie 3 (starke Schmerzen).

## **4. Diskussion**

### **4.1. Der Stellenwert der Sonografie beim *Morbus Crohn* in der Literatur**

Die Sonografie gilt in der wissenschaftlichen Literatur als etabliertes Verfahren bei Patienten mit *Morbus Crohn* und wird in der klinischen Praxis in zunehmendem Maße eingesetzt, insbesondere als Hilfe bei der Diagnosestellung und der Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung, u.a. zur Detektion von Komplikationen wie Fisteln, Stenosen oder Abszessen (Preiß et al., 2014; Trimborn, 2008).

#### **4.1.2. Die Sonografie bei der Diagnose eines *Morbus Crohn***

Studien messen dem Ultraschall bei *Morbus Crohn* schon seit vielen Jahren einen hohen diagnostischen Wert zur Aufdeckung der Erkrankung bei. Für die Erstdiagnose, d.h. es wurden nur Patienten mit fraglichem *Morbus Crohn*, nicht mit bestehender Krankheit mit aufgenommen, konnten Bozkurt et al. bereits 1994 in einer prospektiven Studie eine Sensitivität von 0,90 und eine Spezifität von 0,94 für die Sonografie zur Detektion eines *Morbus Crohn* nachweisen (Bozkurt, Richter, & Lux, 1994). Untersucht wurde bei 240 Patienten der gesamte Darm, beurteilt wurden u.a. die Darmwanddicke und die Echogenität. Als Vergleichsmaßstab kamen Endoskopie, der Bariumkontrasteinlauf und Untersuchungen nach Operationen zum Einsatz (Bozkurt et al., 1994). Astegiano et al. konnten bei 313 untersuchten Patienten in diesem Zusammenhang eine Sensitivität von 0,74 und eine Spezifität von 0,98 nachweisen, wobei hier endoskopische und radiologische Befunde als Referenz galten (Astegiano et al., 2001). Auch Parente et al. gelang es, in einer prospektiven Studie ähnlich hohe Sensitivitäten (0,85-0,95) für den Ultraschall zur Diagnosestellung von Darmerkrankungen wie *Morbus Crohn*, Colitis ulcerosa und anderen entzündlichen Darmveränderungen zu zeigen. 487 Patienten wurden hier in die Studie mit einbezogen (Parente et al., 2003). Referenz für die Diagnosestellung der Erkrankung waren Röntgen, Computertomografie, Endoskopie und histologische Untersuchungen nach Operationen.

In der von uns durchgeführten Studie konnten bezüglich der diagnostischen Genauigkeit des Ultraschalls keine Aussagen gemacht werden, da bei den Patienten

in unserem Kollektiv die Diagnose *Morbus Crohn* bereits vorlag und die Erkrankung nicht erst diagnostiziert wurde.

Nach einer 2005 von Fraquelli et al. veröffentlichten Metaanalyse variierten jedoch gemessene Sensitivitäten und Spezifitäten in Studien sehr stark. Je nachdem, ob als sonografisch auffällige Darmwanddicke Werte größer 3 mm oder größer 4 mm eingeschlossen wurden, lag die bestimmte Sensitivität der Studien entweder zwischen 0,88-0,93 oder zwischen 0,75-0,97 (Mirella Fraquelli et al., 2005).

Eine neue Übersichtsarbeit von 2014 relativierte diese Problematik und aus dieser Untersuchung der aktuellen Studien der letzten Jahre ging insgesamt eine Sensitivität des Ultraschalls bei der Erstdiagnose von 0,88 hervor (Dong et al., 2014). Die Autoren vermuteten, dass die Variabilität weniger von der definierten pathologischen Darmwanddicke, sondern vielmehr durch unterschiedliche Lokalisationen der Erkrankung erklärt werden könnte (Dong et al., 2014).

Der Ultraschall soll hinsichtlich der Erkennung von Darmveränderungen bei Patienten mit *Morbus Crohn* bessere Ergebnisse bei der Untersuchung des terminalen Ileums (Sensitivität 0,92), des Colon ascendens und des Colon sigmoideums (Sensitivität 0,87) im Vergleich zu den anderen Darmabschnitten (Sensitivität 0,14 - 0,77) liefern (Parente et al., 2003). Für diese prospektive Untersuchung wurde bei 487 Patienten mit Symptomen einer Darmerkrankung eine Darmwanddicke größer 4 mm und mindestens ein weiterer sonografisch messbarer Parameter, wie etwa eine Stenose oder freies abdominelles Wasser, bewertet und, als Vergleichsmaßstab wurden Ergebnisse aus Röntgenaufnahmen, Computertomografiebefunden, Endoskopie und Operationen mit einbezogen (Parente et al., 2003).

#### **4.1.3. Die Sonografie bei der Verlaufsbeurteilung eines *Morbus Crohn***

Auch für die Beurteilung des Verlaufs, insbesondere auch für die Aufdeckung von Komplikationen, wie Stenosen oder Fisteln wird der Sonografie Bedeutung und Genauigkeit zugeschrieben. Die Sonografie kommt hierbei häufig als erstes bildgebendes Verfahren zum Einsatz (Bettenworth, Nowacki, Cordes, Buerke, & Lenze, 2016). Zur Aufdeckung von Fisteln lagen die gemessenen Sensitivitäten des Ultraschalls bei verschiedenen Autoren zwischen 0,71 und 0,87, die Spezifitäten zwischen 0,9 und 1,0 (Gasche et al., 1999; G. Maconi, Bollani, & Bianchi Porro,

1996; Giovanni Maconi et al., 2003; Martinez, Ripolles, Paredes, Blanc, & Marti-Bonmati, 2009). Ähnlich hohe Werte lagen auch bzgl. der Möglichkeit der Erfassung von Abszessen mittels der Sonografie vor (Sensitivität 0,8 – 1,0, Spezifität 0,92 – 0,94) (Gasche et al., 1999; G. Maconi, Bollani, et al., 1996; Giovanni Maconi et al., 2003; Martinez et al., 2009).

In unserer Studie waren Aussagen hierüber schwierig, da zu dieser Fragestellung zu wenige Daten aus den Patientenakten in unserem Patientenkollektiv zu entnehmen waren. Oft stimmte der als Einschlusskriterium definierte zeitliche Abstand zwischen Sonografie- und Endoskopiebefunden nicht, in anderen Fällen wurden in korrespondierenden Befunden der Sonografie und der Endoskopie im einen oder anderen Verfahren keine Angabe gemacht, sodass keine vergleichende Aussage getroffen werden konnte.

In Bezug auf die Verlaufsbeurteilung zeigten Pradel et al. in einer prospektiven Studie bereits 1997, dass die Sonografie mit einer Sensitivität von 0,7 und einer Spezifität von 0,93 in der Lage ist, zwischen normaler und entzündeter Darmwand zu unterscheiden (Pradel et al., 1997). Durchgeführt wurden 35

Ultraschalluntersuchungen bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (Pradel et al., 1997). Als entzündete Veränderungen der Darmwand wurden Wandstärken größer 3 mm betrachtet und als Goldstandard wurden die Endoskopie und Ergebnisse aus Untersuchungen mit dem Enteroklysma angesehen (Pradel et al., 1997), wobei in diesem Zusammenhang kritisch hinterfragt werden sollte, ob die Untersuchung der Darmwanddicke alleine hierfür bereits als ausreichend betrachtet werden kann. Darmwandveränderungen können auch durch fibrotische Prozesse zustande kommen (G. Maconi, Parente, Bollani, Cesana, & Bianchi Porro, 1996) und damit nicht zweifelsfrei die verstärkte Erkrankungsaktivität widerspiegeln. Aus diesem Grund werden heute weitere sonografische Parameter zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit *Morbus Crohn* in Betracht gezogen, insbesondere auch die Darmwandperfusion (Magarotto et al., 2016).

Dennoch zeigte auch eine aktuellere Studie, dass mittels der Sonografie, und in diesem Zusammenhang insbesondere mit Hilfe der Darmwanddicke, es möglich ist, Aussagen zur Entzündungsaktivität der Schleimhaut zu treffen (Moreno et al., 2014). 30 Patienten mit *Morbus Crohn* wurden ein Jahr lang mit Antikörpern bzw. mit Immunmodulatoren behandelt und jeweils davor und danach erfolgten bei jedem Patienten eine Ultraschalluntersuchung, sowie eine Koloskopie. Bei der Sonografie

wurde neben der Darmwanddicke die Hyperperfusion der Wand und die Kontrastmittelaufnahme der Wand dokumentiert (Moreno et al., 2014). Nach einem Jahr Behandlung zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen der endoskopisch gesehenen Abheilung der Entzündung der Schleimhaut und dem sonografischen Befund ( $\kappa = 0,73$ ,  $p < 0,001$ ), wobei insbesondere der Darmwanddicke große Bedeutung zukam (Moreno et al., 2014).

Auch in der Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit *Morbus Crohn* nach einer Darmoperation erwies sich die Sonografie als effektives Verfahren für die Beurteilung eines Rezidivs. In einer prospektiven Studie unter Einschluss von 127 Patienten mit diagnostiziertem *Morbus Crohn* konnte eine sonografisch ermittelte Darmwandverdickung im Bereich der Anastomose  $>6\text{mm}$  als Hinweis für einen Rückfall herausgestellt werden (Parente, Sampietro, et al., 2004). Als Maßstab kamen klinische Parameter (klinische Untersuchung, CDAI), sowie Laboruntersuchungen (Routinelabor, CRP) zum Einsatz (Parente, Sampietro, et al., 2004).

Der kontrastmittelverstärkte Ultraschall, ein eher neu eingesetztes Verfahren bei *Morbus Crohn*, zeigte sich in Studien als geeignetes Verfahren zur Verlaufsbeurteilung eines *Morbus Crohn* und korrelierte gut mit der endoskopischen Aktivitätsbestimmung (Socaciu et al., 2015). In einer Metaanalyse, die 8 Studien einschloss, konnte insgesamt eine Sensitivität von 0,94 und eine Spezifität von 0,79 für die Aufdeckung eines aktiven Krankheitsgeschehens eines *Morbus Crohn* nachgewiesen werden (Serafin, Bialecki, Bialecka, Sconfienza, & Klopocka, 2016). Bei 7 dieser 8 Studien kam die Endoskopie als Referenz zum Einsatz, eine Studie nahm laborchemische und klinische Parameter als Maßstab (Serafin et al., 2016). In Zukunft könnte außerdem auch das sogenannte „Ultrasound molecular imaging“ an Bedeutung gewinnen, bei dem das verwendete Kontrastmittel zusätzlich Liganden beinhaltet, wodurch bestimmte Veränderungen des Endothels sichtbar gemacht werden können (Knieling & Waldner, 2016).

Häufig wird bei der Bewertung der Sonografie als bildgebendes Verfahren bei Patienten mit *Morbus Crohn* die starke Untersucherabhängigkeit und die fehlende Einheitlichkeit der Befunderstellung kritisiert (Novak & Wilson, 2012). Eine prospektive Studie von Fraquelli et al. untersuchte die Vergleichbarkeit von sonografischen Untersuchungen, wobei 6 Untersucher mit durchschnittlich 15 Jahren Ultraschallerfahrung unabhängig voneinander 20 Patienten mit *Morbus Crohn* nach

bestimmten sonografischen Parametern, wie der Darmwanddicke, der Durchblutung usw. untersuchten. Sehr schlechte Übereinstimmung der Ergebnisse zeigte sich für die Aufdeckung von Fisteln, wohingegen sich die besten Resultate für die Beurteilung der Darmwanddicke ergaben (M. Fraquelli et al., 2008). Gut reproduzierbar erwies sich außerdem die Beurteilung der Durchblutung und die sonografische Bewertung von Aszites (M. Fraquelli et al., 2008). Um in der von uns durchgeführten Studie eine gute Reproduzierbarkeit der Befunde zu gewährleisten, wurde darauf geachtet, dass nur Ultraschallbefunde von sehr erfahrenen Ärzten mit einbezogen wurden.

Insgesamt verhältnismäßig weniger häufig untersucht als die diagnostische Genauigkeit des Ultraschalls und dessen Möglichkeiten bei der Aufdeckung von Komplikationen wie Fisteln, Abszessen und Stenosen, bleibt jedoch die Frage, inwieweit einzelne sonografische Auffälligkeiten bei Erkrankten mit der Aktivität bzw. Inaktivität der Erkrankung in Verbindung stehen und damit ggf. eine objektive Aussage über den Zustand des Patienten geben können. Hierzu ist die Datenlage in der wissenschaftlichen Literatur verhältnismäßig schlecht und zur genauen Beurteilung und Einstufung der Krankheitsaktivität durch den Ultraschall liegen einer Metaanalyse zu Folge häufig uneinheitliche Daten vor (Puylaert, Tielbeek, Bipat, & Stoker, 2015).

Als Ziel unserer Studie galt es, diesen Zusammenhang zwischen sonografischen Parametern und anderen Methoden der Verlaufsbeurteilung eines *Morbus Crohn* genauer zu analysieren. Interessant war in Anbetracht dessen auch die Frage, welcher sonografische Parameter am besten mit anderen Parametern korrelieren könnte bzw. in einer sonografischen Untersuchung von Patienten mit *Morbus Crohn* die größte Bedeutung haben könnte.

## 4.2. Bewertung der Ergebnisse der Laborwerte

### 4.2.1. Allgemeiner Stellenwert des Calprotectins beim *Morbus Crohn* in der Literatur und Zusammenhang mit der mittels Endoskopie ermittelten Entzündungsaktivität

Calprotectin gilt heute als sehr sensitiver Stuhlmarker, ist jedoch nicht für chronisch entzündliche Darmerkrankungen spezifisch, sondern kann auch bei anderen Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, etwa bei Infektionen oder Tumoren, erhöht sein (Cappello & Morreale, 2016; Vermeire, Van Assche, & Rutgeerts, 2006).

Zur Abgrenzung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zu gastrointestinalen Infektionen zeigte sich jedoch das Calprotectin bei einer Messung an 66 Patienten mit einer Sensitivität von 0,69 und einer Spezifität von 0,71 als aussagekräftig, wobei als Referenz hier die Koloskopie zum Einsatz kam (Caviglia et al., 2014).

