

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Grundlagen, Neues zur Diagnostik und Therapie

Birgit Terjung, Bonn

Der Begriff chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) bezeichnet in Schüben verlaufende chronische Darmentzündungen, hierzu zählen der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa. Sie unterscheiden sich in ihrem Verteilungsmuster der Darmentzündung im Kolon sowie in ihrem endoskopischen und histologischen Bild. In einigen Fällen ist eine exakte Zuordnung zu einer der beiden Erkrankungen nicht oder nur im weiteren Krankheitsverlauf möglich, sodass von einer Colitis indeterminata gesprochen wird.

Krankheitsdefinition

Der **Morbus Crohn** wurde erstmals 1932 von CROHN, GINZBURG und OPPENHEIM als Enteritis regionalis oder Ileitis terminalis (Befall des letzten Anteils des Dünndarmes) beschrieben. Er ist gekennzeichnet durch eine chronische, die gesamte Darmwand erfassende Entzündung, die aufgrund der wandüberschreitenden (transmuralen) entzündlichen Veränderungen zu Verklebungen von Darmschlingen, zu Abszessen oder Fisteln führen kann. Bevorzugt erkrankt sind das **terminale Ileum**, wie sich auch in der Namensgebung „Ileitis terminalis“ widerspiegelt, sowie das Rektum und das **Colon sigmoideum**. Beim Morbus Crohn zeigt sich typischerweise ein segmentaler diskontinuierlicher Schleimhautbefall (so genannte *skip lesions*, d. h. nur ein Befall einzelner, nicht zu-

sammenhängender Darmabschnitte), der im gesamten Gastrointestinaltrakt von der Mundhöhle bis zum After auftreten kann.

Im Gegensatz dazu breitet sich die **Colitis ulcerosa** in der Regel nur im Colon vom After Richtung **Ileocaecalklappe** aus, wobei die Erkrankung häufig jahrelang oder dauerhaft auf den linken Kolenteil (**Colon descendens**, Colon sigmoideum) als „Linksseiten-Kolitis“ begrenzt bleibt. In seltenen Fällen kommt es zu einer „Backwash-Ileitis“ – einem Befall eines Teils des terminalen Ileums. Im Gegensatz zum Morbus Crohn weist die Colitis ulcerosa typischerweise ein kontinuierliches Befallsmuster mit einer überwiegend mukosalen Entzündung auf, d. h. einer auf die Schleimhaut begrenzten Entzündung. Entsprechend finden sich Fisteln oder Abszesse so gut wie nie bei der Colitis ulcerosa.

Epidemiologie

Beide Erkrankungen treten deutschlandweit in etwa gleich häufig auf, die Inzidenz liegt bei etwa 4 bis 5 pro 100 000 Einwohnern pro Jahr, die Prävalenz bei 50 bis 100 pro 100 000 Einwohner. Interessanterweise findet sich ein deutliches Nord-Süd-Gefälle – mit weniger Erkrankungen im Süden – weltweit. Die Erstmanifestation der CED liegt typischerweise zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr, ein zweiter Altersgipfel zeigt sich zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr [1].

Verlaufsformen

Als chronische Erkrankungen können die CED sehr unterschiedliche Verlaufsformen aufweisen. Etwa die

Hälfte der Patienten erkrankt einmalig und ist im weiteren Verlauf beschwerdefrei. Die andere Hälfte der CED-Patienten weist kontinuierlich Symptome ohne beschwerdefreie Intervalle auf oder zeigt rezidivierende Krankheitsschübe, unterbrochen von beschwerdefreien Intervallen. Nur bei einem sehr kleinen Anteil der Patienten (etwa 3 %) nimmt die Krankheitsaktivität im Verlauf kontinuierlich zu [2, 3].

Ätiopathogenese

Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist die Ätiologie (die Ursachen), der CED noch weitgehend ungeklärt. Man nimmt eine multifaktorielle Verursachung an, wobei genetische Faktoren, Umwelteinflüsse, die angeborene Immunitätslage sowie psychische und diätetische Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen.

Ätiologie

Aus Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen, insbesondere aus Familien- und Zwillingsstudien, konnte eine *genetische Komponente* der CED gesichert werden. So besteht eine familiäre Häufung mit erhöhtem Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten Grades von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, bei eineiigen Zwillingen erkrankt der zweite Zwillingspartner in 50 bis 60 % der Fälle, bei zweieiigen Zwillingen hingegen in 4 bis 5 % der Fälle. Auch gibt es ethnische Unterschiede in der Prävalenz der Erkrankung mit einer Häufung in der jüdischen Bevölkerung [4].

Durch Einsatz molekulargenetischer Methoden konnten verschiedene

Kandidaten-Gene identifiziert werden, die die Krankheitsentstehung mit unterstützen, aber alleine die Krankheit nicht auslösen können (so genannte „Suszeptibilitätsgene“). So wurden bei Erkrankten mit Morbus Crohn Varianten des CARD15-Gens (NOD2-Gens) gefunden, die durch eine verminderte Defensinexpression im terminalen Ileum zu Defekten in der Bakterienerkennung führen [5]. Defensine sind Bestandteil einer antibakteriell wirksamen Schleimschicht auf der dem Darmlumen zugewandten Seite der Darmschleimhautzellen. Das homozygote Vorkommen des NOD2-(CARD15-) Gens ist mit einem bis zu 17-fach erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert [6, 7]. Allerdings entwickeln trotzdem die wenigsten Individuen mit einer homozygoten Mutation eine definitive Erkrankung, denn der Morbus Crohn stellt keine monogenetische Erkrankung dar, wie dies vom „Mendel-Vererbungsmodus“ als Grundlage für rezessiv und dominant vererbte Erkrankungen bekannt ist.

Auch für die Colitis ulcerosa sind genetische Suszeptibilitätsgene gefunden worden, ohne dass bislang aber ein einzelner spezifischer Gendefekt identifiziert werden konnte.

Das genetisch prädisponierte Risiko, an CED zu erkranken, wird demzufolge wesentlich durch äußere, individuell variierende Faktoren wie Umwelt und Lebensstil mit beeinflusst.

Hierbei ist das *Rauchen* sicher der am besten untersuchte Risikofaktor für den Morbus Crohn. In Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass rauchende Patienten mit einem Morbus Crohn nicht nur häufiger akute Schübe erleiden, sondern auch die Anzahl chirurgischer Interventionen sowie der Bedarf an Steroiden und Immunsuppressiva bei diesen Patienten erhöht ist [8]. Paradoxerweise weist der Nikotingenuss bei der Colitis ulcerosa einen gewissen protektiven Effekt auf. Dabei entsprechen Nikotinpflaster in ihrer Wirkung nicht dem Nikotin in der Zigarette.

Passives Rauchen scheint den gleichen Effekt auf beide Erkrankungen zu haben wie aktives Rauchen.

