

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Patrick Michl)

**Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Diagnostik und Versorgung
von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

Habilitationsschrift
zur Erlangung des akademischen Grades
eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil.)
für das Fachgebiet Innere Medizin

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Jens Walldorf
geboren am 12.10.1971 in Aurich

Datum der Vorlesung 01.04.2019
Datum der Verteidigung 16.04.2019

Gutachter/in:

Prof. Dr. B. Siegmund, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie,
Infektiologie und Rheumatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. J. Hampe, Medizinischen Klinik und Poliklinik I – Gastroenterologie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Referat

Die Behandlung von Patienten mit CED erfordert neben Diagnostik und Therapie der Darmerkrankung besondere Aufmerksamkeit für krankheitsassoziierte Probleme *außerhalb* des Darms. Dies können primäre entzündliche extraintestinale Manifestationen sein, ebenso wie therapiebedingte Komplikationen, krankheitsassoziierte Aspekte hinsichtlich der Lebensqualität, der Familienplanung oder Fragen zur rationalen Diagnostik.

In dieser Arbeit werden vier dieser Aspekte näher untersucht: Manifestationen an Knochen und am Auge, der Einfluss der Erkrankung auf Kinderwunsch und Familienplanung und die Möglichkeiten der Darmwandsonographie zur rationalen Diagnostik. Methodisch erfolgten für Untersuchungen von Manifestationen an Auge und Knochen jeweils prospektive, monozentrische Beobachtungsstudien. Familienplanung und Kinderwunsch wurden anhand einer umfassenden retrospektiven, webbasierten Befragung von deutschsprachigen weiblichen Betroffenen exploriert. Der Stellenwert der Darmwandsonographie wurde im Rahmen einer Studie zur experimentellen Colitis am Mausmodell exemplarisch evaluiert.

Es zeigt sich insbesondere für Patienten mit langer Krankheitsdauer - entsprechend sorgfältige Diagnostik vorausgesetzt - eine hohe Prävalenz sekundärer extraintestinaler Manifestationen an Knochen und Augen, während *primäre* Manifestationen am Auge sehr selten sind. Hinsichtlich der Auswirkungen der CED auf die Familienplanung haben Unsicherheiten und Sorgen besonders bei jüngeren Patientinnen einen ungünstigen Einfluss. Die Darmwandsonographie bestätigt sich im Tiermodell als gut verfügbare Diagnostik mit hoher Korrelation zu *post mortem* erhobenen mikroskopischen und makroskopischen Befunden als Referenz.

Zusammenfassend können rationale Diagnostik und detailliertes Wissen um Defizite in der Versorgung bzw. die Kenntnis von Risikogruppen für extraintestinale Probleme dazu beitragen, die physische und psychische Komorbidität der Betroffenen zu reduzieren.

Walldorf, Jens. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Diagnostik und Versorgung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Habilitation, 79 Seiten, 2018

Inhalt

Referat.....	ii
Inhalt.....	i
Abkürzungen und Erläuterungen	ii
1. Einleitung.....	1
Familienplanung bei Frauen mit CED	3
CED und Osteoporose.....	5
CED und Auge.....	6
Bildgebung bei CED	9
2. Fragestellungen und Ziele	11
3. Publikationen: Methoden und Ergebnisse	12
Familienplanung und Schwangerschaft	13
Osteoporose	21
Okuläre extraintestinale Manifestationen	25
Bildgebung bei experimenteller Colitis.....	30
4. Diskussion	35
Familienplanung bei Frauen und Schwangerschaft.....	35
Osteoporose	39
Auge	41
Bildgebung bei CED	44
5. Zusammenfassung	46
Fazit.....	48
6. Literaturverzeichnis.....	50
7. Thesen.....	69
8. Selbstständigkeitserklärung.....	III
9. Erklärung über frühere Habilitationsversuche	III
10. Lebenslauf	IV
11. Danksagung	VI

Abkürzungen und Erläuterungen

BMI	body mass index (kg/m ²)
btMR	benchtop MR (Tisch MR)
CAI	Colitis Activity Index (partieller Mayo Score)
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung(en)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DXA	Knochendichtemessung (dual x-ray absorptiometry)
DSS	Dextransodiumsulfat
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EIM	Extraintestinale Manifestation
hrUS	high resolution Ultrasonography, hochauflösende Sonographie
MEICS	murine endoscopic index of colitis severity
MGD	Dysfunktion der Meibom-Drüsen
MR	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant
SD	Standardabweichung
TNBS	Trinitrobenzolsulfonsäure

1. Einleitung

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind durch wiederkehrende entzündliche Veränderungen des Gastrointestinaltraktes gekennzeichnet. Die wichtigsten Erscheinungsformen sind Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Die Inzidenz der CED liegt in Mitteleuropa zwischen 10 und 15 pro 100.000 Einwohner in Europa¹, die Prävalenz liegt in den Industriestaaten - abhängig von Erkrankung und der betrachteten Region - zwischen 150 und 500 Patienten pro 100.000 Einwohnern^{2,3}, und weist eine stetige Zunahme auf⁴. In Europa sind ca. 2.5 Millionen Menschen an CED erkrankt⁵.