Aktuelle Metaanalysen demonstrierten, dass sich die Messung von Substanzen im Stuhl wie dem Calprotectin für die Erstdiagnose (Sensitivität 0,95, Spezifität 0,91) (von Roon et al., 2007) und Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit bereits diagnostizierten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Sensitivität 0,88, Spezifität 0,73) (Mosli et al., 2015) eignen, der genaue Stellenwert jedoch noch nicht eindeutig definiert ist. Bei fäkalen Calprotectinwerten  $< 100 \mu\text{g/g}$  wird bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine Fortführung der Therapie empfohlen, bei Werten  $>100 \mu\text{g/g}$  sollten weitere Untersuchungen, wie etwa eine endoskopische Untersuchung des Darms, zur Bestimmung der aktuellen Entzündung erfolgen (Bressler, Panaccione, Fedorak, & Seidman, 2015).

Als Vorteile des Calprotectins gegenüber Entzündungsparametern im Blut gilt die spezifische Erfassung von entzündlichen Veränderungen im Darm durch das Calprotectin, ohne Beeinflussung des Wertes durch entzündliche Veränderungen im restlichen Körper (Gisbert & McNicholl, 2009). Schon vor siebzehn Jahren konnte in einer Studie demonstriert werden, dass Calprotectinwerte eine gute Aussagekraft für die Rückfallquote von Patienten haben können (Tibble, Sigthorsson, Bridger, Fagerhol, & Bjarnason, 2000). Gemessene Calprotectinwerte wiesen in einer prospektiven Untersuchung einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,0001$ ) bei Patienten auf, die innerhalb eines Jahres einen Rückfall erlitten gegenüber den

Patienten, die innerhalb von 12 Monaten keinen erneuten Krankheitsschub hatten (Tibble et al., 2000). Einbezogen wurden hier 43 Patienten mit *Morbus Crohn*, wobei ein klinischer Rückfall anhand von Aktivitätsindizes wie dem *Crohn's disease activity index (CDAI)* und dem *Harvey-Bradshaw-Index (HBI)*, bestimmt wurde. Die Aktivitätsindizes werden unter Punkt 4.4.2. nochmals genauer erklärt. Werte größer 150 und ein Anstieg um mehr als 100 Punkte beim CDAI und ein HBI > 4 bzw. Anstieg um > 2 wurde hier als Rückfallkriterium gewertet. In einer neueren prospektiven Studie, die 135 Patienten mit *Morbus Crohn* nach einer Operation am Darm mit einschloss, konnte eine Sensitivität von 0,89, sowie ein negativer prädiktiver Wert von 0,91 für das Calprotectin als Prognosemarker (Grenzwert 100 µg/g) für ein endoskopisches Rezidiv 6 bzw. 18 Monate nach der OP gezeigt werden (Wright et al., 2015). Im Gegensatz dazu konnte ein Zusammenhang des CRPs und des CDAs für einen endoskopisch nachgewiesenen Rückfall nicht nachgewiesen werden (Wright et al., 2015).

Zudem konnte in mehreren Studien eine Korrelation zwischen Calprotectin und der endoskopisch bestimmten Entzündungsaktivität gezeigt werden.

D'Inca et al. konnten zwischen der endoskopisch ermittelten Entzündung im Kolon und Calprotectin bei 77 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, davon 31 Patienten mit *Morbus Crohn*, einen statistisch signifikanten Zusammenhang nachweisen ( $p < 0,08$ ) (D'Inca et al., 2007). Die Objektivierung der endoskopisch gemessenen Entzündungsaktivität erfolgte hierbei durch Zuordnung bestimmter Veränderung der Schleimhaut zu vier Kategorien mit steigendem Schweregrad, wobei hier insbesondere die Größe vorhandener Ulzerationen, das Ausmaß der betroffenen ulzerierten Fläche, das Ausmaß der sichtbar veränderten Schleimhaut insgesamt, Veränderungen der Gefäße, sowie Stenosen und Fisteln mit einfließen. Auch Langhorst et al. konnten auf ähnliche Weise in einer prospektiven Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis bei der Korrelation der Krankheitsaktivität mit dem Calprotectin demonstrieren ( $p < 0,001$ ), wobei hier bei 43 Patienten mit *Morbus Crohn* endoskopisch zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung unterschieden wurde (Langhorst et al., 2008). Als Zeichen aktiver Entzündung wurden Schleimhautveränderungen wie ein Erythem, Aphten, Ulzerationen, ein fehlendes bzw. reduziertes Gefäßmuster, sowie Spontanblutungen und stenosierende Veränderungen gewertet (Langhorst et al., 2008). In einer weiteren Untersuchung konnte unter Einbezug von 122 Patienten mit *Morbus Crohn* eine

Korrelation des Calprotectins mit einem endoskopischen Score, dem *Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD)*, nachgewiesen werden ( $r = 0,75$ ) (Schoepfer et al., 2009). Dieser Score teilt endoskopische Befunde nach dem Schweregrad ein, wobei Punkte für das Vorhandensein und die Größe von Ulzerationen, die Größe der ulzerierten Fläche, das Ausmaß der betroffenen Fläche insgesamt, sowie den Grad der Lumeneinengung vergeben werden (Daperno et al., 2004). Hierbei war auch eine statistisch signifikante Differenzierung der einzelnen Grade der Stärke der Entzündung mittels des Calprotectins möglich (Schoepfer et al., 2009). In einer neueren Studie zeigte ein Calprotectin-Schnelltest bei 52 *Morbus Crohn*-Patienten unter Behandlung mit TNF $\alpha$ -Antagonisten eine Sensitivität von 0,901, eine Spezifität von 0,797, sowie einen negativen prädiktiven Wert von 0,933 für den Zusammenhang mit einem endoskopisch sichtbaren Darmbefall (Tursi, Elisei, Picchio, Giorgetti, & Brandimarte, 2015). In einer weiteren aktuellen Untersuchung aus dem Jahr 2016 konnte eine Sensitivität von 0,89, sowie eine Spezifität von 0,69 für Calprotectinwerte  $\geq 250$  mcg/g zur Detektion einer aktiven Erkrankung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nachgewiesen werden (Abej, El-Matary, Singh, & Bernstein, 2016). Als Referenz für eine akute Entzündung des Darms kam unter Einschluss von 33 Patienten die Endoskopie zum Einsatz (Abej et al., 2016). Auch das fäkale Lactoferrin zeigte in einer prospektiven Studie unter Einschluss von 101 Patienten eine statistisch signifikante Korrelation ( $p = 0,000004$ ) mit dem *Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD)* (Klimczak et al., 2015). In unserer Studie war die Untersuchung des Gruppenunterschiedes einer endoskopisch gesehenen vermehrten Entzündungsaktivität im Sinne eines vorliegenden Ödems oder Erythems bzw. keines Ödems oder Erythems mit dem Calprotectin nicht signifikant ( $p = 0,21$ ).

#### **4.2.2. Der Zusammenhang der Sonografie mit dem Calprotectin beim *Morbus Crohn***

Weit weniger gut untersucht als der Zusammenhang zwischen dem Calprotectin und der Endoskopie ist jedoch die Beziehung von Calprotectin mit sonografischen Befunden bei *Morbus Crohn*-Patienten, deren Untersuchung Teil unserer Studie war.

Eine andere Studie aus dem Jahre 2011, die 17 Kinder mit Morbus Crohn in die Untersuchung einschloss, konnte signifikant höhere Calprotectinwerte bei Patienten mit sonografisch ermittelter pathologischer Darmwanddicke nachweisen als in einer gesunden Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ) (Aomatsu et al., 2011). Pathologisch wurde, wie auch in unserer Untersuchung, eine Darmwand bei Werten  $> 3$  mm angesehen (Aomatsu et al., 2011). In der statistischen Analyse unserer Studie zeigte sich zwischen der Darmwanddicke und dem Stuhlwert Calprotectin bei 72 erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn ebenfalls eine signifikante, positive Korrelation ( $p = 0,002$ ).

Bei der Untersuchung der Hyperperfusion und des Calprotectins zeigte sich zwischen den Mittelwerten der beiden definierten Gruppe der Hyperperfusion ein hochsignifikanter Unterschied. Die Werte des Calprotectins lagen bei Patienten, bei denen sonografisch eine Hyperperfusion bestimmt werden konnte, in deutlich höheren Bereichen als bei Patienten ohne sonografisch detektierte Mehrdurchblutung der Darmwand. Ein hochsignifikanter gleichgerichteter Zusammenhang konnte in unserer Studie auch zwischen dem Calprotectin und der Länge des entzündeten Darmabschnitts nachgewiesen werden.

Eine signifikante Korrelation zwischen Calprotectin und vergrößerten Lymphknoten und zwischen Calprotectin und Aszites konnte in der von uns durchgeführten Studie nicht gezeigt werden. Dies muss jedoch nicht zweifelsfrei bedeuten, dass kein Zusammenhang bestehen könnte. Der Zusammenhang konnte hier jedoch nicht nachgewiesen werden.

Ein direkter Vergleich unserer Daten mit den Ergebnissen anderer Autoren war aufgrund mangelnder Studien hierzu leider nur eingeschränkt möglich. Ein Zusammenhang von Calprotectin mit der Hyperperfusion und der Befallslänge eines Darmabschnitts, der hier nachgewiesen werden konnte, wurde bislang in dieser Form nicht untersucht. Der Stellenwert des Calprotectins gilt heute bei *Morbus Crohn*, wie beschrieben, als nahezu unumstritten, besonders auch für die Bestimmung der Krankheitsaktivität. Für unsere Ergebnisse könnte dies bedeuten, dass der Darmwanddicke, der Hyperperfusion und auch der in der Sonografie gemessenen Länge des befallenen Darmabschnitts eine gute Aussagekraft zukommt und diese Werte von Seiten der Sonografie aus betrachtet bei Patienten mit *Morbus Crohn* eine bedeutende Rolle spielen könnten.

#### 4.2.3. Allgemeiner Stellenwert des CRPs beim *Morbus Crohn* in der Literatur

Das CRP gehört zu den Akute-Phase-Proteinen und wird hauptsächlich in der Leber produziert. Bei *Morbus Crohn*- Erkrankten wird auch ein großer Teil vom Mesenterium gebildet (Peyrin-Biroulet et al., 2012). Es wurde u.a. in einer Studie mit 224 Patienten als effektiver Laborwert herausgestellt, um chronisch entzündliche Darmerkrankungen mit einer Sensitivität von 1,0 und einer Spezifität von 0,67 von anderen gastrointestinalen Erkrankungen, wie dem Reizdarmsyndrom, zu differenzieren (Poullis et al., 2002). Nicht geeignet ist der CRP-Wert jedoch zur Abgrenzung von Infektionen des Magen-Darm-Trakts, da er ein unspezifischer Entzündungswert ist (Stein, 2011). CRP-Werte können bei Patienten mit aktivem *Morbus Crohn* auch normwertig sein (Klag, Stange, & Wehkamp, 2014).

In einer von Cellier et al. 2005 veröffentlichten Studie zeigte sich zwischen dem CRP und der klinischen Krankheitsaktivität bei 104 Patienten mit *Morbus Crohn* nur bei mäßigem Schweregrad der Erkrankung ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,04$ ), nicht jedoch bei einer leichten ( $p = 0,76$ ) oder schweren ( $p = 0,14$ ) klinischen Ausprägung (Solem et al., 2005). Die Einteilung der Krankheitsaktivität erfolgte hierbei in Anlehnung an amerikanische Leitlinien, wobei beispielsweise zu einem leichten bis mäßig ausgeprägtem Verlauf ambulante Patienten mit enteraler Ernährung und mit nur wenigen Symptomen gehörten. Ein mäßiger bis schwerer Krankheitsverlauf zeichnete sich nach der in der Studie definierten Einteilung z.B. durch Bauchschmerzen, ausgeprägten Gewichtsverlust und ein Nichtansprechen auf Standardbehandlungen, mit beispielsweise Aminosalicylaten oder topischen Kortikosteroiden, aus (Solem et al., 2005). Auch bei der Korrelation des CRPs mit endoskopischen Befunden konnte in dieser Studie nur bei sehr starker Entzündungsaktivität ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,03$ ) demonstriert werden (Solem et al., 2005). Insbesondere in Bezug auf endoskopische Befunde wird dem Calprotectin eine bessere Korrelation als dem CRP zugeschrieben. Die Korrelation der endoskopisch ermittelten Krankheitsaktivität, bestimmt mit dem *Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD)*, mit dem CRP war in einer von Schoepfer et al. veröffentlichten Studie schwächer ( $r = 0,53$ ) als in diesem Kontext mit dem Calprotectin ( $r = 0,75$ ) (Schoepfer et al., 2009). Eingeschlossen wurden hier 122 Patienten mit *Morbus Crohn*. Eine andere Studie konnte diesen beschriebenen, besseren Zusammenhang des Calprotectins mit der

Entzündungsaktivität nicht zeigen, maß jedoch dem Calprotectin eine höhere diagnostische Genauigkeit bei (Calprotectin 81,4 %, CRP 65,1 %) (Langhorst et al., 2008). Als Maßstab galt die Endoskopie (Langhorst et al., 2008).

#### **4.2.4. Der Zusammenhang zwischen der Sonografie und dem CRP beim *Morbus Crohn***

Eine signifikante, positive, moderate Korrelation konnte in unserer Studie zwischen der sonografisch ermittelten Darmwanddicke und dem CRP nachgewiesen werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren (Vgl. Tabelle 13).

Maconi et al. untersuchten in einer prospektiven Studie 1996 die Darmwandveränderungen von 115 Patienten mit *Morbus Crohn* und konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der sonografisch bestimmten Darmwanddicke und dem CRP herausstellen (G. Maconi, Parente, et al., 1996). Die beiden Parameter korrelierten wie auch in der von uns durchgeführten Studie schwach positiv miteinander ( $r = 0,216$ , bei Maconi et al.  $r < 0,4$ ) (G. Maconi, Parente, et al., 1996).

Auch in einer von Haber et al. durchgeführten prospektiven Studie bei 32 Kindern mit *Morbus Crohn* zeigte sich zwischen der sonografisch ermittelten Darmwanddicke, die im Ileum ab Werten größer 1,5 mm, im Kolon ab Werten größer 2 mm als pathologisch angesehen wurde, eine statistisch signifikante Korrelation mit dem CRP ( $p = 0,008$ ) (Haber, Busch, Ziebach, & Stern, 2000).