Auch ein *hoher häuslicher Hygienestandard* scheint mit dem Auftreten eines Morbus Crohn positiv assoziiert zu sein, umgekehrt sollen schlechtere hygienische Verhältnisse, wie z. B. in Entwicklungsländern gehäuft zu finden, vor chronisch entzündlichen Darmerkrankungen tendenziell eher schützen. Man nimmt an, dass „übertriebene“ Hygienestandards, insbesondere in der frühen Kindheit, möglicherweise zu einer fehlenden Stimulation des angeborenen Immunsystems und/oder zu einer übermäßigen immunologischen Reaktion auf harmlose Magen-Darm-Infekte führen [9]. Diese Beobachtung wird letztlich auch dadurch gestützt, dass Therapiestudien mit Eiern des Schweinepeitschenwurmes (*Trichuris suis*) einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Behandlung leichter bis mäßig ausgeprägter Krankheitsschübe der CED bewirken konnten. Unter dieser Therapie kommt es zu einer Stimulation der angeborenen TH2-Immunantwort, die bei den CED unterdrückt ist [10].

Der Einfluss *psychischer Faktoren* (Stress, seelische Belastung) auf die Entstehung der CED scheint eher gering zu sein. Stressbelastungen können durch die zum Teil sehr die Lebensqualität einschränkenden Beschwerden (z. B. mehrfach nächtliche Durchfälle, erheblich eingeschränkte soziale Aktivitäten aufgrund der hohen Durchfallfrequenz) zu einer Krankheitsaktivierung führen.

Diätetische Faktoren wie z. B. der (übermäßige) Genuss von raffinierten Kohlenhydraten in der Kindheit oder der von gehärteten Fetten scheinen keinen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung der CED zu haben.

Pathogenese

In den letzten Jahren konnten intensive Forschungen dazu beitragen, die Pathogenese (Entstehung) der CED weiter aufzuklären (♦ Abbildung 1). Bei den CED-Patienten konnte als bevorzugte Erkrankungslokalisation das Kolon und/oder das terminale Ileum nachgewiesen werden. An beiden Darmlokalisationen findet sich eine ausgesprochen hohe Bakterien-

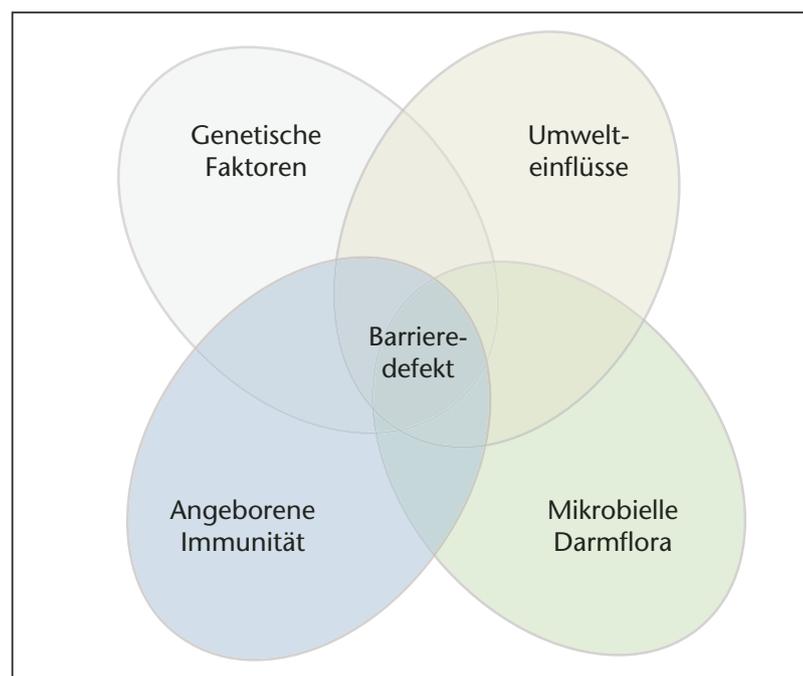


Abb. 1: Pathogenesekomplex der CED

dichte, mit bis zu 10^{12} Mikroorganismen pro Gramm Stuhl im Dickdarm (im terminalen Ileum immerhin noch bis zu 10^8 Mikroorganismen), sodass der Einfluss dieser Darmbakterien bei der Entstehung der CED derzeit intensiv diskutiert wird. In unterschiedlichen Untersuchungen konnte eine gestörte antimikrobielle Antwort an der Darmmukosa, hervorgerufen durch einen Mangel an Defensinen und anderen antimikrobiellen Substanzen, gezeigt werden. Dies führt unter anderem zu einem Barrieredefekt der Darmschleimhaut, der wiederum eine vermehrte Durchlässigkeit für Bakterien und Antigene aus dem Darmlumen und damit eine Aktivierung des darmeigenen Immunsystems (GALT = *gut-associated lymphoid tissue*) bedingt [5]. Hierbei wird das so genannte „adaptative Immunsystem“ aktiviert. Es reagiert mit der Ausschüttung von Zytokinen (körperlichen

genen Botenstoffen wie IL-6, IL-10, TNF-alpha), die eine Entzündung der Darmschleimhaut mit bedingen. Durch Zelleinwanderung in die Darmwand bzw. -schleimhaut resultieren schließlich die charakteristischen Schleimhautschäden der CED (◆ Abbildung 2) [11].

Fazit: Derzeitige pathogenetische Modelle der CED gehen davon aus, dass es im Zusammenwirken der verschiedenen Risikofaktoren bei genetisch prädisponierten Individuen zu einer Barriereerstörung der Darmschleimhaut kommt, die zu einer Aktivierung des darmeigenen Immunsystems mit nachfolgender Schleimhautentzündung führt.

Symptome

Leitsymptome der CED sind Durchfälle und Bauchschmerzen, wobei es eine Vielzahl individueller Verläufe

gibt. Eine sichere klinische Unterscheidung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist nicht immer möglich (◆ Tabelle 1). Bei etwa 10 % der Patienten wird erst im Verlauf eine sichere Zuordnung möglich, anderenfalls spricht man von einer *Colitis indeterminata*.

Morbus Crohn

Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa weisen die Durchfälle beim Morbus Crohn eher selten Blut auf. Dafür kommt es gehäuft zu einem erheblichen Gewichtsverlust und Zeichen einer Mangelernährung, da beim Morbus Crohn der Dünndarm nicht selten miterkrankt ist. Die charakteristische transmurale Entzündung kann zur Entstehung von Fisteln, Abszessen und Fissuren in der Analregion oder im Abdomen führen. Rezidivierend auftretende Aphthen im Mund- oder Lippenbereich sollten