CED werden meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr diagnostiziert (Morbus Crohn 20-30 Jahre, Colitis ulcerosa 30-40 Jahre). Sie treten unabhängig vom Geschlecht auf, mit leicht erhöhter Häufigkeit der Colitis ulcerosa bei Männern und umgekehrt etwa 20% höherer Inzidenz von M. Crohn bei Frauen, wiederum abhängig von der betrachteten Region³.

Es zeigt sich eine familiäre Häufung der CED: Bei 2-16% der Patienten ist ein weiteres Familienmitglied betroffen⁶, bei eineiigen Zwillingen zeigt sich eine deutlich höhere Konkordanz für das Auftreten von M. Crohn als bei zweieiigen Zwillingen⁷. Unter Verwandten ersten Grades liegt in Mitteleuropa das Risiko, dass die Erkrankung bei beiden Personen auftritt, bei etwa 5% für Morbus Crohn und bei etwa 2% für Colitis ulcerosa⁸. Diese familiäre Häufung der Erkrankungen weist auf eine genetische Disposition hin: Für M. Crohn und Colitis ulcerosa konnten entsprechend über 200 krankheits-assoziierte Genloci identifiziert werden; die relevantesten Krankheitsloci sind der NOD2/CARD15-Locus bei M. Crohn und die HLA-Region bei C. ulcerosa⁹.

Trotz des erheblichen Wissenszuwachses in den letzten Jahren gibt es noch kein umfassendes Verständnis der Ursachen von CED^{10,11}. Jüngere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Defekte der mukosalen, antimikrobiellen Barriere (Defensine) von zentraler Bedeutung bei der Pathogenese von CED sind¹². Es ist davon auszugehen, dass ein Ungleichgewicht von mehreren Faktoren - wie genetischer Prädisposition, Immunsystem, Umweltfaktoren und dem intestinalen Mikrobiom - die Entstehung von CED begünstigt¹³.

Mit den zur Therapie verfügbaren Medikamenten – neben Kortikosteroiden sind dies Immunsuppressiva (z.Bsp. Azathioprin, 6-Mercaptopurin Methotrexat), sowie Biologika (z.Bsp. Anti-TNF α -Antikörper, Anti- α 4 β 7-Integrin-Antikörper, Anti-IL12/23-Antikörper) - lässt sich bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Remission der entzündlichen Darmerkrankung erzielen¹⁴⁻¹⁷. Bei 10 - 20% der Patienten^{18,19} kommt es zu chronisch-aktiven Verläufe mit entsprechend erhöhtem Risiko für Komplikationen (narbige und entzündliche Stenosen des Darms, Anämie, Vitamin-Mangelzustände, Fistelleiden, Osteoporose, sowie extraintestinale Manifestationen). Insbesondere bei M. Crohn ist durch eine chirurgische Therapie keine Heilung möglich, während bei der Colitis ulcerosa durch eine Proktokolektomie mit Anlage eines ileoanalen Pouch eine (Defekt-) Heilung möglich ist²⁰.

Begleitend zur eigentlichen Entzündung im Darm treten bei etwa 5-50% der Patienten mit CED sogenannte extraintestinale Manifestationen (EIM) auf²¹⁻²⁴. So können Enteropathie-assoziierte Arthropathien (ankylosierende Spondylitis, Sakroiliitis oder Arthritis eher peripherer Gelenke), Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Primär Sklerosierende Cholangitis oder ophthalmologische Manifestationen beobachtet werden²⁵. Am häufigsten (in bis zu 40%) treten Gelenkmanifestationen auf^{26,27}. Das Auftreten einer EIM prädisponiert bei betroffenen Patienten zu weiteren EIMs²³. In mehr als 70% der Fälle geht die Diagnose der Darmerkrankung den extraintestinalen Manifestationen voraus; extraintestinale Manifestationen können aber umgekehrt auch der Diagnose von CED vorausgehen²⁸.

Neben den *primären* EIMs werden extraintestinale Komplikationen beobachtet, die indirekt mit Folgen der Grunderkrankung oder ihrer Therapie assoziiert sein können. Diese auch als *sekundäre* extraintestinale Manifestationen bezeichneten Komplikationen der CED umfassen unter anderem Mangelerscheinungen durch Malabsorption, Osteoporose, Neuropathien, Nieren- und Gallenblasensteine²¹.