**Tabelle 14:** Korrelation zwischen der sonografisch ermittelten Darmwanddicke und dem CRP

Kollektiv	Anzahl (n)	Darmwand pathologisch ab	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
Maconi et al.	115	> 4mm	r < 0,4	p < 0,05
Haber et al.	32 (Kinder)	> 1,5 mm Ileum > 2 mm Kolon	-	p = 0,0008
Eigenes Ergebnis	108	> 3 mm	r = 0,216	p < 0,0000009

Eine schwache Korrelation zeigte das CRP in unserer Studie außerdem mit der Länge des befallenen Darms bei Patienten mit *Morbus Crohn*. Ein Zusammenhang zwischen der Hyperperfusion und dem CRP konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Martinez et al. konnten in einer prospektiven Studie bei 30 Patienten mit *Morbus Crohn* kein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen einer in der Sonografie vorliegenden Hyperperfusion und dem CRP zeigen (p = 0,186) (Martinez et al., 2009). Der Darm galt hierbei als hyperperfundiert, wenn während der gesamten Untersuchungsspanne ein Dopplerflusssignal über dem betroffenen Darmabschnitt vorlag (Martinez et al., 2009). Auch in unserer Studie wurde die Darmwanddurchblutung durch subjektive Beurteilung des Dopplerflusses bestimmt.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem CRP und sonografisch gemessenen vergrößerten Lymphknoten konnte in unserer Studie gezeigt werden. Jedoch verhielt sich das Ergebnis anders als erwartet. In der Gruppe der nicht vergrößerten Lymphknoten zeigten sich höhere Mittelwerte des CRPs als in der Gruppe der vergrößerten Lymphknoten. Eine eindeutige Erklärung für dieses Ergebnis gibt es nicht. Vielleicht müssen weitere Untersuchungen diesbezüglich abgewartet werden.

Wie bereits bei der Auswertung des Calprotectins aufgefallen war, zeigten sich hier in Bezug auf das CRP ähnliche sonografische Parameter als besonders aussagekräftig,

wozu wiederum die Darmwanddicke, die Hyperperfusion und die Befallslänge eines bestimmten Darmabschnitts zählten. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Sonografie, die bereits in Zusammenhang mit dem Calprotectin gezeigt wurde.

### **4.3. Bewertung der Ergebnisse zu Endoskopie und Histologie**

#### **4.3.1. Allgemeiner Stellenwert der Endoskopie beim Morbus Crohn in der Literatur**

Die Endoskopie gilt als Grundlage der Diagnostik eines *Morbus Crohn*, ist und bleibt jedoch ein invasives, aufwändiges und von den Patienten wenig akzeptiertes Verfahren (Fellerman, 2013; Vilela et al., 2012), das zudem mit Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen verbunden sein kann, sodass es wünschenswert wäre, korrespondierende, gleichwertige Aussagen mit anderen Methoden, wie z.B. dem Ultraschall, treffen zu können.

#### **4.3.2. Der Zusammenhang der Sonografie mit der Endoskopie beim *Morbus Crohn***

In der von uns durchgeführten Studie zeigte sich zwischen der Darmwanddicke und endoskopischen Veränderungen in der Form von einem Ödem oder Erythem kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Weder in der Analyse der Wanddicke in Millimetern noch in der Analyse der Wanddicke in den Kategorien „liegt vor“ bzw. „liegt nicht“ vor konnte eine relevante Korrelation mit der Endoskopie nachgewiesen werden. Gleiches war auch hinsichtlich der Hyperperfusion der Fall.

Ein Zusammenhang der Darmwanddicke mit endoskopischen und histologischen Veränderungen bei *Morbus Crohn*- Patienten, den wir nicht zeigen konnten, konnte von anderen Autoren nachgewiesen werden oder auch nicht gezeigt werden (Vgl. Tabelle 14).

In einer prospektiven Analyse demonstrierten Haber et al. bei Kindern (n= 78) zwischen der sonografisch bestimmten Darmwanddicke, pathologisch wurden Werte größer bzw. gleich 2 mm angesehen, und einer endoskopisch bzw. histologisch

detektierten Entzündung einen statistisch signifikanten Zusammenhang, wobei jeweils  $p < 0,001$  war (Haber et al., 2002). Angemerkt werden muss, dass chronisch entzündliche Darmerkrankungen generell mit eingeschlossen wurden und nicht zwischen *Colitis ulcerosa* und *Morbus Crohn* differenziert wurde. Die endoskopische Erfassung der Entzündungsaktivität erfolgte durch Einteilung in drei Gruppen nach Schweregrad der Entzündung. Gruppe eins bestand aus endoskopischen Befunden ohne sichtbare Läsionen, in Gruppe zwei fielen leichte Schleimhautveränderungen, wie ein Erythem oder kleine Ulcerationen, auf. Befunde mit schweren Läsionen und Veränderungen, wie z.B. Erosionen oder ein Verlust der Darmhaustrierung, wurden Gruppe drei zugeordnet.

In einer weiteren prospektiven Studie bei Kindern ( $n = 44$ ) mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen konnte bei einer Darmwanddicke von mehr als 3 mm lediglich eine Sensitivität von 0,48 mit dem Ultraschall in Bezug auf endoskopisch gesehene mittelmäßige bis schwere Entzündungen erzielt werden (Bremner, Griffiths, Argent, Fairhurst, & Beattie, 2006).

Ripolles et al. konnten in einer prospektiven Studie unter Einschluss von 61 erwachsenen Patienten mit *Morbus Crohn* einen statistisch signifikanten Zusammenhang der Darmwanddicke mit der endoskopisch gemessenen Krankheitsaktivität zeigen ( $p = 0,09$ ) (Ripolles et al., 2009), wobei die endoskopische Beurteilung des Darms hierbei wiederum durch Einteilung des Schweregrades der Entzündung in Kategorien, die durch das Vorhandensein von typischen Läsionen definiert waren, erfolgte (Ripolles et al., 2009). Unterteilt wurde hierbei in vier verschiedene Kategorien, wobei keine sichtbaren Läsionen als Normalbefund galten. Ein leichter Schweregrad beinhaltete sichtbare Aphten mit ansonsten unauffälliger Schleimhaut, zu einer mittleren Entzündungsstärke wurden mehrere, verteilt liegende Aphten gezählt. Stark sichtbare Läsionen, wie etwa große Ulcera mit mehr als 2 cm Durchmesser oder nicht passierbare Stenosen fielen in die letzte Kategorie (Ripolles et al., 2009). Mit Hilfe dieser Kategorien schloss man schließlich auf einen aktive oder inaktive vorliegende Erkrankung.

**Tabelle 15:** Zusammenhang zwischen der sonografisch ermittelten Darmwanddicke und endoskopischen Befunden

	<b>Kollektiv</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Darmwand pathologisch ab</b>	<b>Befund Endoskopie</b>	<b>Signifikanz</b>
Haber et al.	CED	78 Kinder	2 mm	Kategorien nach Schweregrad	p < 0,001
Ripolles et al.	Morbus Crohn	61	Nicht definiert	Kategorien nach Schweregrad	p = 0,09
unser Ergebnis	Morbus Crohn	47	> 3 mm	Sichtbares Ödem bzw. Erythem	nicht signifikant

Bei der Untersuchung von Ripolles et al. zeigte sich in diesem Zusammenhang zudem eine signifikante Korrelation der Hyperperfusion des Darms, gemessen mit der Dopplersonografie, und der endoskopisch gemessenen Krankheitsaktivität (p = 0,02) (Ripolles et al., 2009). Die Durchblutung der Darmwand wurde hierbei subjektiv von den Untersuchern bestimmt, indem die im Doppler sichtbaren Veränderungen bei den Patienten mit *Morbus Crohn* in die Kategorien „fehlende“, „leichte“, „mäßige“ und „starke“ Hyperperfusion eingeteilt wurden.

Bei zusätzlichen Untersuchungen mit der Kontrastmittelsonografie konnte zudem in der Studie gezeigt werden, dass die Kontrastmittelaufnahme der Wand mit dem Schweregrad der endoskopischen Ergebnisse in Zusammenhang stand. In einer vergleichenden Analyse mit der Darmwanddicke und der Hyperperfusion ergab sich für den Parameter der Kontrastmittelaufnahme der Darmwand sogar ein besseres Ergebnis (p < 0,01), sodass mit Hilfe der Kontrastmittelsonografie, unabhängig von Durchblutung und Wanddicke des Darms, eine Vorhersage für die endoskopische gesehene Entzündungsaktivität möglich wird (Ripolles et al., 2009).

Für die Untersuchung der duplex-sonografisch ermittelten Darmwandperfusion mit einem endoskopisch beschriebenem Erythem und Ödem zeigte sich in unserer Studie jedoch keine statistisch signifikante Korrelation.

In einer anderen Studie wurden die Dopplersonografie und die Endoskopie in Bezug auf die Beurteilung der Krankheitsaktivität verglichen, wobei jeweils Messungen der Sonografie und der Endoskopie in vier Kategorien nach dem Schweregrad eingeteilt wurden (Neye et al., 2004). Für die Sonografie wurde die Darmwanddicke, auffällig ab 5 mm, miteinbezogen, sowie die Darmwandperfusion anhand der Anzahl der Gefäße pro Quadratzentimeter gemessen. Ein speziell entwickelter Score kombinierte diese beiden Parameter und definierte so den Schweregrad. Die endoskopische Einteilung des Schweregrades der Entzündung erfolgte in die Kategorie 1 ohne sichtbare Läsionen, Kategorie 2 mit Aphten, Kategorie 3 mit Aphten und Ulcerationen mit weniger als 50% betroffener Fläche, sowie Kategorie 4 mit Aphten und Ulcerationen über mehr als die Hälfte der Fläche (Neye et al., 2004). Durchgeführt wurde die Messung an 22 Patienten mit *Morbus Crohn* an insgesamt 126 verschiedenen Darmwandabschnitten. Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen beiden Verfahren, wobei höchste Werte für das Colon descendens gemessen wurden (Kappa-Koeffizient 0,91) (Neye et al., 2004).

Der Vergleich der in der Sonografie und der Endoskopie gemessenen Stenosen zeigte in der von uns durchgeführten Studie keine signifikante Korrelation.

In keinem der in unserer Studie untersuchten Fälle konnte sowohl mit der Sonografie als auch mit der Endoskopie gleichzeitig eine Stenose diagnostiziert werden. In 28 Fällen wurde hier mittels der Endoskopie eine Stenose bestimmt.

Der Ausschluss einer Stenose wiederum zeigte eine deutlich bessere Übereinstimmung der beiden Verfahren. In 89,7 % der Fälle konnte sowohl mittels der Sonografie als auch mit der Endoskopie eine Stenose ausgeschlossen werden.

Als diagnostisches Werkzeug zur Aufdeckung von Stenosen hat sich die Sonografie in einigen anderen Studien als gute Methode erwiesen. In einer prospektiven Studie bei Patienten mit *Morbus Crohn* (n= 296) zeigte sich für sonografisch festgestellte Stenosen eine Sensitivität von 0,79 und eine Spezifität von 0,98 bei Patienten, die zuvor noch nicht operiert worden sind und eine Sensitivität von 0,90, sowie eine Spezifität von 1,0 bei operierten Patienten (Parente et al., 2002). Als Maßstab kamen sowohl Röntgenuntersuchungen und der Bariumkontrastmitteleinlauf, als auch eine Koloskopie zum Einsatz (Parente et al., 2002).

Gasche et al. untersuchten 33 Patienten mit *Morbus Crohn*, denen eine Darmresektion bevorstand. Bei allen 22 Patienten, bei denen nach der Operation

eine Stenose nachgewiesen wurde, konnte im Voraus mittels der Sonografie eine Stenose diagnostiziert werden (Sensitivität 1,0) (Gasche et al., 1999). In einer anderen Studie zeigte sich für das Erkennen von Stenosen eine geringere Sensitivität von 0,52, jedoch eine sehr gute Spezifität, wobei in keinem Fall der 44 untersuchten Patienten ein fälschlicherweise positiver Befund mittels der Sonografie gestellt wurde (Kohn, Cerro, Milite, De Angelis, & Prantera, 1999). Als Vergleichsmaßstab galten ebenfalls die Ergebnisse nach Operationen (Kohn et al., 1999).

Die Ergebnisse unserer Studie bezüglich des Zusammenhangs der Sonografie und der Endoskopie müssen nicht bedeuten, dass eine Übereinstimmung zwischen den untersuchten Daten nicht vorliegt. Ein relevanter Zusammenhang konnte in unserer Studie jedoch nicht bewiesen werden. Kritisch muss in diesem Zusammenhang ebenfalls erwähnt werden, dass aufgrund fehlender Datenmengen für diese Analyse mit der Endoskopie und aufgrund des Zeitabstandes zwischen Endoskopie und Sonografie, eine wesentlich kleinere Anzahl an Patienten im Vergleich zur Untersuchung der Laborwerte mit einbezogen werden konnte.

#### **4.3.3. Der Zusammenhang der Sonografie mit der Histologie beim *Morbus Crohn***

Histopathologisch ist die *Crohn*-Krankheit durch Ausmaß und Verteilung von Architekturstörungen der Mukosa, insbesondere der Krypten, vermehrte Zellularität und unterschiedliche Zelltypen in der Lamina propria gekennzeichnet (Langner et al., 2014). Frühveränderungen der Krankheit zeigen v.a. uncharakteristische, fokale Ansammlungen von Lymphozyten auf, bei starker Krankheitsaktivität kommen zudem Granulozyten vermehrt vor (Autschbach, 2008). Bei etwa 50 % der Biopsien werden nicht verkäsende Granulome, die in allen Darmwandschichten von der Mukosa bis zur Serosa auftreten können, gefunden (Siegmond & Zeitz, 2012).

Die genaue Auswertung der Daten unserer Studie geschah in Anlehnung an den von B.H. Drews und T.F.E. Barth entwickelten Score zur histologischen Klassifikation bei *Morbus Crohn* (Drews et al., 2009). Für die Berechnung der eigenen Ergebnisse war zunächst die Umwandlung der eigenen Daten in Punkte nötig, die nach diesem

Score erfolgen sollte, welcher jedoch wiederum für die individuellen Anforderungen unserer Daten leicht variiert wurde.