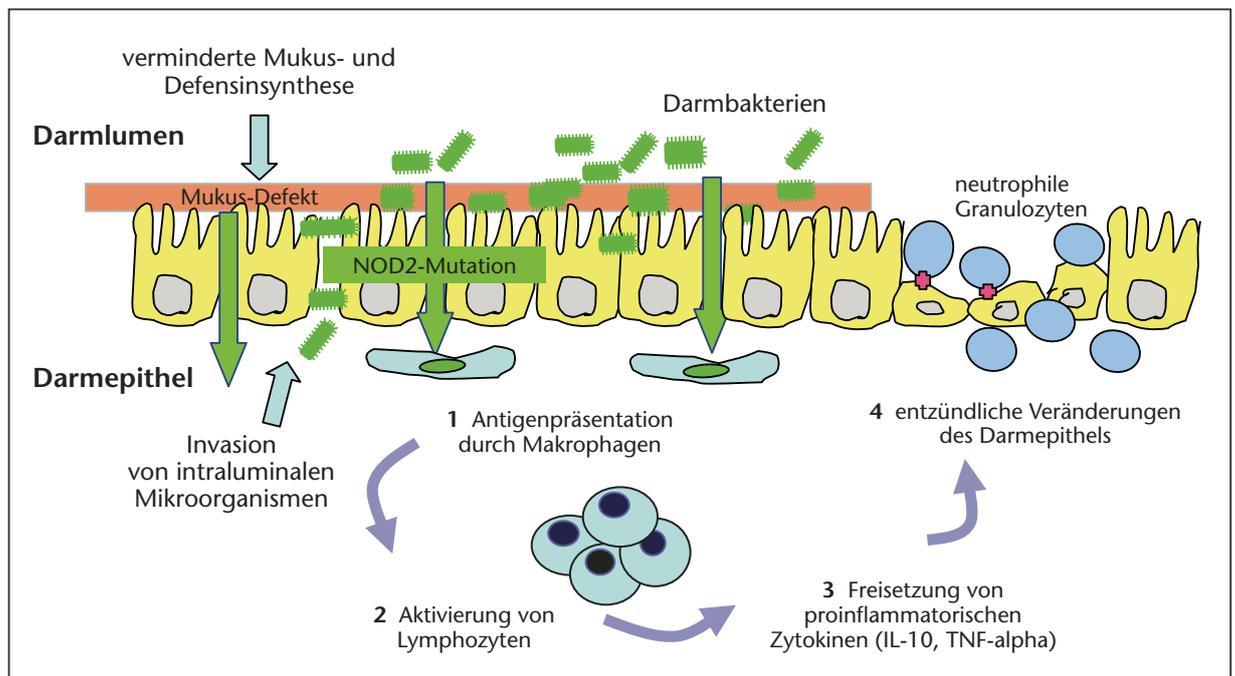


Abb. 2: Vereinfachtes Pathogenesemodell der CED

Über eine genetisch prädisponierte, verminderte Schleim- und Defensinsynthese hinausgehend weist die antibakteriell wirksame Mukus-Schicht auf der darmzugewandten Seite der Darmschleimhautzellen Defekte auf. Bei zusätzlich vorliegender Mutation in den so genannten „Suszeptibilitätsgenen“ wie z. B. NOD2 kommt es zu einer vermehrten Darmwanddurchlässigkeit für Mikroorganismen. Treten diese in der Folge durch die Darmwand, bewirkt dies eine Aktivierung des darmeigenen Immunsystems (GALT): Eine Antigenpräsentation (bakterielle Peptide) durch Makrophagen (1) führt zu einer Aktivierung von Lymphozyten (2), die unter anderem die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (Botenstoffen) bewirken (3). Diese unterstützen wiederum die Einwanderung von Entzündungszellen wie neutrophilen Granulozyten in die Darmwand (4) und es kommt so zu den charakteristischen Veränderungen in der Darmschleimhaut.

auch an einen Morbus Crohn denken lassen. Je nach im Vordergrund stehender Verlaufsform können bevorzugt Fisteln oder Abszesse (penetrierender Verlaufstyp) oder Engstellen im Darm (**Stenosen**, stenosierender Verlaufstyp) auftreten.

Colitis ulcerosa

Im Gegensatz zum Morbus Crohn stellen blutige Durchfälle, tagsüber und nachts, ein wesentliches klinisches Zeichen dar, das bei über 80 % der Patienten auftritt. Hierdurch kann es zu erheblichen Blutverlusten mit Ausbildung einer ausgeprägten Eisenmangel-Anämie kommen.

Extraintestinale Begleiterkrankungen

Der Krankheitsverlauf der CED kann neben der charakteristischen gastrointestinalen Symptomatik wesentlich durch das Auftreten von extraintestinalen Begleiterkrankungen bestimmt und kompliziert werden. Hier unterscheidet man zwischen den extraintestinalen Manifestationen und den extraintestinalen Komplikationen, die von Beschwerden durch Arzneimitteleinnahme oder einer unabhängigen Zweiterkrankung abzugrenzen sind (♦Abbildung 3).

Extraintestinale Manifestationen

Wesentlich beeinflusst werden kann der Krankheitsverlauf bei den CED durch das Auftreten von extraintestinalen Manifestationen, die nahezu jedes Organ außerhalb des Gastrointestinaltraktes befallen können. Das Erkennen und damit die Behandlung der extraintestinalen Manifestationen erfolgt nicht selten verzögert. Hierfür ist letztlich nicht nur der sehr variable Verlauf dieser Manifestationen mit ursächlich, sondern auch die Tatsache, dass diese durchaus bereits vor den ersten Symptomen der Darmkrankheit präsent sein können. Auch kann es zum ersten Auftreten der extraintestinalen Manifestationen nach operativer Entfer-

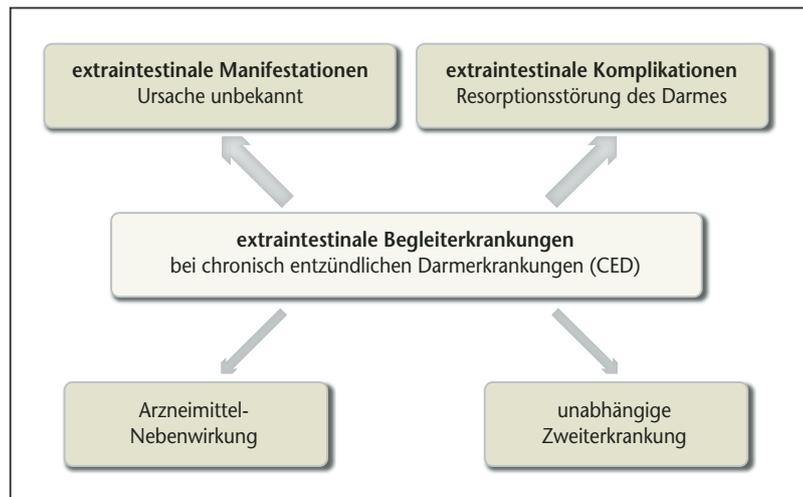


Abb. 3: Extraintestinale Begleiterkrankungen der CED

nung des gesamten Dickdarmes (Kolektomie) kommen, also zu einem Zeitpunkt, wenn die Krankheit überwunden scheint.

Die Entstehung der extraintestinalen Manifestationen ist nicht abschließend geklärt, vermutet werden immunologische Phänomene, vermittelt durch Gedächtniszellen, die aus dem erkrankten Darm in die jeweiligen Organe wandern und dort eine immunologische Mitreaktion bewirken. ♦Tabelle 2 verdeutlicht die wichtigsten der vielen möglichen extraintestinalen Manifestationen. Beim Morbus Crohn treten diese häufiger auf als bei der Colitis ulcerosa (ca. 35 % versus 10 %). Die am häufigsten präsenten, röntgenologisch meist unauffälligen Gelenkbeschwerden oder Hautbeteiligungen bessern sich häufig parallel zu einer Therapie der Entzündungsaktivität

Symptome	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Blutung	27 %	89 %
Durchfälle	52 %	73 %
Bauchschmerzen	47 %	77 %
Gewichtsverlust	54 %	5 %
Fisteln	16 %	0 %

Tab. 1: Klinische Symptome der CED: Morbus Crohn versus Colitis ulcerosa

der CED. Wirbelsäulenbeteiligungen, Leber- und Gallenerkrankungen sowie schwere geschwürige Hautveränderungen benötigen eine zusätzliche intensiviertere immunsuppressive Therapie [12–14].