Schließlich handelt es sich bei CED um chronische Erkrankungen, die einen erheblichen Einfluss auf die Gesundheit und damit auch auf die Lebensqualität der Betroffenen haben²⁹. Es scheint daher – neben der Diagnostik und Thera-

pie der eigentlichen Erkrankung des Darms – wichtig, Aspekte der medizinischen Versorgung hinsichtlich der Lebensqualität und extraintestinalen Manifestationen zu betrachten. In dieser Arbeit sollen in diesem Sinne die Aspekte Familienplanung und Schwangerschaft, Knochengesundheit, Augenerkrankungen und sonographische Diagnostik genauer betrachtet werden.

Familienplanung bei Frauen mit CED

An CED erkranken häufig Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter. Die Interaktion von Krankheit, Kinderwunsch, Partnerschaft und Fruchtbarkeit spielt bei diesen Patientinnen, wie auch ihren Partnern, eine wichtige Rolle bei der Familienplanung. In zahlreichen Untersuchungen wurden medizinische Aspekte der Familienplanung (wie Fertilität, Schwangerschaftsverlauf, Fehlbildungsrate und perinatale Morbidität der Kinder) vorrangig aus der zweifelsohne wichtigen Perspektive einer optimalen medikamentösen Behandlung der CED betrachtet^{30,31}; die Sorgen der Betroffenen, die über die medizinische Versorgung im engeren Sinne hinausgehen können, finden hingegen wenig Beachtung.

Aus medizinischer Sicht ist bekannt, dass CED im Prinzip die Fertilität und den Schwangerschaftsverlauf im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht wesentlich beeinflussen^{32,33}. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2006, die 3907 Patientinnen mit CED umfasst, zeigte allerdings ein erhöhtes maternales bzw. fetales relatives Risiko: Im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung wurde bei Frauen mit CED 1.5-mal häufiger eine sectio caesarea durchgeführt, 1.8-mal häufiger kam es zu Frühgeburten oder kongenitalen Anomalitäten (odds ratio 2.37) und das Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht (< 2500 g) war im Vergleich zu gesunden Frauen verdoppelt³⁰.

In Bezug auf die medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft liegen inzwischen breite Erfahrungen mit anti-TNF α -Antikörpern, Thiopurinen und Mesalazin vor, die Therapie mit diesen Präparaten wird als sicher erachtet. Aufgrund der bislang sehr überschaubaren Erfahrungen mit Vedolizumab und Ustekinumab bei CED werden diese Medikamente als „wahrscheinlich sicher“ erachtet, während insbesondere Methotrexat aufgrund der nachgewiesenen Teratogenität kontraindiziert ist^{34–36}. Es gibt unter Beachtung dieser Einschränkungen nur vereinzelt Beobachtungen, die auf ein möglicherweise erhöhtes

Risiko für Fehlgeburten oder Fehlbildungen durch die medikamentöse Therapie bei CED schließen lassen^{37,38}.

Eine „freiwillige Kinderlosigkeit“ wurde erstmals bei Patientinnen in Illinois mit CED beschrieben³⁹. Es wurde beobachtet, dass Patientinnen vor Diagnosestellung einer CED genauso viele Schwangerschaften austragen wie Frauen der gesunden Vergleichsbevölkerung. Nach Diagnosestellung werden von betroffenen Frauen jedoch - im Vergleich zur gesunden Bevölkerung - weniger Kinder geboren⁴⁰. Da die Fertilität der an CED erkrankten Patientinnen – biologisch gesehen - insgesamt nicht wesentlich beeinträchtigt ist, scheinen *indirekt* krankheitsbezogene Gründe einen nicht unbedeutenden Einfluss auf die Familienplanung bzw. die Fertilität zu haben. In einer Untersuchung in Australien⁴¹ konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit CED häufig unzureichend hinsichtlich Kinderwunsch und Schwangerschaft bei CED informiert waren. Es lässt sich postulieren, dass aus diesen unausgesprochenen Sorgen die Vermeidung einer Schwangerschaft resultieren kann. Zudem konnte zu diesem Thema eine nur begrenzte und letztlich unzureichende Beratung der Betroffenen durch die behandelnden Ärzte konstatiert werden: Ärzte neigen häufig aus Vorsicht oder Unsicherheit dazu, Patientinnen mit CED von einer Schwangerschaft abzuraten, auch wenn sich für diesen allgemeinen Rat aus der Literatur oder entsprechenden Leitlinien keine Rechtfertigung ergibt^{42–44}.