Aus nachfolgender Tabelle 16 können die Details zu dieser Auswertung entnommen werden.

**Tabelle 16:** Modifizierte histologische Klassifikation nach Drews und Barth

Befund	Punkte
Unauffällige lymphoplasmazelluläre Population der Lamina propria	0
Vermehrtes lymphoplasmazelluläres Infiltrat	1
Granulozytäres Infiltrat mit < 30% Granulozyten	3
Granulozytäres Infiltrat mit > 30% Granulozyten	4
Kryptendeformation	1
Kryptenerosion	3
Kriptenabszess	4
Kryptendeformation und –erosion	4
Kryptendeformation und –abszess	5
Kryptenerosion und -abszess	7
Keine Granulome nachweisbar	0
Granulome nachweisbar	1

In unserer Studie ließ sich zwischen der Darmwanddicke und dem beschriebenen Score kein statistisch relevanter Zusammenhang aufzeigen. Vergleichbare Daten anderer Autoren lagen nicht vor.

Drews et al. zeigten in einer retrospektiven Studie bei 32 Patienten mit *Morbus Crohn* eine Beziehung der Darmwanddurchblutung mit histologischen Veränderungen, die mit oben beschriebenen, neu entwickeltem Score kategorisiert wurden. Die Darmwanddurchblutung wurde wiederum mit Hilfe des Limberg-Scores klassifiziert, der neben der Gefäßbeurteilung die Darmwanddicke mit einbezieht (Limberg, 1999). Die Beurteilung der Entzündungsaktivität mit Hilfe des Ultraschalls erfolgt anhand dieses Scores durch Einteilung sonografischer Befunde in vier Kategorien mit steigendem Schweregrad. Grad 1 nach Limberg beinhaltet eine verdickte Darmwand größer als 4 mm, eine Hyperperfusion liegt hier nicht vor, d.h. man erhält hier kein

Dopplersignal. Bei Grad 2 findet sich ebenfalls eine verdickte Darmwand, zudem können kurze Gefäßabschnitte in der Darmwand gemessen werden. Zu Grad 3 gehören neben der verdickten Darmwand langstreckige Gefäße in der Darmwand, bei Grad 4 liegt ebenfalls eine Darmwandverdickung vor, zudem reichen langstreckige Gefäßanschnitte bis ins Mesenterium (Limberg, 1999). Diese Einteilung nach Limberg zeigte in einer prospektiven Studie bei 20 Patienten mit *Morbus Crohn* eine gute Korrelation mit der im Power-Doppler-Modus bestimmten Anzahl an Gefäßen pro Quadratzentimeter ( $r = 0,82-0,94$ ) und wurde als aussagekräftiges Mittel zur Einstufung der Krankheitsaktivität gewertet (Kratzer et al., 2004).

Das Ergebnis der Untersuchung von Drews et al. war für das terminale Ileum statistisch signifikant ( $p = 0,037$ ) (Drews et al., 2009).

Auch eine neuere Studie konnte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Darmdurchblutung und histologischen Veränderungen bei Patienten mit *Morbus Crohn* zeigen. Bei 10 Patienten mit *Morbus Crohn*, die nach mehreren Ausschlusskriterien übrig blieben und bei denen ähnliche Laborwerte und ein gleicher CDAI vorlag, wurde sonografisch der Blutfluss mittels Doppler in verdickten Bereichen des Darms gemessen und nach der Limberg-Klassifikation eingeteilt, wobei Grad 1 als nicht hyperperfundiert, Grad 3 und 4 als hyperperfundiert betrachtet wurden und Grad 0 und 2 ausgeschlossen wurden (Sasaki et al., 2014). Bei den Patienten erfolgte im weiteren Verlauf eine Operation, die Histologie zur entsprechenden detektierten Lokalisation im Ultraschall wurde ausgewertet. Die Anzahl der Makrophagen ( $p = 0,044$ ) und der Lymphozyten ( $p = 0,043$ ) war im Dünndarm in der Gruppe mit sonografisch gemessener Hyperperfusion statistisch signifikant höher als in der Gruppe ohne Hyperperfusion (Sasaki et al., 2014).

Dieser Zusammenhang zwischen der Darmwanddurchblutung und histologischen Befunden konnte in der von uns durchgeführten Analyse nicht bestätigt werden. In unserer Studie wurde die Darmwandhyperperfusion unabhängig von der Darmwanddicke für die Berechnung mit einbezogen, wobei erfasst wurde, ob die Untersucher in ihrem Befund eine vermehrte Durchblutung der Darmwand dokumentiert hatten oder nicht.

Die Hyperperfusion und der Score nach Drews und Barth ergab keine statistisch signifikante Korrelation. Die Patientenzahl von 32 mit einbezogenen Patienten könnte jedoch auch zu gering gewesen sein.

Die relativ kleine Zahl an Endoskopiebefunden, die einbezogen werden konnte,

erklärt sich durch die Ausschlusskriterien im zeitlichen Zusammenhang (vier Wochen Abstand Sonografie- Endoskopie), sowie der Problematik, dass ein Endoskopiebefund zu mehreren Ultraschalluntersuchungen gepasst hätte. Des Weiteren werden bei bereits geklärt Diagnose *Morbus Crohn* im akuten Schub bei stationärer Patientenaufnahme oft keine Magen-Darm-Spiegelungen regelmäßig durchgeführt.

#### **4.4. Bewertung der Ergebnisse zu klinischem Bild und Symptomen**

##### **4.4.1. Der Zusammenhang der Sonografie mit dem klinischen Bild beim *Morbus Crohn***

In der klinischen Praxis zwischen einem aktiven und einem inaktiven *Morbus Crohn* zu entscheiden ist häufig schwierig, da Symptome nicht immer zweifelsfrei mit endoskopischen oder histologischen Veränderungen einhergehen bzw. umgekehrt eine makroskopische oder mikroskopische Veränderung im Darm nicht unbedingt mit klinischen Beschwerden verbunden ist (Drews et al., 2009; Novak & Wilson, 2012).

In Studien werden in der Regel selten klinische Symptome alleine für Analysen mit einbezogen. Meistens wird versucht, das klinische Bild des Patienten zu objektivieren und bestimmte Aktivitätsindizes, die im folgenden Punkt genauer beschrieben werden, kommen zum Einsatz. In den meisten Fällen wird der *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)* für Studien verwendet, der neben Symptomen noch Laborwerte mit einbezieht.

In der in unserer Studie durchgeführten Analyse wurde das klinische Bild in Form von Stuhlfrequenz und Schmerzen untersucht. Zwischen der sonografisch gemessenen Darmwanddicke und der Stuhlfrequenz zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Die Beziehung von Perfusion und Stuhlfrequenz, sowie von Perfusion und Schmerzen ergab ebenfalls kein statistisch relevantes Ergebnis. Bei der Auswertung der Daten zu Darmwanddicke und Schmerzen ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation. Die beiden Variablen korrelierten schwach positiv.

Kritisch angemerkt werden muss in diesem Zusammenhang, dass sich das klinische Bild, das hier erfasst wurde, aus insgesamt subjektiven Angaben von Patienten

ergab. Dennoch lässt sich aus den Ergebnissen schlussfolgern, dass weder das sonografische noch das klinische Bild bei Patienten mit *Morbus Crohn* sich gegenseitig ersetzen können. Zu einer vollständigen Beurteilung der Krankheit gehören die subjektiven Angaben zum Befinden der Patienten genauso wie eine sonografische Untersuchung des Abdomens. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die derzeit gängige Empfehlung, dass sich sowohl Diagnose als auch Verlaufsbeurteilung aus vielen verschiedenen Faktoren zusammensetzen sollte (Hoffmann et al., 2008; Preiß et al., 2014). Auch eine ausführliche Anamnese bleibt trotz vieler Fortschritte der Technik bei bildgebenden Verfahren unerlässlich und für den Arzt für eventuell weitere Entscheidungen in Bezug auf den Patienten eine sehr wertvolle Informationsquelle.

#### **4.4.2. Bedeutung von Aktivitätsindizes**

Das klinische Bild präsentiert sich bei den einzelnen Patienten häufig sehr individuell und muss nicht zweifelsfrei mit der objektiv messbaren Stärke der Erkrankung übereinstimmen (Reinshagen, 2008).

Die genaue Beurteilung der Aktivität und der Schweregrad der Erkrankung sind bei Patienten mit *Morbus Crohn* oft schwierig zu bestimmen. Klinische Symptome stimmen in Studien oft nicht mit den durch die Endoskopie gesehenen entzündlichen Veränderungen überein (Prager & Büning, 2013). Da der *Morbus Crohn* zudem eine schubweise verlaufende Krankheit ist, ist es wichtig für den behandelnden Arzt zu wissen, ob sich der Patient in einer aktiven Phase der Krankheit oder in Remission befindet (Gersemann & Stange, 2013). Das entscheidende Problem besteht darin, ein möglichst objektives, vergleichbares Bild von *Morbus Crohn*- Patienten zu erhalten. Dies gilt besonders für wissenschaftliche Studien.

Aus diesen Gründen wurde immer wieder versucht, verschiedene Aktivitätsindizes zu entwickeln, mit denen der *Morbus Crohn* besser erfasst werden sollte. Beispiele für Aktivitätsindizes sind *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)* oder der *Harvey-Bradshaw-Index (HBI)*, wobei sich in der Forschung besonders der *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)* durchgesetzt hat (Gersemann & Stange, 2013). Der CDAI zur Erfassung der Krankheitsaktivität beinhaltet neben klinischen vom Patienten wahrgenommenen und objektiven Symptomen auch Laborwerte (Rogler, 2008).

Einen Überblick über die exakten Inhalte dieses Index zeigt Tabelle 17.

Der *Harvey-Bradshaw-Index (HBI)* gilt als einfachere Variante des CDAI und berücksichtigt besonders klinische Parameter. Neben dem allgemeinen Befinden, den Schmerzen, der Stuhlfrequenz, abdominellen Resistenzen werden Komplikationen erfasst (Harvey & Bradshaw, 1980). In einer prospektiven Studie unter Einschluss von 41 Patienten mit *Morbus Crohn* konnte zwischen dem HBI und dem CRP eine statistisch signifikante Korrelation nachgewiesen werden ( $p = 0,001$ ) (Girlich, Schacherer, Jung, Schreyer, & Buttner, 2012).

**Tabelle 17:** Crohn's disease activity index (CDAI) nach Best (Hahn, 2010)

Parameter	Punkte	x Faktor
Stuhlfrequenz	Anzahl der Stühle in der letzten Woche	2
Grad der Bauchschmerzen	Summe der 7 Tageswerte: 0 = gut, 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = stark	5
Allgemeinbefinden	Summe der 7 Tageswerte: 0 = gut, 1 = mäßig, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = unerträglich	7
Andere Symptome	Iridozyklitis/Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis aphtosa, Arthralgien, Analfissur, -fisteln, -abszesse, Temperatur >37,5 °C in der letzten Woche	20 (je Symptom)
Symptomatische Durchfallbehandlung	Nein = 0, Ja = 1	30
Resistenz im Abdomen	Nein = 0, fraglich = 2, sicher = 5	10
Hämatokrit	Subtraktion bei Frauen von 42, bei Männern von 47	6
Körpergewicht	$(1 - (\text{Gewicht} / \text{Standardgewicht})) \times 100$	1

Aktivitätsindex = Summe (Parameterwerte x Multiplikationsfaktor)

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen sonografisch detektierbaren Darmwandveränderungen bei Patienten mit *Morbus Crohn* und Aktivitätsindizes wie dem CDAI zeigten Studien unterschiedliche Ergebnisse auf.

Die Darmwanddicke korrelierte in einer Studie schwach positiv mit dem Index ( $r < 0,4$ ) (G. Maconi, Parente, et al., 1996). In einer weiteren prospektiven Untersuchung

bei 296 Patienten mit *Morbus Crohn* zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Darmwanddicke und dem CDAI (Parente et al., 2002). Eine Studie, die neben der Darmwanddicke noch die Länge des betroffenen Darmabschnittes mit einbezog, d.h. das „Wandvolumen“ berechnete, konnte zwischen dem bestimmten Volumen und dem CDAI ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang nachweisen (Mayer et al., 2000).

Drews et al. konnten eine Korrelation zwischen dem bereits beschriebenen Limberg-Score, der neben der Darmwanddicke auch die Perfusion eines Darmabschnitts mit einbezieht, und dem CDAI feststellen ( $p = 0,013$ ) (Drews et al., 2009). Kein Zusammenhang zeigte sich bei ihren Ergebnissen zwischen histologischen Befunden und dem CDAI, hier wurde eine statistische Signifikanz klar verfehlt ( $p = 0,248$ ) (Drews et al., 2009).

Eine verstärkte Gefäßdichte an makroskopisch sichtbaren Blutgefäßen in betroffenen Darmabschnitten wurde bereits seit längerem mit der Krankheitsaktivität in Verbindung gebracht, wobei sich in einer Studie unter Einschluss von 20 Patienten mit aktivem *Morbus Crohn* zwischen der Gefäßdichte, die definiert wurde durch die Anzahl an Doppler-Signalen pro Quadratzentimeter im betroffenen Darmwandabschnitt und dem CDAI ein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte ( $p < 0,001$ ) (Spalinger et al., 2000).

Auch für unsere Studie sollte zunächst der CDAI mit einbezogen werden. Jedoch wird der CDAI nicht routinemäßig von Patienten mit *Morbus Crohn* erhoben und es zeigte sich, dass die erforderlichen Daten nicht aus den Patientenakten retrospektiv zu entnehmen waren.

Zudem stehen Indizes wie der CDAI auch häufig in der Kritik.

Kritisiert wird an aktuellen Scores, dass sie die Krankheitsaktivität nur zu einem bestimmten Zeitpunkt widerspiegeln und nicht den gesamten Krankheitsverlauf eines Patienten mit einbeziehen (Parente et al., 2011). Auch die klinische Relevanz der Aktivitätsindizes in der täglichen Praxis ist umstritten, eine Therapieentscheidung beispielweise sollte anhand des Gesamtbildes des Patienten und nicht alleine mittels eines Scores getroffen werden, der zudem stark untersucherabhängig sein kann (Rogler, 2008).