Gelenke	25–30 %
– Arthralgien (Gelenkbeschwerden) an großen und kleinen Gelenken	
– Spondylarthropathien (Beschwerden im Bereich der Wirbelgelenke)	
Haut	5–20 %
– Erythema nodosum (rötlich-livide Hautveränderungen, meist an den Unterschenkeln)	
– Pyoderma gangraenosum (geschwürige, eitrige Hautveränderungen)	
Leber, Galle	7 %
– Primär sklerosierende Cholangitis (chronisch vernarbende Entzündung der Gallenwege)	
– Autoimmune Hepatitis (durch eine Immunreaktion mit verursachte Leberentzündung)	
Augen	4 %
– Konjunktivitis (Bindehautentzündung)	
– Episkleritis (Entzündung der Lederhaut)	
– Iritis/Iridozyklitis (Entzündung der Regenbogenhaut)	
Gefäße	< 1 %
Nervensystem	< 1 %

Tab. 2: Häufige extraintestinale Manifestationen der CED (Zusammenstellung aus [12–14])

Fazit: Extraintestinale Manifestationen können vor den ersten Symptomen einer CED, während eines akuten Schubes oder in Remission oder nach Darmresektion auftreten.

Extraintestinale Komplikationen

Im Unterschied zu den extraintestinalen Manifestationen beruhen die extraintestinalen Komplikationen auf einer Malabsorption von Nährstoffen. Durch die gehäufte Miterkrankung des Dünndarmes finden sich beim Morbus Crohn solche Komplikationen deutlich häufiger als bei der Colitis ulcerosa (♦ Tabelle 3). Den extraintestinalen Komplikationen wird neben der eigentlichen Schubtherapie häufig zu wenig oder zu spät Aufmerksamkeit geschenkt. Aufgrund der in ♦ Abbildung 4 dargestellten typischen Resorptionsorte der Nährstoffe ergeben sich die nachfolgend genannten wesentlichen Malabsorptionssyndrome bei CED [12–14]:

- die **sekundäre Laktoseintoleranz** (bei Resorptionsstörung Erkrankung des oberen Dünndarms, zusätzlich Cytokin-vermittelte Dysfunktion der Laktase im Duodenum/Jejunum). Gelegentlich ist auch eine Unverträglichkeit für Fruktose mit assoziiert. Eine Abklärung mittels H₂-Atemtest sollte Patienten angeboten werden
- eine multifaktoriell bedingte **Anämie** (Blutverluste, Eisenmangel,

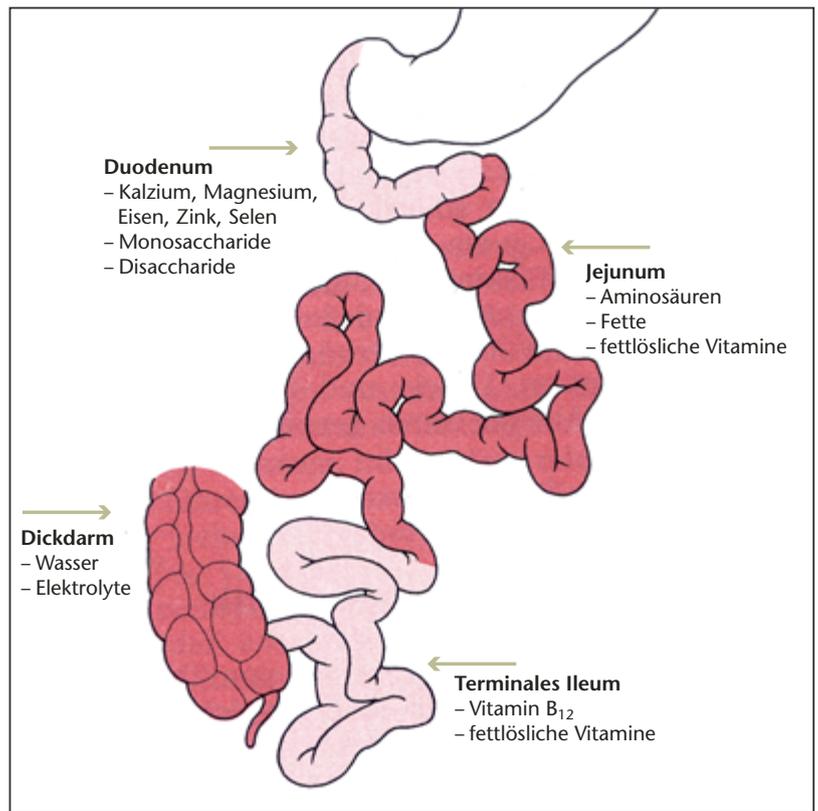


Abb. 4: Typische Resorptionsorte für Nährstoffe und Vitamine im Dünndarm

chronischer Entzündungsprozess, ggf. Vitamin-B₁₂-Mangel bei funktionellem Ausfall der Vitamin B₁₂-Resorption im terminalen Ileum)

- **Osteopenie** oder **Osteoporose** (multifaktoriell bedingt durch Mangel an Kalzium, bei Vitamin-D-Resorptionsstörung, chronischen Entzündungsprozessen)

- **Zinkmangelsyndrome** (u. a. Geschmacks- und Geruchsstörungen, Hautveränderungen, Wundheilungsstörungen, gestörte Immunabwehr)

- Bildung von **Gallensteinen** und **Oxalatnierensteinen** im Rahmen eines Gallensäureverlustsyndromes (bei gestörtem enterohepatischem Kreislauf): Dem **Gallensäureverlustsyndrom** liegt eine fehlende Resorption von Gallensäuren im terminalen Ileum bei langstreckiger Resektion oder höhergradiger Entzündung zugrunde. Gelangen Gallensäuren in das Kolon, resultiert aus der osmotischen Wirkung der Gallensäuren eine *chologene Diarrhö*. Zudem werden durch den Gallensäureverlust in das Kolon Lipide und fettlösliche Vitamine im Dünndarm nicht mehr ausreichend emulgiert, es zeigen sich fettig glänzende Stühle (*Steatorrhö*). Darüber hinaus kommt es zu einer vermehrten Resorption der Gallensäuren im Kolon als Konsequenz

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Untergewicht	70 %	18–55 %
Sekundäre Laktoseintoleranz	30–40 %	10–15 %
Hypalbuminämie	25–80 %	0–15 %
Anämie	25–85 %	22–68 %
– Folsäuremangel	50–79 %	5–20 %
– Vitamin-B ₁₂ -Mangel	16–39 %	8–30 %
– Eisenmangel	10–44 %	30–80 %
Osteopenie/Osteoporose	24–39 %	0–15 %
Kalziummangel	20–60 %	0–46 %
Magnesiummangel	30–68 %	2–55 %
Zinkmangel	42–92 %	12–52 %

Tab. 3: Extraintestinale Komplikationen bei CED

einer erhöhten Bindung von nicht resorbierten freien Fettsäuren an Kalzium. Durch Präzipitation von Kalziumoxalat in den Nierenkelchen/-becken entstehen gehäuft auch Kalziumoxalatsteine. Zudem bewirkt der Gallensäureverlust eine verminderte Emulgierung der Gallenflüssigkeit in der Gallenblase und führt damit auch zum gehäuften Auftreten von Gallen(blasen)steinen.