Ähnlich wurde in einer jüngeren Arbeit, bei der 358 Patienten mit CED befragt wurden, gezeigt, dass eine sexuelle Dysfunktion unter den Patienten signifikant häufiger zu beobachten war als bei einer gesunden Kontrollgruppe – diese sexuelle Dysfunktion allerdings weniger von der Aktivität der CED beeinflusst wurde, sondern vielmehr mit gestörter sozialer und emotionaler Funktion, Angst und Depression assoziiert war⁴⁵.

Darüber hinaus liegen aus Deutschland keine systematischen Untersuchungen zu Kinderwunsch und Schwangerschaft aus Sicht der Betroffenen vor. Wünschenswert ist in diesem Zusammenhang eine prospektive, kontrollierte Untersuchung. Es ist allerdings aufgrund der Fragestellung selbst in einem multizentrischen Studiendesign schwierig, prospektive Daten zu therapieassoziierten Komplikationen zu erheben.

CED und Osteoporose

Patienten mit CED leiden im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung häufiger an Osteopenie oder Osteoporose⁴⁶, eine Prävalenz von 12% bis über 40% wurde beobachtet^{47–49}. Diese Komplikation wird durch mehrere Faktoren im spezifischen Zusammenhang mit CED begünstigt: neben der chronischen, systemischen Inflammation⁵⁰, die vermittelt durch inflammatorische Zytokine wie IL-1, IL-22 und TNF zu einer Osteoklastenstimulation führt⁵¹, sind dies insbesondere Nebenwirkungen der Behandlung mit Kortikosteroiden - abhängig von Dosis und Therapiedauer⁴⁷. Aufgrund der komplexen Interaktion von Therapie, Erkrankung und Komplikation kann jedoch nicht regelmäßig eine Korrelation von Knochenkrankung und Therapie mit Kortikosteroiden nachgewiesen werden⁵². Weitere Risikofaktoren sind bei der Entstehung von Osteoporose bei Patienten mit CED beschrieben worden: Mangelernährung, Alter, weibliches Geschlecht, körperliche Inaktivität, Untergewicht und Nikotinaabus^{53–55}. Auch diese Risikofaktoren werden aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse mitunter kontrovers diskutiert^{56,57}.

Zur Vorbeugung einer Osteopenie und Osteoporose – und somit zur Senkung des Frakturrisikos – wird Patienten mit CED nicht nur zu einer Anpassung der Lebensgewohnheiten (u.a. Nikotinabstinenz, körperliche Belastung) geraten, sondern insbesondere sollten die Patienten unter systemischer Kortikosteroidtherapie auch zu einer zusätzlichen Einnahme von Calciumpräparaten angehalten werden⁴⁶, zudem sollte im Falle eines nachgewiesenen Vitamin D-Mangels (25-OH-Vitamin D) eine entsprechende Substitution erfolgen⁵⁸ – in der Leitlinie der DGVS zur Colitis ulcerosa wird eine regelmäßige Substitution von Vitamin D und Calcium empfohlen⁵⁹, seitens der ECCO wird in der Leitlinie zu EIM die regelmäßige Gabe zumindest von Vitamin D unter Kortikosteroidtherapie empfohlen⁶⁰. Untersuchungen zur zusätzlichen prophylaktischen Einnahme von Bisphosphonaten zeigten uneinheitliche Ergebnisse hinsichtlich des Effekts auf die Knochendichte^{47,61–64}, so dass die Gabe von Bisphosphonaten nicht zur *Prophylaxe* einer Osteoporose oder Osteopenie empfohlen wird, sondern nur zur Therapie einer entsprechend diagnostizierten Osteoporose. Die Indikationsstellung hierzu wird im Detail unterschiedlich gesehen: während in der Leitlinie der DGVS zu M. Crohn eine konsequente Therapie der erwachse-

nen Patienten mit Osteoporose empfohlen wird⁵⁸, ist die Empfehlung für Patienten mit Colitis ulcerosa aufgrund einer schwächeren Datenlage deutlich zurückhaltender⁵⁹. In der Leitlinie der ECCO zu EIM wird auf die insgesamt knappe Datenlage verwiesen und empfohlen, vor allem bei postmenopausalen Frauen mit erniedrigter Knochendichte oder nach vorangegangenen spontanen Frakturen eine Behandlung mit Bisphosphonaten zu initiieren⁶⁰.