#### 4.5. Limitationen und Probleme der Arbeit

In dieser Studie konnten sonografische pathologische Befunde bei Patienten mit *Morbus Crohn* herausgestellt werden, die sich zur Diagnose und zur Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung besonders gut eignen. In Zusammenhang mit anderen bei *Morbus Crohn* angewandten Methoden und Verfahren konnte die Bedeutung der Sonografie analysiert werden. Dennoch bereiteten mehrere Faktoren bei der Untersuchung der Fragestellungen gewisse Schwierigkeiten.

Die Krankheit *Morbus Crohn* stellt für wissenschaftliche Studien ggf. insofern eine Herausforderung dar, als sie durch ihren sehr unterschiedlichen, individuellen Verlauf und durch die schubweise auftretende Krankheitsaktivität bei einzelnen Patienten schwierig vergleichbar ist. Um eine Vergleichbarkeit zu gewähren, müssen zur Erfassung genaue Kriterien definiert werden und es muss eine möglichst standardisierte Form der Datenaufnahme und -beurteilung erfolgen.

Ein Problem ist in diesem Zusammenhang mit Sicherheit auch, dass nach wie vor ein gewisser Maßstab zur Beurteilung der Krankheit bzw. ihrer Aktivität fehlt (Panes et al., 2011), der eine Untersuchung bestimmter Verfahren im Vergleich zu diesem Standard vereinfachen würde.

Eine Limitation dieser Studie war sicherlich in manchen Fällen der retrospektive Charakter, der es nicht ermöglichte, bestimmte Daten, die ggf. interessant gewesen wären, nachträglich zu erheben. Die Patientenakten und Befunde waren manchmal unvollständig und arzt- und fächerspezifisch häufig auch nicht einheitlich. Aus diesem Grund konnten manche Daten nicht vollständig bei allen Patienten erhoben werden, was bei bestimmten Punkten zu reduzierten Patientenzahlen führte und wodurch nicht alle festgelegten Fragestellungen zu aussagekräftigen Ergebnissen führen konnten. Auch eine häufig sehr individuelle Bearbeitung von Aufnahmebögen machte es unmöglich, nachträglich aus Patientenakten beispielsweise den CDAI zu berechnen.

Für Studien dieser Art wäre eine standardisierte Dokumentation im klinischen Alltag sehr wünschenswert, wobei dies in der alltäglichen Praxis zweifelsfrei aus Zeit- oder anderen Gründen nicht immer durchführbar war und ist.

#### **4.6. Ziele für eventuell eine weitere Verfolgung der untersuchten Aspekte**

Interessant wäre mit Sicherheit, die in dieser retrospektiven Studie erhaltenen Ergebnisse in einer klinisch prospektiven Studie zu bestätigen bzw. nochmals zu überprüfen.

Die Korrelation von bestimmten sonografischen Parametern mit Laborwerten zeigte hoffnungsvolle Ansätze, die die Bedeutung der Sonografie bei Diagnose und Verlaufsbeurteilung von *Morbus Crohn* stärken könnte. Erwägenswert wäre sicherlich auch, an einer größeren Anzahl von Patienten die von einigen Studien nachgewiesene Beziehung zwischen sonografischen Befunden und endoskopischen und histologischen Befunden nochmals zu untersuchen. Das klinische Bild könnte in einer prospektiven Studie ggf. mit dem CDAI erfasst werden und die Wertigkeit von Aktivitätsindizes in der Praxis eventuell v.a. in Anbetracht der bestehenden Kritik genauer untersucht werden.

Besonders interessant wäre es auch, den Vergleich der Sonografie mit der Computertomografie und der Magnetresonanztomografie, der in dieser retrospektiven Analyse aufgrund fehlender Datenmengen nicht durchgeführt werden konnte, nochmals zu beurteilen. Somit könnte die Wertigkeit der einzelnen bildgebenden Verfahren bei *Morbus Crohn* noch genauer definiert werden.

Ziel für eine bessere Standardisierung könnte der vermehrte Gebrauch des Patientenpasses für Patienten mit *Morbus Crohn* sein.

Dieser kann Anamnese, vorausgegangene Medikation, bisherige stationäre Aufenthalte, chirurgische Therapien, sowie vorausgegangene endoskopische und radiologische Untersuchungen dokumentieren. Die Ergebnisse von viertel- bis halbjährlichen Routineuntersuchungen mit Laborwerten wie BSG, Hb, CRP und Calprotectin, Gewichtskontrollen des Patienten, sowie einer Schmerzanamnese und die Dokumentation einer routinemäßigen, standardisierten Sonografie können rechtzeitig auf eine Verschlechterung der Krankheit hinweisen.

Die Erfassung von Klinik, Labor und Sonografie in standardisierte Form ermöglicht ggf. eine bessere Therapie und Therapiekontrolle von Patienten und könnte für den behandelnden Arzt im Verlauf der Erkrankung und v.a. auch im Notfall sehr wichtige Informationen bereitstellen.

## 5. Zusammenfassung

Die Sonografie ist heute bei der Erstdiagnosestellung und Verlaufsbeurteilung von *Morbus Crohn* ein empfohlenes und anerkanntes Verfahren, das in der klinischen Praxis bei Patienten standardmäßig zum Einsatz kommt. Die diagnostische Genauigkeit und die Einsatzmöglichkeiten bei der Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung sind relativ gut untersucht, jedoch bleibt häufig offen, inwieweit einzelne sonografische pathologische Befunde eine relevante Aussagekraft haben und mit anderen Methoden und Verfahren zur Diagnose und Bewertung eines *Morbus Crohn* in Beziehung stehen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung und Wertigkeit der Sonografie in diesem Zusammenhang genauer zu analysieren und ggf. Möglichkeiten und Bereiche zu suchen, bei denen Ultraschall als ein von Patienten sehr gut akzeptiertes Verfahren zu anderen invasiven und strahlungsbelastenden Methoden ergänzend angewendet werden könnte.

Hierfür wurden Patientenakten von 150 Patienten der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, München, standardisiert ausgewertet und die erhobenen Daten analysiert. Im Mittelpunkt stand hierbei eine Untersuchung des Zusammenhangs sonografischer Parameter mit Laborwerten wie dem Calprotectin und dem CRP, mit endoskopischen und histologischen Befunden, sowie mit Symptomen und dem klinischen Bild von Patienten.

Zwischen der sonografisch ermittelten Wanddicke der betroffenen Darmabschnitte, deren Hyperperfusion und der Befallslänge ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Protein Calprotectin im Stuhl und dem CRP im Blut. Hinsichtlich des CRPs konnte zudem ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit vergrößerten intraabdominalen Lymphknoten und Aszites herausgestellt werden. Für die Beziehung der Darmwanddicke, die sonografisch bestimmt war, mit der Stärke der Schmerzen der Patienten zeigte sich ein statistisch signifikantes Resultat. Zwischen Sonografie und Endoskopie, sowie Sonografie und Histologie, konnte in dieser Studie, im Gegensatz zu den Ergebnissen vieler anderer Autoren, kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Die Daten zu Computertomografie und Magnetresonanztomografie konnten aufgrund einer zu geringen Datenmenge nicht ausgewertet werden.

## 6. Literaturverzeichnis

Abej, E., El-Matary, W., Singh, H., Bernstein, C. N. (2016). The Utility of Fecal Calprotectin in the Real-World Clinical Care of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2483261. Retrieved from <http://doi.org/10.1155/2016/2483261>

Abraham, B. P., Kane, S. (2012). Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am*, 41(2), 483-495. Retrieved from <http://doi.org/10.1016/j.gtc.2012.01.007>

Allocca, M., Fiorino, G., Danese, S. (2013). Cross-sectional imaging modalities in Crohn's disease. *Dig Dis*, 31(2), 199-201. Retrieved from <http://doi.org/10.1159/000353692>

Ananthakrishnan, A. N. (2013). Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 9(6), 367-374.

Annese, V., Daperno, M., Rutter, M. D., Amiot, A., Bossuyt, P., East, J., Ferrante, M., Gotz, M., Katsanos, K. H., Kiesslich, R., Ordas, I., Repici, A., Rosa, B., Sebastian, S. Kucharzik, T., Eliakim, R. (2013). European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 7(12), 982-1018. Retrieved from <http://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.016>

Aomatsu, T., Yoden, A., Matsumoto, K., Kimura, E., Inoue, K., Andoh, A., Tamai, H. (2011). Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 56(8), 2372-2377. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s10620-011-1633-y>

Astegiano, M., Bresso, F., Cammarota, T., Sarno, A., Robotti, D., Demarchi, B., Sostegni, R., Macchiarella, V., Pera, A., Rizzetto, M. (2001). Abdominal pain and bowel dysfunction: diagnostic role of intestinal ultrasound. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 13(8), 927-931.

Attaran-Bandarabadi, M., Bachmann, O. (2013). Colitis ulcerosa und Morbus Crohn; Zwei Krankheiten mit ähnlichen Symptomen. *Der Hausarzt*, 20(2013), 43-48.

Aufses, A. H., Jr. (2001). The history of Crohn's disease. *Surg Clin North Am*, 81(1), 1-11.

Autschbach, F. (2008). Pathologie der CED. In J. C. Hoffmann, A. J. Kroesen, B. Klump (Eds.), *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen* (2 ed., pp. 144-170). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Basso, D., Zambon, C. F., Plebani, M. (2013). Inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to laboratory testing. *Clin Chem Lab Med*, 1-11. Retrieved from <http://doi.org/10.1515/cclm-2013-0588>

Baumgart, D. C., Muller, H. P., Grittner, U., Metzke, D., Fischer, A., Guckelberger, O., Pascher, A., Sack, I., Vieth, M., Rudolph, B. (2015). US-based Real-time Elastography for the Detection of Fibrotic Gut Tissue in Patients with Strictureing

Crohn Disease. *Radiology*, 275(3), 889-899. Retrieved from <http://doi.org/10.1148/radiol.14141929>

Baumgart, D. C., Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *The Lancet*, 380(9853), 1590-1605. Retrieved from [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9)

Bettenworth, D., Nowacki, T. M., Cordes, F., Buerke, B., Lenze, F. (2016). Assessment of stricturing Crohn's disease: Current clinical practice and future avenues. *World J Gastroenterol*, 22(3), 1008-1016. Retrieved from <http://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1008>

Bittinger, M. (2004). Normalbefund der einzelnen Darmabschnitte. In H. Messmann (Ed.), *Lehratlas der Koloskopie*, (2ed., pp.76-86). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Bozkurt, T., Richter, F., Lux, G. (1994). Ultrasonography as a primary diagnostic tool in patients with inflammatory disease and tumors of the small intestine and large bowel. *Journal of Clinical Ultrasound*, 22(2), 85-91. Retrieved from <http://doi.org/10.1002/jcu.1870220204>

Bremner, A. R., Griffiths, M., Argent, J. D., Fairhurst, J. J., Beattie, R. M. (2006). Sonographic evaluation of inflammatory bowel disease: a prospective, blinded, comparative study. *Pediatr Radiol*, 36(9), 947-953. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s00247-006-0245-8>

Bressler, B., Panaccione, R., Fedorak, R. N., Seidman, E. G. (2015). Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 29(7), 369-372.

Bridger, S., Lee, J. C. W., Bjarnason, I., Jones, J. E. L., Macpherson, A. J. (2002). In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut*, 51(1), 21-25. Retrieved from <http://doi.org/10.1136/gut.51.1.21>

Burri, E., Beglinger, C. (2012). Faecal calprotectin - a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly*, 142, w13557. Retrieved from <http://doi.org/10.4414/smw.2012.13557>

Cappello, M., Morreale, G. C. (2016). The Role of Laboratory Tests in Crohn's Disease. *Clin Med Insights Gastroenterol*, 9, 51-62. Retrieved from <http://doi.org/10.4137/CGast.S38203>

Caviglia, G. P., Pantaleoni, S., Touscoz, G. A., Adriani, A., Rosso, C., Smedile, A., Pellicano, R., Astegiano, M., Bresso, F. (2014). Fecal calprotectin is an effective diagnostic tool that differentiates inflammatory from functional intestinal disorders. *Scand J Gastroenterol*, 1-6. Retrieved from <http://doi.org/10.3109/00365521.2014.934913>

Crohn, B. B., Ginzburg, L., & Oppenheimer, G. D. (1952). Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. *The American Journal of Medicine*, 13(5), 583-590. Retrieved from [http://doi.org/10.1016/0002-9343\(52\)90025-9](http://doi.org/10.1016/0002-9343(52)90025-9)

D'Inca, R., Dal Pont, E., Di Leo, V., Ferronato, A., Fries, W., Vettorato, M., Martines G, Sturniolo, G. C. (2007). Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis*, 22(4), 429-437. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s00384-006-0159-9>

Daperno, M., D'Haens, G., Van Assche, G., Baert, F., Bulois, P., Maunoury, V., Sostegni, R., Rocca, R., Pera, A., Gevers, A., Mary, J. Y., Colombel, J. F. Rutgeerts, P. (2004). Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*, 60(4), 505-512.

Delorme, S., Debus, J., Jenderka, K. (2012). Duale Reihe Sonografie (3 ed., pp. 197-200). Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag

Dietrich, C. F. (2009). Significance of Abdominal Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*, 27(4), 482-493.

Dietrich, C. F., Frey, H., Greis, C. (2011). Grundlagen. In C. F. Dietrich (Ed.), *Ultraschall-Kurs, Organbezogene Darstellung von Grund-, Aufbau- und Abschlusskurs* (6 ed., pp. 7-45). Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.

Dietrich, C. F., Hollerweger, A. (2011). Gastrointestinaltrakt. In C. F. Dietrich (Ed.), *Ultraschall-Kurs, Organbezogene Darstellung von Grund-, Aufbau- und Abschlusskurs* (6 ed., pp. 199-239). Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.