Fazit: Bei der Behandlung von Patienten sollte routinemäßig immer auch auf das Vorliegen von extraintestinalen Komplikationen geachtet werden, da diese den Langzeitverlauf maßgeblich mitbestimmen können.

Diagnostik

Die Diagnose der CED setzt sich aus verschiedenen Bausteinen zusammen („Mosaikdiagnose“), wie der Anamnese, dem klinischen Erscheinungsbild sowie einer Kombination aus laborchemischen, sonografischen, endoskopischen, histologischen und radiologischen Befunden. Eine einzelne Untersuchung als Goldstandard zur Diagnosestellung der CED existiert nicht [12–14].

Anamnese

Eine umfassende Anamnese ist eine wesentliche Grundlage, eine CED möglichst frühzeitig im Krankheitsverlauf differenzialdiagnostisch zu erwägen. Mehr als vier Wochen anhaltende Durchfälle mit mehr als 3 flüssigen bis breiigen Stuhlgängen pro Tag, mit oder ohne Blutauflagerungen, sowie mögliche Begleitsymptome wie Fieber oder abdominelle Schmerzen sollten an einen Morbus Crohn oder eine Colitis ulcerosa denken lassen. Das Auftreten nächtlicher Stuhlgänge ermöglicht meistens die Abgrenzung zu osmotisch verursachten Durchfällen bei Kohlenhydratresorptionsstörungen (Laktoseintoleranz, Fruktosemalabsorption) oder beim Reizdarmsyndrom.

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
<i>Lokalisation</i>	gesamter Verdauungstrakt, bevorzugt terminales Ileum, Rektum, Colon sigmoideum	Kolon, selten „Backwash- leitis“
<i>Befallsmuster</i>	diskontinuierlich, segmental	kontinuierlich von rektal nach proximal
<i>Schleimhautbefall</i>	transmural	mukosal
<i>Endoskopische Läsionen</i>	– Aphthen – tiefe, landkartenartige Ulzerationen – Pflastersteinrelief (Schleim- hautveränderungen bei Abheilung, wie Pflastersteine aussehend) – Strikturen (narbige Verengungen)	– Erythem – erhöhte Schleimhaut- verletzlichkeit – körnig unregelmäßige Schleimhautoberfläche – stecknadelkopfgroße Ulzera (Geschwüre) – Pseudopolypen (Entzündungspolypen)

Tab. 4: Endoskopische Veränderungen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Labordiagnostik

Die Labordiagnostik sollte entsprechend der Leitlinienempfehlungen das **C-reaktive Protein** und ein Blutbild umfassen [12–14]. Krankheitsspezifische Laborparameter sind nicht bekannt¹. In Stuhlkulturen sollte eine Erkrankung mit infektiösen Durchfallerregern (u. a. Salmonellen, Shigellen, Campylobacter) ausgeschlossen werden. Im Einzelfall werden bei Verdacht auf extraintestinale Komplikationen weitere Laboruntersuchungen notwendig, z. B. zur Erfassung von Mangelerscheinungen (Eisen, Ferritin, Transferrin-sättigung, Zink, Kalzium, Vitamin D₃, Vitamin A, Vitamin B₁₂, Vitamin B₁, β -Carotin). Gelegentlich kann auch die Bestimmung des Leukozytenmarkers Calprotectin im Stuhl für die Abgrenzung von nicht-entzündlichen Ursachen von Diarrhöen und abdominalen Beschwerden hilfreich sein, der generelle Einsatz wird aber wegen einer begrenzten Sensitivität und Spezifität nicht empfohlen.

Ultraschallsonografische Untersuchung

Der transabdominelle Ultraschall nimmt eine wesentliche Rolle bei der Beurteilung der entzündlichen Veränderungen einzelner Darmabschnitte, insbesondere des terminalen Ileums beim Morbus Crohn, ein.

Mittels ergänzender Dopplersonografie kann neben der Darmwandverbreiterung als Zeichen der entzündlichen Veränderungen auch eine vermehrte Durchblutung in den entzündeten Darmabschnitten dargestellt werden.

Endoskopische Untersuchungen

Bei der Erstdiagnose einer CED, insbesondere eines Morbus Crohn, sollte eine möglichst umfassende Darstellung des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes angestrebt werden [12–14]. Neben einer Inspektion der Mundhöhle zum Ausschluss von Aphthen oder Veränderungen der Lippen und Zunge sollte immer auch eine **Ösophagogastroduodenoskopie** mit Biopsieentnahme erfolgen. Ebenso wird standardmäßig eine **Ileokoloskopie** durchgeführt, das terminale Ileum sollte bei Verdacht auf Morbus Crohn zwingend inspiziert und biopsiert werden, da

¹Immunologische Untersuchungen konnten ein gehäuftes Vorkommen von antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (p-ANCA) bei bis zu 80 % der Patienten bei Colitis ulcerosa nachweisen, aber nur bei bis zu 20 % der Patienten mit Morbus Crohn. Umgekehrt finden sich bei Morbus Crohn vermehrt Antikörper gegen Saccharomyces (ASCA) im Blut. Da aber die Seruntiter beider Antikörper keine Beziehung zur Krankheitsaktivität zeigen, haben sie im klinischen Alltag wenig Bedeutung. ▶

hier eine der häufigsten Manifestationsstellen liegt. Die Darstellung des Dünndarms erfolgt üblicherweise mittels einer kernspintomografischen Untersuchung (nach SELLINK, weitere Details siehe unten). Ist eine Stenosierung im Dünndarm ausgeschlossen, kann auch eine Untersuchung des Dünndarms mittels Kapselendoskopie durchgeführt werden, bei der der Patient eine Kapsel mit eingebauter Kamera schluckt. Der Weg der Kapsel durch den Dünndarm wird durch außen am Körper angebrachte Sensoren aufgezeichnet und dann am Computer ausgewertet. In Einzelfällen kann auch eine Enteroskopie notwendig werden, bei der mittels spezieller Endoskope eine Untersuchung des Dünndarms mit direkter Biospieentnahme erfolgt.

Das Verteilungsmuster und die Art typischer endoskopischer Veränderungen ermöglichen im Einzelfall die Unterscheidung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (♦ Tabelle 4).

Radiologische Untersuchungen

Die Kernspintomografie des Dünndarms (MRT nach SELLINK) stellt unter den radiologischen Untersuchungen den Goldstandard dar [13, 14]. Sie hat den großen Vorteil – insbesondere für die häufig sehr jungen

Patienten – ohne Röntgenstrahlen auszukommen. Diese Untersuchung zeigt nicht nur die Lokalisation und die Ausdehnung des Morbus Crohn, sondern liefert auch zusätzliche Informationen über entzündliche oder narbige Wandverdickungen. Bei der Darstellung von Fisteln und Abszessen kommt der MRT-Untersuchung ebenfalls eine wesentliche Bedeutung zu. Bei perianalen Fisteln oder Abszessen sollte zusätzlich auch der endorektale Ultraschall eingesetzt werden. Das früher häufig verwandte konventionelle Enteroklysma nach SELLINK (Dünndarmdarstellung mit Kontrastmittel, benannt nach dem Erstbeschreiber SELLINK) sollte aufgrund der Strahlenbelastung nur noch Ausnahmefällen vorbehalten bleiben.