Die Beurteilung der Knochendichte erfolgt mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie⁶⁵. Die Empfehlungen der Leitlinien bzw. Fachgesellschaften zur Diagnostik und Therapie von Knochenkrankheit bei CED werden aber im klinischen Alltag nicht regelmäßig umgesetzt^{66,67}. Das kann an einer Unterschätzung der Relevanz dieser Manifestation von CED liegen (geringe *awareness*). Denkbar ist zudem als ungünstiger Faktor in Deutschland die geringe Bereitschaft der Versicherungsträger, die Kosten einer Knochendichtemessung zu übernehmen⁶⁸, wenngleich hier in den vergangenen Jahren deutliche Verbesserungen erkennbar sind^{58,69}.

CED und Auge

Die Häufigkeit (primärer) okulärer EIMs wird in älteren Studien mit 5-12 % angegeben, wobei bei Patienten mit M. Crohn okuläre EIMs etwas häufiger beobachtet werden als bei Patienten mit C. ulcerosa⁷⁰. In jüngeren Studien werden Inzidenzen von bis zu 30% für Patienten mit CED^{24,71-74}, oder sogar von bis zu 60% bei Patienten mit M. Crohn⁷⁵ angegeben. Die Datenlage hierzu ist insgesamt spärlich, entsprechend unsicher und stark abhängig von der beobachteten Patientengruppe (populationsbasierte Erhebungen vs. Erhebungen an Zentren der tertiären Versorgung) sind Aussagen zur Häufigkeit dieser Krankheitskomplikation.

Ophthalmologische Manifestationen der CED können - wie auch andere EIMs - in seltenen Fällen der Erstdiagnose vorangehen, typischerweise werden diese im frühen Verlauf der Darmerkrankung festgestellt und verhalten sich hinsichtlich der Krankheitsaktivität parallel zur Grunderkrankung^{76,77}. Bei aktiver Darmerkrankung mit Pyoderma gangraenosum werden in 50 – 90% der Fälle auch Manifestationen an Auge und Gelenken beobachtet⁷⁸, auch bei Enteropathie-assoziiierter Arthropathie ist die Häufigkeit okulärer Manifestationen auf 33% erhöht⁷⁶.

Bei okulären EIMs handelt es sich nach aktuellem Wissensstand um ein multifaktoriell bedingtes Krankheitsbild, bei dem immunologische Reaktionen mit Toxinen und Antigenen, die die geschädigte intestinale Barriere passieren, ebenso eine Bedeutung zu haben scheinen^{79,80} wie eine genetische Prädisposition⁸¹ und ethnische Unterschiede⁸².

Neben den *primären* okulären EIMs können *sekundäre* Veränderungen auftreten⁸³. So wurde das Auftreten einer Katarakt als Folge der Kortikosteroidtherapie bei 13% der Patienten mit CED beschrieben⁷¹, auch ein erhöhter Augeninnendruck (bzw. Glaukom) wurde in über 20% der Patienten unter Kortikosteroidtherapie beobachtet⁸⁴. Schließlich können sogenannte *koinzidente*, also nicht CED-assoziierte, Beschwerden auftreten. Für das in diesem Zusammenhang mitunter genannte Sicca-Syndrom des Auges wurde allerdings auch ein gehäuftes Auftreten bei Patienten mit M. Crohn oder C. ulcerosa beschrieben (22% vs. 11%)⁷¹, so dass entgegen älterer Literatur ein primär oder sekundär ursächlicher (also nicht *koinzidenter*) Zusammenhang denkbar ist.

Insgesamt liegen nur wenige Studien zu okulären EIMs bei CED vor, zumeist handelt es sich um Fallberichte oder Fallserien, die größte prospektive Studie umfasst 116 Patienten⁷⁵. Die Daten zur Inzidenz beruhen vorrangig auf als historisch einzuschätzenden Untersuchungen mit kleiner Fallzahl, die aus der Zeit vor Einführung einer anti-TNF α -Therapie bzw. intensiven Therapiestrategien stammen. Eine anti-TNF α -Therapie ist aber auch bei okulären primären EIMs effektiv⁷⁸, so dass in Anbetracht des relativ breiten Einsatzes dieser Substanzen bei CED ein Einfluss auf die Häufigkeit von okulären EIMs denkbar ist.

Felekis et al. untersuchten in einer der größeren Studien zu dem Thema 60 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, darunter 6 Patienten unter Therapie mit Biologika (anti-TNF α -Therapie); sie beobachteten eine ophthalmologische Manifestation der Darmerkrankung bei 43% der Patienten – im Vergleich zu historischen Daten eine deutliche Diskrepanz, die möglicherweise auf eine genauere Untersuchung des Augenhintergrunds bzw. vollständige Diagnostik hinsichtlich einer posterioren Uveitis zurückzuführen ist. Mit 30% war die Inzidenz dieser posterioren Manifestation (Choroiditis, Vaskulitis, Neuritis optici) entsprechend hoch⁷¹.