Dong, J., Wang, H., Zhao, J., Zhu, W., Zhang, L., Gong, J., Gu, L., Li, J. (2014). Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol*, 24(1), 26-33. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s00330-013-2973-0>

Drews, B. H., Barth, T. F. E., Hänle, M. M., Akinli, A. S., Mason, R. A., Muche, R., Thiel, R., Pauls, S., Klaus, J., Boyen, G. Kratzer, W. (2009). Comparison of sonographically measured bowel wall vascularity, histology, and disease activity in Crohn's disease. *Eur Radiol*, 19(6), 1379-1386. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s00330-008-1290-5>

Famularo, G., Minisola, G. (2010). Laboratory Tests. In R. Tersigni & C. Prantera (Eds.), *Crohn's disease, A Multidisciplinary Approach* (pp. 67). Mailand: Springer Verlag.

Faubion, W. A., Fletcher, J. G., O'Byrne, S., Feagan, B. G., de Villiers, W. J. S., Salzberg, B., Plevy, S., Proctor, D., Valentine, J. F., Higgins, P.D., Harris, J. M., Diehl, L., Wright, L., Tew, G. W., Luca, D., Basu, K, Keir M. E. (2013). Emerging Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease (EMBARC) Study Identifies Fecal Calprotectin, Serum MMP9, and Serum IL-22 as a Novel Combination of Biomarkers for Crohn's Disease Activity: Role of Cross-Sectional Imaging. *Am J Gastroenterol*. Retrieved from <http://doi.org/10.1038/ajg.2013.354>

Fellerman, K. (2013). Diagnostik. In E. F. Stange (Ed.), *Colitis ulcerosa - Morbus Crohn* (4 ed., pp. 52-72). Bremen: UNI-MED Verlag.

Fellermann, K. (2009). Therapie der extraintestinalen Manifestationen und assoziierten Erkrankungen. In J. C. Hoffmann, A. J. Kroesen, B. Klump (Eds.),

*Chronisch entzündliche Darmerkrankungen* (2 ed., pp. 252-255). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Fletcher, J. G., Fidler, J. L., Bruining, D. H., & Huprich, J. E. (2011). New Concepts in Intestinal Imaging for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, *140*(6), 1795-1806

Fraquelli, M., Colli, A., Casazza, G., Paggi, S., Colucci, A., Massironi, S., Duca, P., Conte, D. (2005). Role of US in Detection of Crohn Disease: Meta-Analysis. *Radiology*, *236*(1), 95-101. Retrieved from <http://doi.org/10.1148/radiol.2361040799>

Fraquelli, M., Sarno, A., Girelli, C., Laudi, C., Buscarini, E., Villa, C., Maconi, G. (2008). Reproducibility of bowel ultrasonography in the evaluation of Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease*, *40*(11), 860-866. Retrieved from <http://doi.org/10.1016/j.dld.2008.04.006>

Freeman, H. J. (2014). Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, *20*(1), 31-36. Retrieved from <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.31>

Frentzel-Beyme, B., Struckmann, G., Strunk, H. (2005). Geschichte der diagnostischen Sonografie. Retrieved from [http://www.degum.de/Geschichteder\\_diagnostischen.627.0.html](http://www.degum.de/Geschichteder_diagnostischen.627.0.html), Stand 14.02.2014

Fried, M., Zeitz, M. (2013). Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. *Der Gastroenterologe*, *2013*(3), 185-186.

Gasche, C., Moser, G., Turetschek, K., Schober, E., Moeschl, P., Oberhuber, G. (1999). Transabdominal bowel sonography for the detection of intestinal complications in Crohn's disease. *Gut*, *44*(1), 112-117.

Gersemann, M., Stange, E. F. (2013). Krankheitsbild. In E. F. Stange (Ed.), *Colitis ulcerosa - Morbus Crohn* (4 ed., pp. 32-47). Bremen: UNI-MED Verlag.

Gersemann, M., Stange, E. F., Wehkamp, J. (2013). Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie. In E. F. Stange (Ed.), *Colitis ulcerosa - Morbus Crohn* (4 ed., pp. 14-28). Bremen: UNI-MED Verlag.

Girlich, C., Schacherer, D., Jung, E. M., Klebl, F., Huber, E. (2012). Comparison between quantitative assessment of bowel wall vascularization by contrast-enhanced ultrasound and results of histopathological scoring in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*, *27*(2), 193-198. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s00384-011-1300-y>

Girlich, C., Schacherer, D., Jung, E. M., Schreyer, A., Buttner, R. (2012). Comparison between a clinical activity index (Harvey-Bradshaw-Index), laboratory inflammation markers and quantitative assessment of bowel wall vascularization by contrast-enhanced ultrasound in Crohn's disease. *Eur J Radiol*, *81*(6), 1105-1109. Retrieved from <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.02.054>

Gisbert, J. P., McNicholl, A. G. (2009). Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*, *41*(1), 56-66. Retrieved from <http://doi.org/10.1016/j.dld.2008.05.008>

- Graepler, F., Raible, A. (2009). Endoskopie. In J. C. Hoffmann, A. J. Kroesen, B. Klump (Eds.), *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen* (2 ed., pp. 135-143). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Haber, H. P., Busch, A., Ziebach, R., Dette, S., Ruck, P., Stern, M. (2002). Ultrasonographic findings correspond to clinical, endoscopic, and histologic findings in inflammatory bowel disease and other enterocolitides. *J Ultrasound Med*, 21(4), 375-382.
- Haber, H. P., Busch, A., Ziebach, R., Stern, M. (2000). Bowel wall thickness measured by ultrasound as a marker of Crohn's disease activity in children. *Lancet*, 355(9211), 1239-1240. Retrieved from [http://doi.org/0.1016/s0140-6736\(00\)02092-4](http://doi.org/0.1016/s0140-6736(00)02092-4)
- Hahn, J.-M. (2010). *Checkliste Innere Medizin - 266 Tabellen* (6., vollst. überarb. Aufl. ed., p. 375). Stuttgart [u.a.]: Georg Thieme Verlag.
- Harvey, R. F., Bradshaw, J. M. (1980). A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*, 1(8167), 514.
- Heinzl, S. (2013). Behandlungsziel Mukosaheilung im Fokus. *Der Gastroenterologe*, 2013, 86-91.
- Herfarth, H. (2009). Bildgebende Verfahren: Computertomografie, Kernspintomografie, Szintigrafie. In J. C. Hoffmann, A. J. Kroesen & B. Klump (Eds.), *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen* (2 ed., pp. 160-170). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Hoffmann, J. C., Preiß, J. C., Autschbach, F., Buhr, H. J., Häuser, W., Herrlinger, K., Höhne, W., Koletzko, S., Krieglstein, C.F., Kruis, W., Matthes, H., Moser, G., Reinshagen, M., Rogler, G., Schreiber, S., Schreyer, A.G., Sido, B., Siegmund, B., Stallmach, A., Bokemeyer, B., Stange, E.F., Zeitz, M. (2008). S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn"; Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Gastroenterol*, 2008 (46), 1094-1146.
- Holt, S., Samuel, E. (1979). Grey scale ultrasound in Crohn's disease. *Gut*, 20(7), 590-595.
- Jenss, H. (2009). Geschichte der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). In J. C. Hoffmann, A. J. Kroesen, B. Klump (Eds.), *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen* (ed. 3.,pp.2-4). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Jenss, H., Gerken, G., Lerch, M. M. (2013). *100 Jahre Deutsche Gesellschaft für Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten* (H. Jenss, G. Gerken & M. M. Lerch Eds.). (pp. 124-134). München: August Dreesbach Verlag.
- Juchems, M., Brambs, H.-J. (2012). *Radiologische Diagnostik* (F. F. e.V. Ed., ed.19, p. 59). Freiburg: Falk Foundation e.V.

- Kane, S. V., Sandborn, W. J., Rufo, P. A., Zholudev, A., Boone, J., Lyster, D., Camilleri, M., Hanauer, S. B. (2003). Fecal Lactoferrin Is a Sensitive and Specific Marker in Identifying Intestinal Inflammation. *Am J Gastroenterol*, 98(6), 1309-1314.
- Kirsner, J. B. (2001). Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol*, 7(2), 175-184.
- Klag, T., Stange, E. F., Wehkamp, J. (2014). Biomarkers for chronic inflammatory bowel diseases including blood and stool tests. *Der Gastroenterologe*, 9(2), 117-126. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s11377-013-0838-3>
- Klimczak, K., Lykowska-Szuber, L., Eder, P., Krela-Kazmierczak, I., Stawczyk-Eder, K., Szymczak, A., Michalak, M., Studniarek, A., Linke, K. (2015). The diagnostic usefulness of fecal lactoferrin in the assessment of Crohn's disease activity. *Eur J Intern Med*, 26(8), 623-627. Retrieved from <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.06.015>
- Knieling, F., Waldner, M. J. (2016). Light and sound - emerging imaging techniques for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 22(25), 5642-5654. Retrieved from <http://doi.org/10.3748/wjg.v22.i25.5642>
- Kohn, A., Cerro, P., Milite, G., De Angelis, E., Prantera, C. (1999). Prospective evaluation of transabdominal bowel sonography in the diagnosis of intestinal obstruction in Crohn's disease: comparison with plain abdominal film and small bowel enteroclysis. *Inflamm Bowel Dis*, 5(3), 153-157.
- Kratzer, W., Foeller, T., Kaechele, V., Reinshagen, M., Tirpitz, C. V., Haenle, M. M. (2004). [Intestinal wall vascularisation in Crohn's disease]. *Z Gastroenterol*, 42(9), 973-978. Retrieved from <http://doi.org/10.1055/s-2004-813352>
- Langhorst, J., Elsenbruch, S., Koelzer, J., Rueffer, A., Michalsen, A., Dobos, G. J. (2008). Noninvasive Markers in the Assessment of Intestinal Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases: Performance of Fecal Lactoferrin, Calprotectin, and PMN-Elastase, CRP, and Clinical Indices. *Am J Gastroenterol*, 103(1), 162-169.
- Langner, C., Magro, F., Driessen, A., Ensari, A., Mantzaris, G. J., Villanacci, V., Becheanu, G., Borralho Nunes, P., Cathomas, G., Fries, W., Jouret-Mourin, A., Mescoli, C., de Petris, G., Rubio, C. A., Shepherd, N. A., Vieth, M., Eliakim, R., Geboes, K. (2014). The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch*. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s00428-014-1543-4>
- Lewis, J. D. (2011). The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 140(6), 1817-1826.e1812. Retrieved from <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.11.058>
- Limberg, B. (1999). [Diagnosis of chronic inflammatory bowel disease by ultrasonography]. *Z Gastroenterol*, 37(6), 495-508.
- Maconi, G., Bollani, S., Bianchi Porro, G. (1996). Ultrasonographic detection of intestinal complications in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 41(8), 1643-1648.

Maconi, G., Parente, F., Bollani, S., Cesana, B., Bianchi Porro, G. (1996). Abdominal ultrasound in the assessment of extent and activity of Crohn's disease: clinical significance and implication of bowel wall thickening. *Am J Gastroenterol*, 91(8), 1604-1609.

Maconi, G., Sampietro, G. M., Parente, F., Pompili, G., Russo, A., Cristaldi, M., Arborio, G., Ardizzone, S., Maticena, G., Taschieri, A. M., Porro, G. B. (2003). Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. *Am J Gastroenterol*, 98(7), 1545-1555.

Magarotto, A., Orlando, S., Coletta, M., Conte, D., Fraquelli, M., Caprioli, F. (2016). Evolving roles of cross-sectional imaging in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*, 48(9), 975-983. Retrieved from <http://doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.017>

Martinez, M. J., Ripolles, T., Paredes, J. M., Blanc, E., Marti-Bonmati, L. (2009). Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging*, 34(2), 141-148. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s00261-008-9365-y>

Martini, G. A. (1977). *Enteritis regionalis Crohn*. In R. Gross, P. Schölmerich Eds., *Lehrbuch der Inneren Medizin*, Vol. 5., pp. 531-532. Stuttgart: F. K. Schattauer Verlag.

Mayer, D., Reinshagen, M., Mason, R. A., Muche, R., von Tirpitz, C., Eckelt, D., Adler, G., Beckh, K., Kratzer, W. (2000). Sonographic measurement of thickened bowel wall segments as a quantitative parameter for activity in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol*, 38(4), 295-300. Retrieved from <http://doi.org/10.1055/s-2000-14875>

Michail, S., Bultron, G., Depaolo, R. W. (2013). Genetic variants associated with Crohn's disease. *Appl Clin Genet*, 6, 25-32. Retrieved from <http://doi.org/10.2147/tacg.s33966>

Migaleddu, V., Scanu, A. M., Quaia, E., Rocca, P. C., Dore, M. P., Scanu, D., Azzali, L., Virgilio, G. (2009). Contrast-Enhanced Ultrasonographic Evaluation of Inflammatory Activity in Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 137(1), 43-52.

Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H. W., Kaplan, G. G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46-54.e42; quiz e30. Retrieved from <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>

Moreno, N., Ripolles, T., Paredes, J. M., Ortiz, I., Martinez, M. J., Lopez, A., Fructoso, D., Moreno-Osset, E. (2014). Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies. *J Crohns Colitis*, 8(9), 1079-1087. Retrieved from <http://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.02.008>

Mosli, M. H., Zou, G., Garg, S. K., Feagan, S. G., MacDonald, J. K., Chande, N., Sandbor, W.J., Feagan, B. G. (2015). C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and

Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 110(6), 802-819; quiz 820. Retrieved from <http://doi.org/10.1038/ajg.2015.120>

Neye, H., Voderholzer, W., Rickes, S., Weber, J., Wermke, W., Lochs, H. (2004). Evaluation of criteria for the activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. *Dig Dis*, 22(1), 67-72. Retrieved from <http://doi.org/10.1159/000078737>

Ng, S. C., Bernstein, C. N., Vatn, M. H., Lakatos, P. L., Loftus, E. V., Tysk, C., O'Morain, C., Moum, B., Colombel, J.-F., Crohn's Disease, N. H. T. F. o. t. I. O. o. I. B. (2013). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, 62(4), 630-649. Retrieved from <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303661>

Novak, K. L., Wilson, S. R. (2012). Sonography for surveillance of patients with Crohn disease. *J Ultrasound Med*, 31(8), 1147-1152.

Odze, R. (2000). Diagnostic Problems and Advances in Inflammatory Bowel Disease. *Mod Pathol*, 16(4), 347-358.