Histologie

Für eine zuverlässige Diagnose der CED sollten Proben aus mindestens fünf verschiedenen Stellen des Kolons einschließlich des Rektums und beim Morbus Crohn auch aus dem terminalen Ileum entnommen werden [13, 14]. Hierbei sind allgemein anerkannte mikroskopische Merkmale eines Morbus Crohn u. a. eine diskontinuierliche und segmentale, häufig transmurale (die gesamte Darmwand betreffende) chronische Entzündung mit Nachweis von

Lymphozyten und Plasmazellen, eine lokale Störung der Kryptenarchitektur sowie das Auftreten von **epitheloidzelligen Granulomen**. Wenngleich der Nachweis einer granulomatösen Entzündung als kennzeichnend für den Morbus Crohn gilt, schließt das Fehlen die Diagnose nicht aus. Denn in nur etwa einem Drittel der Fälle können in den Proben Granulome nachgewiesen werden.

Im Vergleich hierzu finden sich bei der Colitis ulcerosa Veränderungen vorwiegend in der Schleimhaut des Kolons mit Zeichen einer chronischen Entzündung und Nachweis von typischen Kryptenabszessen.

Aufgrund einer signifikant erhöhten Rate an kolorektalen Karzinomen bei der Colitis ulcerosa bei 7–10 Jahren Erkrankungsdauer, sollte bei einer Pancolitis ab dem 7. Erkrankungsjahr in jährlichen Abständen eine komplette Koloskopie mit der Entnahme von Stufenbiopsien erfolgen, bei einer Linksseitencolitis ab dem 10. Erkrankungsjahr. Untersuchungen der letzten Jahre konnten zeigen, dass auch beim Morbus Crohn ein leicht erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome besteht, eine definitive endoskopische Überwachungsstrategie bei langjähriger Erkrankung ist noch nicht in die Leitlinien aufgenommen worden.

Therapie

Die Therapie der CED richtet sich nach der Schwere der Entzündungsaktivität, der Lokalisation und dem Ausmaß der Erkrankung sowie nach dem bisherigen Krankheits- und Therapieverlauf, aber auch nach dem Alter des Patienten und seiner persönlichen Lebensplanung (z. B. geplante Schwangerschaft, berufliche Veränderung).

Als Zielkriterien der Therapie wird zwischen einer **Remissionsinduktion** und einer **Remissionserhaltung** unterschieden. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa erfordern nur in

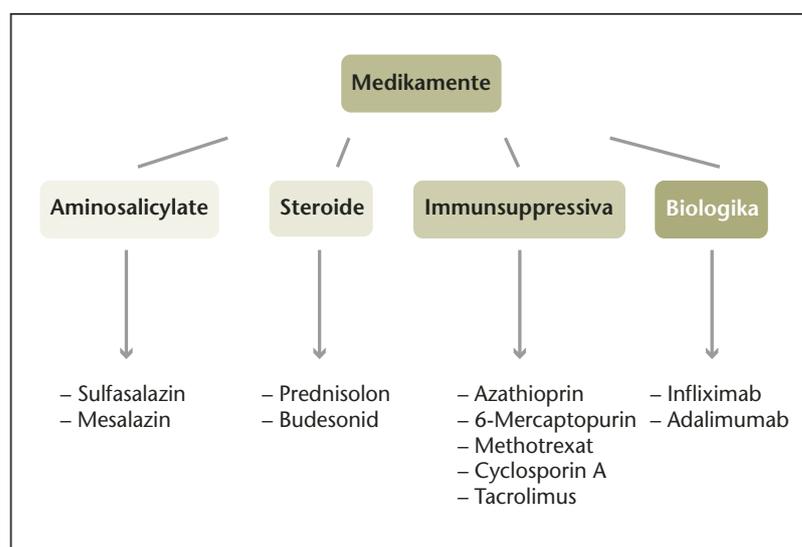


Abb. 5: Medikamente zur Behandlung der CED (modifiziert nach Netzwerk CED – Morbus Crohn/Therapie)

sehr wenigen Punkten unterschiedliche Therapiestrategien. An wesentlichen Wirksubstanzen stehen Mesalazine oral (in Tablettenform) oder als rektale Applikation (als Einlauf oder Zäpfchen) sowie Kortikosteroide („klassisches Kortison“ oder lokal wirksames Budesonid) zur Verfügung. Bei komplizierten Verlaufsformen, die auf die oben genannten Substanzen nicht ausreichend ansprechen, werden immunsuppressive Medikamente wie Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin oder so genannte Biologika (z. B. TNF-alpha Antikörper Infliximab und Adalimumab) eingesetzt (◆Abbildung 5). Die „konventionelle“ Behandlung der CED mit einer längerfristigen Steroidtherapie bei der aktiven Erkrankung wird aufgrund niedrigerer Nebenwirkungsraten und besserem Ansprechen zunehmend frühzeitiger zugunsten einer effektiveren immunsuppressiven Therapie mit z. B. Azathioprin verlassen. In diesem Zusammenhang wird in letzter Zeit aufgrund groß angelegter prospektiver Studien immer wieder diskutiert, ob ein möglichst früher Beginn einer potenten Therapie mit z. B. Biologika und dann einer langsamen Reduktion der immunsuppressiven Therapie bei klinischer Besserung („Top-down Therapie“) einer klassischen „Step-up Therapie“ vorzuziehen wäre [15, 16]. Gegenwärtig ist der primäre Einsatz von Biologika im Sinne des Top-down Therapiekonzeptes noch off-label, d. h. noch nicht von der Arzneimittelbehörde zur Behandlung dieser Krankheit zugelassen (◆Abbildung 6).

Die Therapieempfehlungen beruhen sämtlich auf den Konsenspapieren der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Europäischen Crohn und Colitis Organisation (ECCO), die in regelmäßigen Abständen von Expertengremien überarbeitet werden. Eine Anpassung an die individuellen Gegebenheiten beim einzelnen Patienten sollte dabei nicht außer Acht gelassen werden [12–14]. Aufgrund der neueren, hocheffektiven

immunsuppressiven Medikamente strebt man heute nicht mehr nur die Remissionsinduktion an, sondern das so genannte „mucosal healing“ (Mukosaheilung) (◆Abbildung 7) [17, 18].

Konservative Behandlungsalgorithmen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Da der Schwerpunkt dieses Beitrags nicht auf der detaillierten Darstellung der komplexen Therapiealgorithmen der CED liegen soll, werden nachfolgend die wesentlichen Stufenkonzepte für den Morbus Crohn (◆Abbildung 8) und die Linksseitenkolitis (◆Abbildung 9) der Colitis ulcerosa lediglich in Schaubildern zusammengefasst. Die primäre Behandlung der „Pancolitis ulcerosa“ mit geschwürigen Veränderungen im gesamten Darm unterscheidet sich nicht wesentlich von dem Vorgehen bei Morbus Crohn. Wegen der guten Erreichbarkeit und zugleich hohen Wirksamkeit stellen lokale Applikationen von Klysmen und Rektalschäumen bei der Linksseitenkolitis die wesentliche Behandlungssäule dar.