Karmiris et al.⁸⁵ untersuchten retrospektiv 1860 Patienten mit CED, die an einem tertiären gastroenterologischen Zentrum behandelt wurden, hinsichtlich extraintestinaler Manifestationen. Bei 3% der Patienten wurde eine okuläre EIM dokumentiert, zumeist eine anteriore Uveitis oder Episkleritis. Kritisch anzumerken ist hier, dass nur Patienten mit Manifestationen der CED am Auge erfasst wurden, die einen Augenarzt konsultiert hatten. Dies führt sehr wahrscheinlich zu einer erheblichen Unterschätzung der Prävalenz ophthalmologischer EIMs. *Sekundäre* okuläre EIMs wurden nicht beschrieben, am ehesten bedingt durch Studiendesign und Fragestellung.

Cloché et al. untersuchten 306 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, von denen 89 Patienten (32%) Beschwerden hinsichtlich des Auges angaben. Diese wurden augenärztlich untersucht. Bei der Mehrheit dieser symptomatischen Patienten, von denen etwa die Hälfte mit anti-TNF -Antikörpern behandelt wurde, wurden als koinzident klassifizierte Augenerkrankungen diagnostiziert (Sicca-Syndrom des Auges, Blepharitis), primäre ophthalmologische Manifestationen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wurden in unter 5% festgestellt. Das Auftreten okulärer Symptome (z.B. Brennen, Jucken, Tränen) war demnach nicht regelmäsig mit objektivierbaren primären extraintestinalen Manifestationen am Auge assoziiert^{74,86}. Eine augenärztliche Diagnostik nur aufgrund von Symptomen führt entsprechend zu einer Unterschätzung der Häufigkeit von Augenerkrankungen. Eben dieses symptomorientierte Vorgehen wird aber – sicherlich auf aufgrund der geringen Datenlage - in der Leitlinie der DGVS empfohlen: „bei Verdacht auf eine okuläre Manifestation soll eine fachärztliche, ophthalmologische Untersuchung und Mitbehandlung durchgeführt werden“⁸⁷. In der Leitlinie der ECCO zu EIM bei CED⁶⁰ wird empfohlen, zur Behandlung einer unkomplizierten Episkleritis nicht notwendigerweise einen Augenarzt hinzu zu ziehen – bei Hinweisen auf Uveitis oder Scleritis (basierend auf den jeweiligen Leitsymptomen Schmerzen, Lichtscheu, Sehstörung) wird allerdings eine ophthalmologische Mitbehandlung empfohlen. Problematisch ist in diesem Zusammenhang, dass sich die in erster Linie behandelnden Ärzte (Gastroenterologen, Internisten, Chirurgen, Pädiater) häufig nicht hinreichend kompetent fühlen, eine entsprechende Diagnostik durchzuf hren⁸⁷.

Aufgrund der insgesamt sehr überschaubaren Datenlage ist eine evidenzbasierte Empfehlung zur spezialisierten augenärztlichen Diagnostik bei Patienten mit CED nicht möglich. Eine Diagnostik nur von symptomatischen Patienten erfasst möglicherweise nur einen Teil der tatsächlich betroffenen Patienten, da sich die Augenerkrankungen in frühen Stadien oft nicht symptomatisch zeigen. Zudem scheinen sich bei vielen der symptomatischen Patienten koinzidente Befunde zu finden, die nicht einer primären oder sekundären extraintestinalen Manifestation der CED entsprechen.

Bildgebung bei CED

Die endoskopische Diagnostik, aber auch die Sonographie des Darmes und die MR-Enterographie (historisch „nach Sellink“ benannt) gehören zur apparativen Standarddiagnostik bei CED^{58,59}. Die Verfahren erlauben eine *in vivo*-Beurteilung der entzündlichen Aktivität und der Ausdehnung bzw. des Befallsmusters der CED. Die hochauflösende sonographische Diagnostik ist Bestandteil der Erstdiagnostik und bei entsprechender Expertise des Untersuchers gut geeignet zur Verlaufskontrolle bzw. zur Bestimmung des Befallsmusters und zur Diagnostik bei Verdacht auf Komplikationen (Abszesse, Fisteln, extraintestinale Manifestationen wie die Primär sklerosierende Cholangitis)^{58,59}.