Panes, J., Bouzas, R., Chaparro, M., Garcia-Sanchez, V., Gisbert, J. P., Martinez de Guereñu, B., Mendoza, J. L., Paredes, J. M., Quiroga, S., Ripolles, T., Rimola, J. (2011). Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 34(2), 125-145. Retrieved from <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x>

Parente, F., Greco, S., Molteni, M., Anderloni, A., Sampietro, G. M., Danelli, P. G., Bianco, R., Gallus, S., Bianchi Porro, G. (2004). Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut*, 53(11), 1652-1657. Retrieved from <http://doi.org/10.1136/gut.2004.041038>

Parente, F., Greco, S., Molteni, M., Cucino, C., Maconi, G., Sampietro, G. M., Danelli, P.G., Cristaldi, M., Bianco, R., Gallus, S., Bianchi Porro, G. (2003). Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 18(10), 1009-1016. Retrieved from <http://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01796.x>

Parente, F., Maconi, G., Bollani, S., Anderloni, A., Sampietro, G., Cristaldi, M., Franceschelli, N., Bianco, R., Taschieri, A. M., Bianchi Porro, G. (2002). Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus x ray and intraoperative findings. *Gut*, 50(4), 490-495.

Parente, F., Sampietro, G. M., Molteni, M., Greco, S., Anderloni, A., Sposito, C., Danelli, P. G., Taschieri, A. M., Gallus, S., Bianchi Porro, G. (2004). Behaviour of the bowel wall during the first year after surgery is a strong predictor of symptomatic recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*, 20(9), 959-968. Retrieved from <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02245.x>

Pastorelli, L., De Salvo, C., Mercado, J. R., Vecchi, M., Pizarro, T. T. (2013). Central Role of the Gut Epithelial Barrier in the Pathogenesis of Chronic Intestinal Inflammation: Lessons Learned from Animal Models and Human Genetics. *Front Immunol*, 4, 280. Retrieved from <http://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00280>

Peyrin-Biroulet, L., Gonzalez, F., Dubuquoy, L., Rousseaux, C., Dubuquoy, C., Decourcelle, C., Saudemont, A., Tachon, M., Beclin, E., Odou, M. F., Neut, C., Colombel, J. F., Desreumaux, P. (2012). Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease. *Gut*, 61(1), 78-85. Retrieved from <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300370>

Poullis, A. P., Zar, S., Sundaram, K. K., Moodie, S. J., Risley, P., Theodossi, A., Mendall, M. A. (2002). A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 14(4), 409-412.

Pradel, J. A., David, X. R., Taourel, P., Djafari, M., Veyrac, M., Bruel, J. M. (1997). Sonographic assessment of the normal and abnormal bowel wall in nondiverticular ileitis and colitis. *Abdom Imaging*, 22(2), 167-172.

Prager, M., Büning, C. (2013). Klinik, CRP, Calprotectin, MRT oder Endoskopie? Strategien zur sinnvollen Therapieüberwachung bei CED. *Der Gastroenterologe*, 2013(3), 187-196.

Preiß, J. C., Bokemeyer, B., Buhr, H. J., Dignass, A., Häuser, W., Hartmann, F., Herrlinger, K., Kaltz, B., Kienle, P., Kruis, W., Kucharzik, T., Langhorst, J., Schreiber, S., Siegmund, B., Stallmach, A., Stange, E.F., Stein, J., Hoffmann, J. C. (2014). Aktualisierte S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des M. Crohn". 1-121. Retrieved from AWMF online website: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-004.html>, Stand 28.11.2016

Puylaert, C. A., Tielbeek, J. A., Bipat, S., & Stoker, J. (2015). Grading of Crohn's disease activity using CT, MRI, US and scintigraphy: a meta-analysis. *Eur Radiol*, 25(11), 3295-3313. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s00330-015-3737-9>

Qi, F., Jun, S., Qi, Q. Y., Chen, P. J., Chuan, G. X., Jiong, Z., Rong, X. J. (2015). Utility of the diffusion-weighted imaging for activity evaluation in Crohn's disease patients underwent magnetic resonance enterography. *BMC Gastroenterol*, 15, 12. Retrieved from <http://doi.org/10.1186/s12876-015-0235-0>

Quaia, E. (2013). Contrast-enhanced ultrasound of the small bowel in Crohn's disease. *Abdominal Imaging*, 38(5), 1005-1013. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s00261-013-0014-8>

Reinshagen, M. (2008). Klinik des Morbus Crohn. In J. C. Hoffmann, A. J. Kroesen & B. Klump (Eds.), *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen* (2 ed., pp. 58-70). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Ripolles, T., Martinez-Perez, M. J., Blanc, E., Delgado, F., Vizuete, J., Paredes, J. M., Vilar, J. (2011). Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Crohn's disease: technique, image interpretation and clinical applications. *Insights Imaging*, 2(6), 639-652. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s13244-011-0124-1>

Ripolles, T., Martinez, M. J., Paredes, J. M., Blanc, E., Flors, L., Delgado, F. (2009). Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy. *Radiology*, 253(1), 241-248. Retrieved from <http://doi.org/10.1148/radiol.2531082269>

Ripolles, T., Rausell, N., Paredes, J. M., Grau, E., Martinez, M. J., Vizuete, J. (2013). Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for characterisation of intestinal inflammation in Crohn's disease: a comparison with surgical histopathology analysis. *J Crohns Colitis*, 7(2), 120-128. Retrieved from <http://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.03.002>

Rogler, G. (2008). *Klassifikationen, Indizes und Aktivitätsbeurteilung*, In J. C. Hoffmann, A. J. Kroesen & B. Klump (Eds.), *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen* (2 ed.pp. 129-134). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Saboury, B., Salavati, A., Brothers, A., Basu, S., Kwee, T. C., Lam, M. G., Hustinx, R., Louis, E., Torigian, D., Alavi, A. (2014). FDG PET/CT in Crohn's disease: correlation of quantitative FDG PET/CT parameters with clinical and endoscopic surrogate markers of disease activity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41(4), 605-614. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s00259-013-2625-2>

Saibeni, S., Rondonotti, E., Iozzelli, A., Spina, L., Tontini, G. E., Cavallaro, F., Ciscato, C., de Franchis, R., Sardanelli, F., Vecchi, M. (2007). Imaging of the small bowel in Crohn's disease: a review of old and new techniques. *World J Gastroenterol*, 13(24), 3279-3287.

Sasaki, T., Kunisaki, R., Kinoshita, H., Kimura, H., Kodera, T., Nozawa, A., Hanzawa, A., Shibata, N., Yonezawa, H., Miyajima, E., Morita, S., Fujii, S., Numata, K., Tanaka, K., Tanaka, M., Maeda, S. (2014). Doppler ultrasound findings correlate with tissue vascularity and inflammation in surgical pathology specimens from patients with small intestinal Crohn's disease. *BMC Res Notes*, 7, 363. Retrieved from <http://doi.org/10.1186/1756-0500-7-363>

Schoepfer, A. M., Beglinger, C., Straumann, A., Trummler, M., Vavricka, S. R., Bruegger, L. E., Seibold, F. (2009). Fecal Calprotectin Correlates More Closely With the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) than CRP, Blood Leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*, 105(1), 162-169.

Seitz, K., Von Boyen, G. (2012). *Sonografische Diagnostik* (F. F. e.V. 24 ed., p. 84). Freiburg: Falk Foundation e.V.

Serafin, Z., Bialecki, M., Bialecka, A., Sconfienza, L. M., Klopocka, M. (2016). Contrast-enhanced Ultrasound for Detection of Crohn's Disease Activity: Systematic

- Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*, 10(3), 354-362. Retrieved from <http://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv196>
- Siegmund, B., Zeitz, M. (2012). Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. In M. Dietel, N. Suttrop, M. Zeitz (Eds.), *Harrisons Innere Medizin* (18 ed., Vol. 3, pp. 2674-2694). Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
- Smith, M. S., Wakefield, A. J. (1994). Crohn's disease: ancient and modern. *Postgrad Med J*, 70(821), 149-153.
- Socaciu, M., Ciobanu, L., Diaconu, B., Hagi, C., Seicean, A., Badea, R. (2015). Non-Invasive Assessment of Inflammation and Treatment Response in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis using Contrast-Enhanced Ultrasonography Quantification. *J Gastrointest Liver Dis*, 24(4), 457-465. Retrieved from <http://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.244.chr>
- Solem, C. A., Loftus, E. V., Jr., Tremaine, W. J., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., Sandborn, W. J. (2005). Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 11(8), 707-712.
- Spalinger, J., Patriquin, H., Miron, M.-C., Marx, G., Herzog, D., Dubois, J., Dubinsky, M., Seidman, E. G. (2000). Doppler US in Patients with Crohn Disease: Vessel Density in the Diseased Bowel Reflects Disease Activity. *Radiology*, 217(3), 787-791.
- Stein, J. (2011). *Labordiagnostik* (F. F. e.V. Ed. 21 ed., p.116). Freiburg: Falk Foundation e.V.
- Strobel, D., Goertz, R. S., Bernatik, T. (2011). Diagnostics in inflammatory bowel disease: ultrasound. *World J Gastroenterol*, 17(27), 3192-3197. Retrieved from <http://doi.org/10.3748/wjg.v17.i27.3192>
- Tibble, J. A., Sigthorsson, G., Bridger, S., Fagerhol, M. K., Bjarnason, I. (2000). Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 119(1), 15-22.
- Trimborn, C. P. (2008). Sonografie. In J. C. Hoffmann, A. J. Kroesen & B. Klump (Eds.), *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen* (2 ed., pp. 165-178). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Tursi, A., Elisei, W., Picchio, M., Giorgetti, G., Brandimarte, G. (2015). Accuracy of Rapid Fecal Calprotectin Test in Monitoring Inflammatory Bowel Diseases Under Treatment with TNFalpha Antagonists. *Dig Dis Sci*, 60(5), 1406-1413. Retrieved from <http://doi.org/10.1007/s10620-014-3459-x>
- Ventham, N. T., Kennedy, N. A., Nimmo, E. R., Satsangi, J. (2013). Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology*, 145(2), 293-308. Retrieved from <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.050>

Vermeire, S., Van Assche, G., Rutgeerts, P. (2006). Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*, 55(3), 426-431. Retrieved from <http://doi.org/10.1136/gut.2005.069476>

Vilela, E. G., Torres, H. O., Martins, F. P., Ferrari Mde, L., Andrade, M. M., Cunha, A. S. (2012). Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*, 18(9), 872-881. Retrieved from <http://doi.org/10.3748/wjg.v18.i9.872>

Von Roon, A. C., Karamountzos, L., Purkayastha, S., Reese, G. E., Darzi, A. W., Teare, J. P., Paraskeva, P., Tekkis, P. P. (2007). Diagnostic Precision of Fecal Calprotectin for Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Malignancy. *Am J Gastroenterol*, 102(4), 803-813.

Wehkamp, J., Gotz, M., Herrlinger, K., Steurer, W., Stange, E. F. (2016). Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*, 113(5), 72-82. Retrieved from <http://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0072>

Weiss, H. (2012). Geschichte und Entwicklung der Ultraschalldiagnostik. In C. F. Dietrich (Ed.), *Ultraschall-Kurs, Organbezogene Darstellung von Grund-, Aufbau-, und Abschlusskurs* (6 ed., pp. 1-5). Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH.

Wesbey, G. E., Brasch, R. C., Goldberg, H. I., Engelstad, B. L., Moss, A. A. (1985). Dilute oral iron solutions as gastrointestinal contrast agents for magnetic resonance imaging; initial clinical experience. *Magn Reson Imaging*, 3(1), 57-64.

Wright, E. K., Kamm, M. A., De Cruz, P., Hamilton, A. L., Ritchie, K. J., Krejany, E. O., Leach, S., Gorelik, A., Liew, D., Prideaux, L., Lawrance, I. C., Andrews, J. M., Bampton, P. A., Jakobovits, S. L., Florin, T. H., Gibson, P. R., Debinski, H., Macrae, F. A., Samuel, D., Kronborg, I., Radford-Smith, G., Selby, W., Johnston, M. J., Woods, R., Elliott, P. R., Bell, S. J., Brown, S. J., Connell, W. R., Day, A. S. Desmond, P. V. Geary, R. B. (2015). Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*, 148(5), 938-947.e931. Retrieved from <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.026>

Yang, X., Yu, L., Yu, W., Tang, M., He, C., Li, Z., Liu, Z. (2014). Intestinal wall thickness detected by multidetector spiral computed tomography enterography predicts the disease severity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 49(7), 807-813. Retrieved from <http://doi.org/10.3109/00365521.2014.907336>

Zhu, J., Zhang, F., Luan, Y., Cao, P., Liu, F., He, W., Wang, D. (2016). Can Dynamic Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI) and Diffusion-Weighted MRI (DW-MRI) Evaluate Inflammation Disease: A Preliminary Study of Crohn's Disease. *Medicine (Baltimore)*, 95(14), e3239. Retrieved from <http://doi.org/10.1097/md.0000000000003239>

## 7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Akute Ileitis neoterminalis. Im Querschnitt zeigt sich eine wandverdickte Darmwand (9,7 mm), sowie eine vorliegende Hyperperfusion.....	22
<b>Abbildung 2:</b> Akute Ileitis neoterminalis. Im Längsschnitt zeigt sich eine Wandverdickung über eine Strecke von 12,48 cm. ....	23
<b>Abbildung 3:</b> Geschlechterverteilung der ausgewerteten Patienten (n= 150) mit einem <i>Morbus Crohn</i> .....	34
<b>Abbildung 4:</b> Alter der Patienten (n= 150) mit einem <i>Morbus Crohn</i> bei Erstdiagnose .....	34
<b>Abbildung 5:</b> Initiale Therapie bei Patienten (n=150) mit einem <i>Morbus Crohn</i> .....	35
<b>Abbildung 6:</b> Muster des endoskopisch nachgewiesenen Darmwandbefalls bei Patienten (n=150) mit einem <i>Morbus Crohn</i> .....	36
<b>Abbildung 7:</b> Krankheitsverläufe bei Patienten mit einem <i>Morbus Crohn</i> (n=150)..	37
<b>Abbildung 8:</b> Korrelation zwischen dem Mittelwert plus/minus eine Standardabweichung des Calprotectins ( $\mu\text{g/g}$ ) im Stuhl und der sonografisch gemessenen Darmwanddicke (mm) bei Ultraschallmessungen (n= 175) bei 72 Patienten mit einem <i>Morbus Crohn</i> . ....	39
<b>Abbildung 9:</b> Zusammenhang zwischen dem Mittelwert plus/minus eine Standardabweichung von Calprotectin ( $\mu\text{g/g}$ ) im Stuhl und der sonografisch dargestellten Hyperperfusion bei Ultraschallmessungen (n= 141) bei 86 Patienten mit <i>Morbus Crohn</i> . Kategorie 0 bedeutet keine vorliegende Hyperperfusion, Kategorie 1 beinhaltet eine vorliegende Hyperperfusion.....	41
<b>Abbildung 10:</b> Korrelation zwischen dem Mittelwert plus/minus eine Standardabweichung von Calprotectin ( $\mu\text{g/g}$ ) im Stuhl und der sonografisch	

ermittelten Länge des befallenen Darms (Kategorie 0/1/2/3) bei  
 Ultraschallmessungen (n= 53) bei 39 Patienten mit *Morbus Crohn*.  
 Die Kategorien der Länge der entzündeten Darmabschnitte sind wie folgt definiert:  
 Kategorie 0 (1- 5 cm); Kategorie 1 (5- 10 cm); Kategorie 2 (10- 15 cm); Kategorie 3  
 (> 15 cm). ..... 42