Fisteltherapie bei Morbus Crohn

Etwa 40 % der Patienten mit Morbus Crohn leiden im Verlauf ihrer Erkrankung an der Ausbildung von Fisteln, die zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen können. Fisteln können sich an zahlreichen Stellen ausbilden, am häufigsten perianal mit Mündung der Fistel rund um den After. Es können aber auch Fisteln z. B. zwischen Darm und Haut (enterokutan), zwischen mehreren Darmabschnitten (interenterisch), zwischen Darm und Blase (enterovesikal) oder zwischen Darm und Scheide bei der Frau (enterovaginal) auftreten. Während bei den perianalen Fisteln ein kombiniert medikamentöses (u. a. Therapie mit Biologika) und chirurgisches Vorgehen Erfolg versprechend sein kann, erfordern die übrigen Fistellokalisierungen – wie auch die häufig assoziiert auftretenden Abszesse – fast ausnahmslos ein primär operatives Vorgehen.

Ernährungstherapie

In Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität und der Lokalisation des

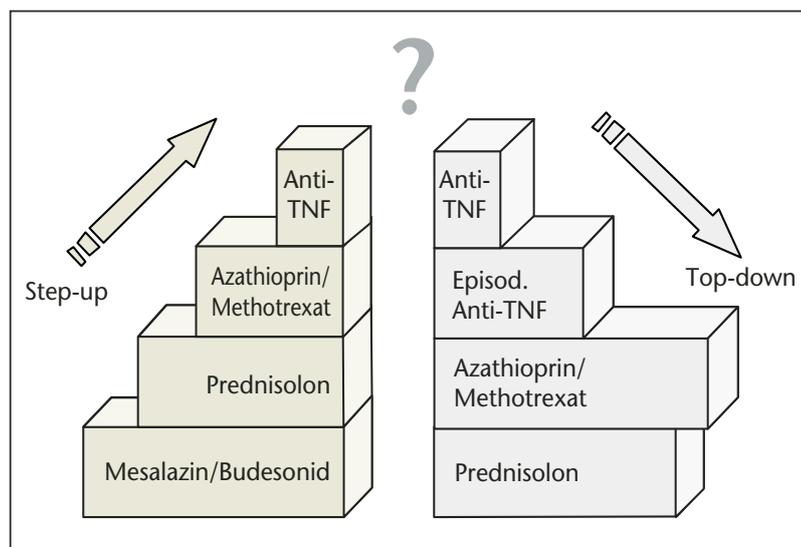


Abb. 6: „Step-up“- versus „Top-down“-Behandlungsstrategien der CED
Bei der Step-up Therapie erfolgt eine langsame Eskalation der Medikation hin zu immer stärkerer immunsuppressiver Therapie. Hingegen wird bei der Top-down Therapie mit der derzeit potentesten immunsuppressiven Therapie, begonnen, und bei klinischer Besserung langsam die Intensität der immunsuppressiven Therapie reduziert.

Morbus Crohn können sowohl eine globale Malnutrition als auch spezifische Mangelzustände für einzelne Spurenelemente oder Vitamine auftreten, wie bereits im Abschnitt „extraintestinale Komplikationen“ dargestellt. Nicht immer ist nur eine Malabsorption für die Defizite ursächlich – nicht selten wird der Ernährungsstatus auch durch eine inadäquate Zufuhr (z. B. durch Appetitverlust, abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Störung des Geschmacksempfindens unter der medikamentösen Therapie), Resorptionsstörungen sowie erhöhte Nährstoffverluste (z. B. durch Fisteln, Diarrhöen, Blutungen) maßgeblich beeinflusst. Der Einfluss dieser Faktoren auf den Ernährungsstatus des Patienten wird häufig unterschätzt [12–14].

Glossar:

Colon descendens = absteigender Dickdarm
Colon sigmoideum = letzter Teil des Dickdarms zwischen absteigendem Dickdarm und Mastdarm
C-reaktives Protein = Blutmarker zur Bestimmung einer Entzündung
Granulome, epitheloidzellige = körnige Gewebeneubildung, z. B. als Folge entzündlicher Prozesse
Ileocaecalklappe = Klappe zwischen letztem Teil des Dünndarms und beginnendem Dickdarm
Ileokoloskopie = Dickdarmspiegelung mit Spiegelung des Ileum
Ileum, terminales = letzter Abschnitt des Dünndarms vor Beginn des Dickdarms
Ösophagogastroduodenoskopie = Magenspiegelung bis in den Zwölffingerdarm
Paresen = Lähmungen
Pflastersteinrelief = Schleimhautveränderungen im Abheilungsstadium einer CED, die im Aussehen Kopfsteinpflaster ähneln
Remissionserhaltung = Erhaltung der Abheilungsphase
Remissionsinduktion = Einleitung der Abheilungsphase
Stenosierungen = Verengungen
Subileus = Vorstufe eines Darmverschlusses

Malnutrition

Bei Vorliegen einer Malnutrition sollte dem Patienten eine nährstoffdefinierte Kost als Supplement angeboten werden, wobei Elementardiäten oder Spezialprodukte (z. B. Immunonutrition) keinen Vorteil gegenüber hochmolekularen Standarddiäten bieten. In den letzten Jahren konnte auch gezeigt werden, dass eine enterale Ernährungstherapie zur alleinigen Schubtherapie im Vergleich zur Kortisontherapie nicht ge-

eignet ist (Ausnahme Kinder). Die total parenterale Ernährung sollte nur in speziellen Situationen eingesetzt werden. Das frühere therapeutische Konzept des „*bowel rest*“ unter Verzicht auf jede Form von enteraler Nahrungsaufnahme ist verlassen worden, um eine Zottenatrophie und damit eine erhöhte Darmpermeabilität und Gefahr der bakteriellen Translokation zu vermeiden. Lediglich bei hochgradigen Stenosierungen mit **Subileus**, bei schwerem

akutem Schub mit toxischem Verlauf und ggf. bei schwerster Malabsorption im Rahmen eines operativ entstandenen oder funktionellen Kurzdarmsyndroms hat die total parenterale Ernährung bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen noch ihren Platz. Eine „Crohn-Diät“ oder eine „Colitis ulcerosa-Diät“ gibt es nicht, vielmehr sollten die Patienten unter ernährungstherapeutischer Beratung eine möglichst ausgewogene Ernäh-

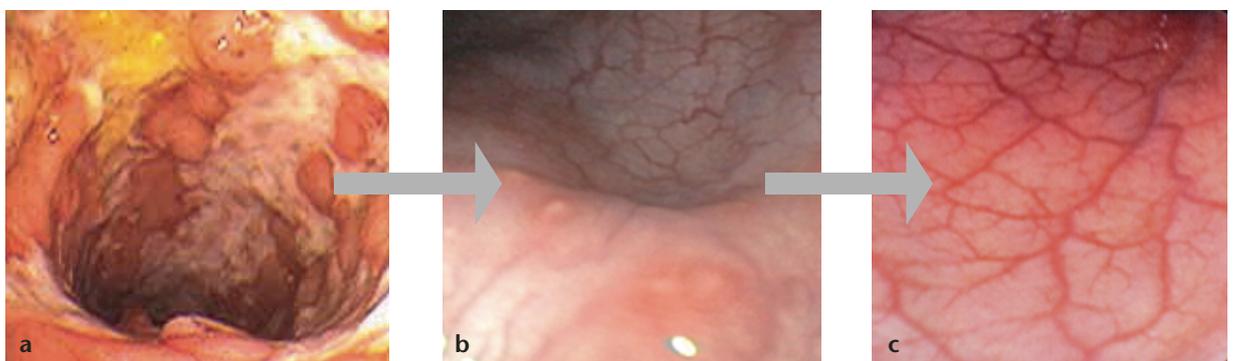


Abb. 7: Neues Therapieziel: Mukosaheilung

27-jähriger Patient mit Morbus Crohn im terminalen Ileum und segmentalem Befall im Colon ascendens und Colon sigmoideum

a) hohe entzündliche Krankheitsaktivität mit fissuralen, fibrinbelegten Ulzera

b) Nach dreimonatiger kombinierter immunsuppressiver Therapie mit Azathioprin und Infliximab klinische Remission, endoskopisch nur noch einzelne Aphthen nachweisbar.

c) Nach weiteren 5 Monaten der oben genannten immunsuppressiven Therapie endoskopischer und histologischer Nachweis der Mukosaheilung im gesamten eingesehenen Gastrointestinaltrakt

aufnahme mit ggf. sekundärem Hyperparathyreoidismus sowie als Folge von ausgedehnten Dünndarmresektionen und nachfolgenden Resorptionsdefiziten.