Beim Menschen kann die Sonographie des Darms zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der CED und ihrer Komplikationen – wie Fisteln, Stenose oder Abszesse - mit hoher Sensitivität, Spezifität und hohem positiv und negativ prädiktivem Wert eingesetzt werden⁸⁸ und ist zudem zur postoperativen Verlaufskontrolle und Therapieplanung nach Ileozökalresektion bei M. Crohn geeignet⁸⁹. Beurteilt wird dabei vor allem die Dicke und Schichtung der Darmwand, sowie die den Darm umgebenden Strukturen^{90,91}. Zudem kann mittels Farbdopplersonographie die Vaskularisation der Darmwand und ihrer Umgebung beurteilt und semiquantitativ kategorisiert werden unter Verwendung des sog. „Limberg-Score“^{92–94}. Bisher eher experimentell, da noch nicht im vergleichbaren Umfang validiert, werden die kontrastmittelverstärkte Sonographie^{95,96} und die Elastographie der Darmwand⁹⁷ eingesetzt.

Trotz hoher Verfügbarkeit, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit, sowie trotz der vergleichsweise sehr geringen Kosten des nicht-invasiven Verfahrens ist die

Sonographie der Darmwand aber bei weitem noch nicht so breit etabliert, wie es aufgrund der genannten Eigenschaften zu erwarten wäre – wenngleich mit immer besser werdenden technischen Möglichkeiten regional eine zunehmende Akzeptanz zu verzeichnen ist⁹⁸.

Da trotz vielversprechender Ansätze⁹⁹ keine validen *in vitro*-Modelle für CED existieren, sind experimentelle Untersuchungen zur Überprüfung ätiologischer oder therapeutischer Konzepte ohne Tiermodelle bis auf weiteres nicht denkbar. Verschiedene Modelle der experimentellen Colitis sind bei Mäusen gut etabliert. Die Colitis wird in diesen Modellen durch Toxine induziert oder beruht auf genetischen Modifikationen der Tiere. So können verschiedene Formen und Ausprägungen einer experimentellen CED dargestellt werden^{100–102}. Um die entzündliche Aktivität der experimentellen Colitis *in vivo* zu beurteilen, werden typischerweise Gewicht, Stuhlkonsistenz und rektale Blutung beobachtet^{101,103}. Andere Parameter können erst *post mortem* beurteilt werden (Kolonlänge, Dicke des Kolons und histologische Parameter).

Eine relativ hohe Variabilität in der Ausprägung der experimentell erzeugten Colitis innerhalb einer Versuchsgruppe wird bei Nagern beschrieben, sowohl hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs als auch hinsichtlich der Intensität der Inflammation¹⁰⁴. Es wird daher vorgeschlagen, neben finalen (*post mortem*) Untersuchungen an *verschiedenen* Tieren einer Versuchsgruppe *in vivo*-Verlaufskontrollen an *identischen* Tieren durchzuführen¹⁰⁵: um die häufig beobachteten inter-individuellen Unterschiede im Verlauf der experimentellen Colitis auszugleichen und so neben einer höheren Genauigkeit weniger Tiere einsetzen zu müssen, wäre es sinnvoll, bildgebende Techniken weiter zu entwickeln, mit denen die Colitis auch beim Tiermodell *in vivo* dargestellt werden kann. Idealerweise sollte ein Verfahren etabliert werden, das weit verbreitet und auch unter Beachtung ökonomischer Aspekte gut verfügbar ist und das zudem eine hohe Reliabilität und Relevanz aufweist.

Hier bietet sich auch im experimentellen Bereich die Verwendung der Sonographie an. Im Tiermodell wird die intestinale Sonographie bisher nur sehr vereinzelt eingesetzt¹⁰⁶. Die Entwicklung von Sonographiegeräten mit zunehmend höherer Auflösung macht dieses Verfahren auch zur Anwendung beim Tiermodell zunehmend interessant, auch bei kleinen Nagern. Während es mitt-

lerweile umfangreiche Protokolle und verschiedene Instrumente zur Endoskopie bei Mäusen, namentlich zur Koloskopie, gibt¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, sind die publizierten Erfahrungen mit der Sonographie der Darmwand bei Mäusen begrenzt¹¹⁰. Ebenso gibt es nur vergleichsweise überschaubare Erfahrung mit der Computertomographie¹¹¹ und Magnetresonanztomographie^{104,112-114} bei kleinen Tieren, insbesondere wurden diese Verfahren nicht hinsichtlich Genauigkeit und Praktikabilität miteinander verglichen.

In der hierzu vorgelegten Arbeit¹¹⁵ werden die Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe insbesondere mit der hochauflösenden Sonographie mit Farb-Doppler bei der experimentellen Colitis der Maus beschrieben. Die sonographischen und dopplersonographischen Ergebnisse werden mit *post mortem*-Befunden, *in vivo*-endoskopischen Befunden und *in vivo*-Befunden eines Prototyps eines Benctop-MRT bei der akuten experimentellen Colitis bei der Maus verglichen.