**Abbildung 11:** Zusammenhang zwischen dem Mittelwert plus/minus eine  
 Standardabweichung von Calprotectin ( $\mu\text{g/g}$ ) im Stuhl und den sonografisch  
 gesehenen intraabdominellen Lymphknoten (Kategorie 1/2) bei  
 Ultraschallmessungen (n= 101) bei 69 Patienten mit *Morbus Crohn*.  
 Die beiden Gruppen für die Lymphknoten sind wie folgt festgelegt: Kategorie 1 (nicht  
 vergrößert; bis 9 mm); Kategorie 2 (vergrößert; > 10 mm). ..... 43

**Abbildung 12:** Korrelation zwischen dem Mittelwert plus/minus eine  
 Standardabweichung von Calprotectin ( $\mu\text{g/g}$ ) im Stuhl und der sonografisch  
 ermittelten Menge an Aszites (Kategorie 0/1/2/3) bei Ultraschallmessungen (n=176)  
 bei 84 Patienten mit *Morbus Crohn*.  
 Die einzelnen Kategorien sind wie folgt definiert: Kategorie 0 (kein Aszites);  
 Kategorie 1 (wenig Aszites); Kategorie 2 (mäßig Aszites); Kategorie 3 (viel Aszites).  
 ..... 44

**Abbildung 13:** Zusammenhang zwischen dem Mittelwert von Calprotectin ( $\mu\text{g/g}$ ) im  
 Stuhl und dem Vorhandensein Aszites (Kategorie 0/1) bei Ultraschallmessungen (n=  
 176) bei 84 Patienten mit *Morbus Crohn*.  
 Kategorie 0 bedeutet kein vorliegender Aszites, Kategorie 1 steht für vorliegenden  
 Aszites. .... 45

**Abbildung 14:** Korrelation des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung  
 des CRPs (mg/l) im Serum mit der sonografisch ermittelten Darmwanddicke (mm) bei  
 Ultraschallmessungen (n= 308) bei 106 Patienten mit *Morbus Crohn*..... 46

**Abbildung 15:** Zusammenhang des Mittelwertes des CRPs (mg/l) im Serum und der  
 sonografisch ermittelten Hyperperfusion (0/1) bei Ultraschallmessungen (n= 242) bei  
 119 Patienten mit *Morbus Crohn*. Kategorie 0 bedeutet keine Hyperperfusion,  
 Kategorie 1 steht für eine vorliegende Hyperperfusion. .... 47

**Abbildung 16:** Korrelation des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung des CRPs (mg/l) im Serum und der Befallslänge des entzündeten Darms (Kategorie 0/1/2/3) bei Ultraschallmessungen (n= 127) bei 69 Patienten mit *Morbus Crohn*. Die Kategorien sind wie folgt definiert: Kategorie 0 (1- 5 cm); Kategorie 1 (5- 10 cm); Kategorie 2 (10- 15 cm); Kategorie 3 (> 15 cm)..... 48

**Abbildung 17:** Zusammenhang des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung des CRPs (mg/l) im Serum und dem sonografischen Nachweis von Lymphknoten (Kategorie 1/2) bei Ultraschallmessungen (n= 141) bei 89 Patienten mit *Morbus Crohn*. Die beiden Gruppen für die Lymphknoten sind wie folgt festgelegt: Kategorie 1 (nicht vergrößert; bis 9 mm); Kategorie 2 (vergrößert; > 10 mm). ..... 49

**Abbildung 18:** Korrelation des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung des CRPs (mg/l) im Serum und der sonografisch gesehenen Aszitesmenge (Kategorie 0/1/2/3) bei Ultraschalluntersuchungen (n=322) bei 118 Patienten mit *Morbus Crohn*. Die einzelnen Kategorien sind wie folgt definiert: Kategorie 0 (kein Aszites); Kategorie 1 (wenig Aszites); Kategorie 2 (mäßig Aszites); Kategorie 3 (viel Aszites). ..... 50

**Abbildung 19:** Zusammenhang des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung des CRPs (mg/l) im Serum und dem Vorhandensein von Aszites bei Ultraschallmessungen (n= 322) bei 118 Patienten mit *Morbus Crohn*. Kategorie 0 bedeutet kein Aszitesnachweis und Kategorie 1 steht für das Vorhandensein von Aszites. .... 51

**Abbildung 20:** Zusammenhang des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung der sonografisch ermittelten Darmwanddicke mit einem endoskopisch bestimmten Ödem und/ oder einem Erythem bei Ultraschallmessungen (n= 52) bei 31 Patienten mit *Morbus Crohn*. Kategorie 0 bedeutet kein endoskopisch gesehenes Ödem oder Erythem, Kategorie 1 steht für das Vorhandensein eines Ödems oder Erythems..... 52

**Abbildung 21:** Zusammenhang des Vorhandenseins einer sonografisch ermittelten Darmwandverdickung (n= 57) mit dem Vorhandenseins eines endoskopisch

bestimmten Ödems und/ oder einem Erythems (n=57) bei 47 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Kategorie 0 beinhaltet die Fälle ohne Darmwandverdickung, Kategorie 1 steht für die Fälle mit Darmwandverdickung. .... 54

**Abbildung 22:** Zusammenhang der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion (n=28) mit einem endoskopisch gesehenem Ödem und/ oder einem Erythem (n=28) bei 24 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Kategorie 0 bedeutet keine vorliegende Darmwandhyperperfusion, Kategorie 1 beinhaltet die Fälle mit vorliegender Hyperperfusion des Darms..... 55

**Abbildung 23:** Korrelation des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung der sonografisch ermittelten Darmwanddicke (mm) und dem histologischen Aktivitätsscore nach Drews und Barth (Punkte) bei Ultraschallmessungen (n= 53) bei 32 Patienten mit *Morbus Crohn*..... 57

**Abbildung 24:** Zusammenhang des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung des histologischen Aktivitätsscore nach Drews und Barth (Punkte) und dem Vorhandensein einer sonografisch ermittelten Darmwandhyperperfusion bei Ultraschallmessungen (n=32) bei 26 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Kategorie 0 bedeutet keine vorliegende Darmwandhyperperfusion, Kategorie 1 beinhaltet die Fälle mit vorliegender Hyperperfusion des Darms..... 58

**Abbildung 25:** Korrelation des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung der sonografisch ermittelten Darmwanddicke (mm) und der anamnestisch bestimmten Stuhlfrequenz (n/d) bei Ultraschallmessungen (n= 166) bei 98 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Die Kommawerte der Stuhlfrequenz kommen dadurch zu Stande, dass Mittelwerte der von den Patienten angegebenen Stuhlfrequenzen berechnet wurden. .... 59

**Abbildung 26:** Zusammenhang des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung der Stuhlfrequenz (n/d) mit der sonografisch ermittelten Darmhyperperfusion bei Ultraschalluntersuchungen (n= 113) bei 78 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Kategorie 0 bedeutet keine vorliegende Darmwandhyperperfusion, Kategorie 1 beinhaltet die Fälle mit vorliegender Hyperperfusion des Darms..... 60

**Abbildung 27:** Korrelation des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung der sonografisch ermittelten Darmwanddicke (mm) und den anamnestisch bestimmten Schmerzen (Kategorie 0/1/2/3) bei Ultraschallmessungen (n= 246) bei 116 Patienten mit *Morbus Crohn*.

Die einzelnen Kategorien sind wie folgt definiert: Kategorie 0 (keine Schmerzen); Kategorie 1 (schwache Schmerzen); Kategorie 2 (mäßige Schmerzen); Kategorie 3 (starke Schmerzen). ..... 61

**Abbildung 28:** Zusammenhang des Mittelwertes plus/minus eine Standardabweichung der anamnestisch bestimmten Schmerzen (Kategorie 0/1/2/3) mit dem sonografisch ermittelten Vorhandensein einer Darmhyperperfusion bei Ultraschallmessungen (n= 167) bei 100 Patienten mit *Morbus Crohn*

Kategorie 0 bedeutet keine vorliegende Darmwandhyperperfusion, Kategorie 1 beinhaltet die Fälle mit vorliegender Hyperperfusion des Darms.

Die Kategorien für die Stärke der Schmerzen sind wie folgt eingeteilt: Kategorie 0 (keine Schmerzen); Kategorie 1 (schwache Schmerzen); Kategorie 2 (mäßige Schmerzen); Kategorie 3 (starke Schmerzen)..... 62

## 7.2. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Stammdaten <i>Morbus Crohn</i> .....	21
<b>Tabelle 2:</b> Datenerhebung Sonografie .....	22
<b>Tabelle 3:</b> Datenerhebung Computertomografie und Magnetresonanztomografie ..	24
<b>Tabelle 4:</b> Datenerhebung Endoskopie.....	24
<b>Tabelle 5:</b> Datenerhebung Histologie.....	25
<b>Tabelle 6:</b> Datenerhebung Blutwerte .....	25
<b>Tabelle 7:</b> Datenerhebung aus Patientenanamnese und -befund.....	26
<b>Tabelle 8:</b> Analyse der Daten.....	28
<b>Tabelle 9:</b> Aktivitätsscore nach Drews und Barth (inhaltlich übernommen aus: (Drews et al., 2009).....	32
<b>Tabelle 10:</b> Chirurgische Eingriffe (n= 124) bei Patienten (n= 81) mit <i>Morbus Crohn</i> .....	38
<b>Tabelle 11:</b> Häufigkeit der sonografisch ermittelten Wandverdickungen bei Ultraschallmessungen (n= 175) bei 72 Patienten mit einem <i>Morbus Crohn</i> .....	40
<b>Tabelle 12:</b> Vierfeldertafel Darmwandverdickung/ Ödem bzw. Erythem .....	53
<b>Tabelle 13:</b> Vierfeldertafel Stenose Sonografie/ Stenose Endoskopie .....	56
<b>Tabelle 14:</b> Korrelation zwischen der sonografisch ermittelten Darmwanddicke und dem CRP .....	74
<b>Tabelle 15:</b> Zusammenhang zwischen der sonografisch ermittelten Darmwanddicke und endoskopischen Befunden .....	77
<b>Tabelle 16:</b> Modifizierte histologische Klassifikation nach Drews und Barth .....	80
<b>Tabelle 17:</b> Crohn's disease activity index (CDAI) nach Best (Hahn, 2010) .....	84

<b>Tabelle 1:</b> Stammdaten <i>Morbus Crohn</i> .....	21
<b>Tabelle 2:</b> Datenerhebung Sonografie .....	22
<b>Tabelle 3:</b> Datenerhebung Computertomografie und Magnetresonanztomografie ..	24
<b>Tabelle 4:</b> Datenerhebung Endoskopie.....	24
<b>Tabelle 5:</b> Datenerhebung Histologie.....	25
<b>Tabelle 6:</b> Datenerhebung Blutwerte .....	25
<b>Tabelle 7:</b> Datenerhebung aus Patientenanamnese und -befund.....	26
<b>Tabelle 8:</b> Analyse der Daten.....	28
<b>Tabelle 9:</b> Aktivitätsscore nach Drews und Barth (inhaltlich übernommen aus: (Drews et al., 2009).....	32
<b>Tabelle 10:</b> Chirurgische Eingriffe (n= 124) bei Patienten (n= 81) mit <i>Morbus Crohn</i> .....	38
<b>Tabelle 11:</b> Häufigkeit der sonografisch ermittelten Wandverdickungen bei Ultraschallmessungen (n= 175) bei 72 Patienten mit einem <i>Morbus Crohn</i> .....	40
<b>Tabelle 12:</b> Vierfeldertafel Darmwandverdickung/ Ödem bzw. Erythem .....	53
<b>Tabelle 13:</b> Vierfeldertafel Stenose Sonografie/ Stenose Endoskopie .....	56
<b>Tabelle 14:</b> Korrelation zwischen der sonografisch ermittelten Darmwanddicke und dem CRP .....	74
<b>Tabelle 15:</b> Zusammenhang zwischen der sonografisch ermittelten Darmwanddicke und endoskopischen Befunden .....	77
<b>Tabelle 16:</b> Modifizierte histologische Klassifikation nach Drews und Barth .....	80
<b>Tabelle 17:</b> Crohn's disease activity index (CDAI) nach Best (Hahn, 2010) .....	84

## **8. Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. med. C. Lersch von der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikums rechts der Isar, München, bedanken, der mir das Thema meiner Dissertation zur Verfügung stellte und immer hilfreich bei Fragen und Unklarheiten zur Seite stand. Seine klinische Erfahrung und sein Wissen ermöglichten diese Arbeit.

Ebenfalls geht ein großes Dankeschön an Herrn Dr. med. M. Treiber, der mir mit wichtigen Ratschlägen weiterhalf und stets motivierend und jeder Zeit für mich erreichbar war.

Vielen Dank an Herrn Heigl vom Rechenzentrum des Klinikums rechts der Isar, der bei der Erstsuche der Patienten im SAP half.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Hapfelmeier und Herrn Klein für die statistische Beratung.