Die Leitlinien der Fachgesellschaften (DGVS, ECCO) empfehlen eine sehr frühe Substitutionstherapie mit Kalzium (1 000 mg/Tag) und Vitamin D₃ (800–1 000 IE/Tag) bei längerer Kortikosteroidtherapie oder bei leicht erniedrigter Knochendichte (T-Wert < -1, Messung mittels DEXA-Scan). Gleichzeitig sollte ein regelmäßiges körperliches Training erfolgen und auf Nikotin- und Alkoholgenuß verzichtet werden. Eine ergänzende Behandlung mit Biphosphonaten sollte erst bei nachgewiesener Knochenfraktur eingeleitet werden.

Gallensäureverlustsyndrom

Zur Behandlung des Gallensäureverlustsyndroms stellt die Einnahme

von Colestyramin in Pulver- oder Granulat-Form das wesentliche Therapieprinzip dar. Hierdurch kommt es zu einer Bindung der Gallensäuren im Kolon und damit einer unmittelbaren Verbesserung der klinischen Symptome wie Diarrhöen, Fettstühle oder Blähungen. Eine ergänzende Substitution von Kalzium sollte erfolgen. Darüber hinaus sollten oxalsäurehaltige/-reiche Lebensmittel gemieden werden wie z. B. Rhabarber, Mangold, Spinat, Erdnüsse, Kakao. Bei länger bestehendem Gallensäureverlustsyndrom kann – nach Bestimmung der Serumspiegel – auch eine Substitution von fettlöslichen Vitaminen notwendig werden. Diese ist aber nur bei Kopplung der Vitamine an Bindungspartner, die ähnlich der MCT-Fette mizellenunabhängig im oberen Dünndarm resorbiert werden (z. B. Xyl-ADEK, Fa. Meduna; Xylamin, Fa. Bastian) sinnvoll. Für die intra-

venöse Substitution stehen Multivitaminpräparationen der fettlöslichen Vitamine nicht mehr ohne Weiteres im Handel zur Verfügung.

Sonstige Mangelzustände: Thiamin-(Vitamin-B₁)-Mangel

Malnutrition im Rahmen schwerer CED-Verläufe kann auch zu einem relevanten Thiamin-Mangel führen. Da die körpereigenen Reserven bei Hypoalimentation oder Malabsorption nur 3–4 Wochen reichen, sollte auch an eine frühzeitige Spiegelbestimmung und intravenöse Substitution gedacht werden. Mangelsymptome präsentieren sich durch Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten, z. B. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche, aber auch durch Parästhesien und periphere, z. T. nicht mehr reversible **Paresen** bei längerem Verlauf.

Fazit

Die zum Teil komplexen Verläufe chronisch entzündlicher Darmerkrankungen erfordern eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Hausarzt, Gastroenterologe oder betreuendem CED-Zentrum, Ernährungsfachkraft und Patient, um eine optimale Diagnostik und Therapie zu ermöglichen, zum anderen aber auch extraintestinale Begleiterkrankungen und Komplikationen frühzeitig erkennen und effektiv therapieren zu können.

PD Dr. med. Birgit Terjung
 Chefarztin der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie und Ernährungsmedizin
 St. Josef-Hospital Bonn-Beuel
 Hermannstraße 37
 53225 Bonn
 E-Mail: birgit.terjung@krankenhaus-bonn.de

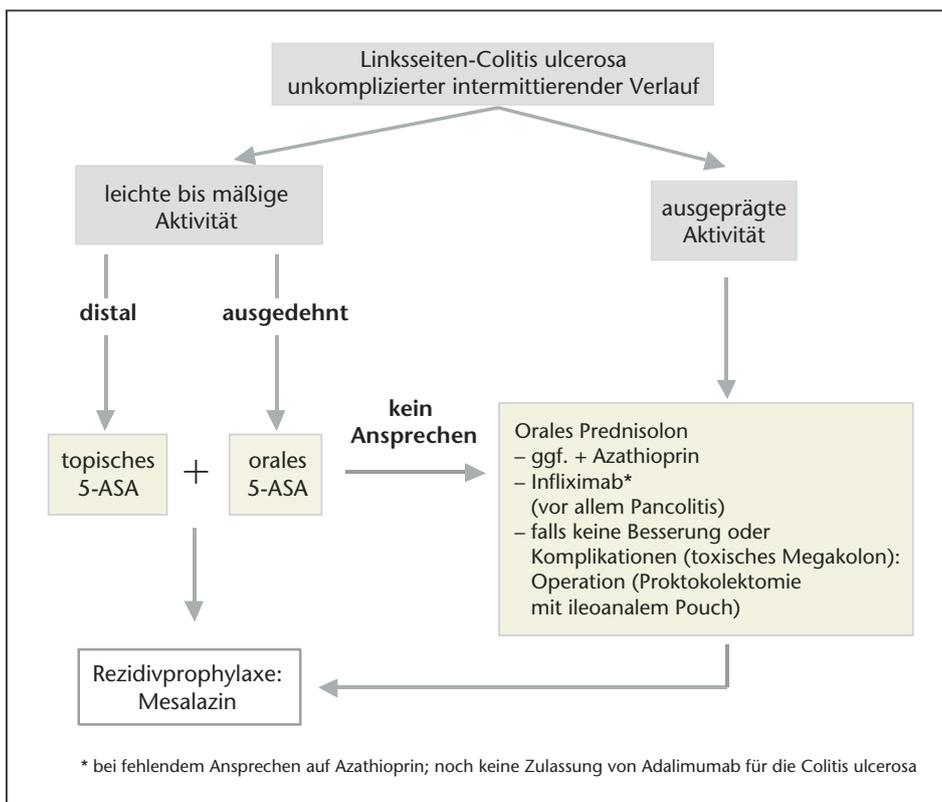


Abb. 9: Therapiealgorithmus der Linksseitenkolitis der Colitis ulcerosa

(eigene Darstellung, nach den Leitlinien der DGVS 2008 und der ECCO 2010 [12, 14])

Abkürzungen: topisches 5-ASA = 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin) als Klysmo, Rektalschäume oder Suppositorien. Orales 5-ASA = 5-Aminosalicylsäure als Tabletten oder Mikropellets.

Die Literatur zu diesem Artikel finden Sie im Internet unter www.ernaehrungs-umschau.de/service/literatur-verzeichnisse/

DOI: 10.4455/eu.2011.961