2. Fragestellungen und Ziele

1. Basierend auf den Ergebnissen einer web-basierten, retrospektiven Befragung von Patientinnen mit CED im deutschsprachigen Raum sollten - neben einer deskriptiven Analyse von Kinderwunsch, Kinderzahl, Krankheit und Therapie - Patientinnen mit besonders hohem Beratungsbedarf identifiziert werden.

Es wurde untersucht, inwieweit neben Unsicherheiten, die unmittelbar durch Krankheitsaktivität und medikamentöse Therapie bedingt sind, auch Sorgen in Bezug auf Erblichkeit, partnerschaftliche Konflikte oder ein durch die Krankheit verändertes Körperbild mit möglicherweise resultierenden Unsicherheiten in der Sexualität einen Einfluss auf die Familienplanung haben.

2. Beobachtungen zur Knochengesundheit sollten in einer prospektiven, monozentrischen Untersuchung der Knochendichte deskriptiv und explorativ ausgewertet werden. Objektive Häufigkeit sowie Art bzw. Schweregrad der Manifestationen wurden durch die radiologische Knochendichtemessung bestimmt. Anhand dieser Darstellung und Auswertung sollte versucht werden, Risikopatienten zu charakterisieren und so ggf. Vorschläge zur

Präzisierung bzw. Erweiterung bereits bestehender Empfehlungen zur Diagnostik machen zu können.

3. In einer prospektiven, monozentrischen Untersuchung zu ophthalmologischen extraintestinalen Manifestationen von CED sollten entsprechende Symptome und Diagnosen deskriptiv und explorativ ausgewertet werden. Subjektive Beschwerden wurden strukturiert aufgezeichnet und mit Befunden bei Gesunden verglichen; objektive Häufigkeit sowie Art bzw. Schweregrad der Augenmanifestationen wurden durch eine qualifizierte, umfassende ophthalmologische Untersuchung bestimmt. Anhand dieser Daten sollte ein Risikoprofil für Augenerkrankungen bei CED-Patienten beschrieben werden, um ggf. Vorschläge zur Präzisierung bzw. Erweiterung bereits bestehender Empfehlungen zur Diagnostik machen zu können.
4. Am Beispiel der experimentellen murinen akuten Colitis sollte die Korrelation bildgebender *in vivo*-Untersuchungen mit etablierten *post mortem*-Parametern als Goldstandard mit dem Ziel evaluiert werden, das zu *in vivo*-Verlaufskontrolle der experimentellen Colitis am ehesten geeignete Verfahren zu identifizieren. Die Übertragbarkeit der experimentellen Ergebnisse auf die Diagnostik beim Menschen ist Teil der Diskussion.

3. Publikationen: Methoden und Ergebnisse

Die hier beschriebenen Methoden und Ergebnisse wurden in folgenden Arbeiten publiziert:

Jens Walldorf, Susanne Brunne, Fleur Sophie Gittinger, Patrick Michl: *Family planning in Inflammatory Bowel Disease - childlessness and disease-related concerns among female patients* European Journal of Gastroenterology and Hepatology 1/2018; 30(3):310-315

Jens Walldorf, Patrick Michl: *Sexual Dysfunction in Patients With Inflammatory Bowel Disease is not just a Matter of Quality of Life*. Journal of Crohn's and Colitis 2018, 505–506

Jens Walldorf, Annette Krummenerl, Kristin Engler, Juliane Busch, Matthias M Dollinger, Thomas Seufferlein, Jörg G Albert: *Health care for osteoporosis in inflammatory bowel disease: Unmet needs in care of male patients?*. Journal of Crohn's and Colitis 01/2013; 7(11).

Jens Walldorf, Maria Twarz, Celestina Schober, Patrick Michl, Thomas Hammer: *High frequency of secondary, but not primary ocular manifestations of inflammatory bowel disease in patients treated at a tertiary care center*. European Journal of Gastroenterology and Hepatology European journal of gastroenterology and hepatology 2018; 30(12): 1502-1506

J Walldorf, M Hermann, M Porzner, S Pohl, H Metz, K Mäder, A Zipprich, B Christ, T Seufferlein: *In-vivo monitoring of acute DSS-Colitis using Colonoscopy, high resolution Ultrasound and bench-top Magnetic Resonance Imaging in Mice*. European Radiology 05/2015; 25(10).

Familienplanung und Schwangerschaft

Basierend auf früheren Befragungen⁴¹ wurde ein Fragebogen zu dem Thema „Familienplanung und Schwangerschaft“ entwickelt. Der Fragebogen wurde auf einer deutschen, nicht-kommerziellen, web-basierten Plattform (www.soscisurvey.de) veröffentlicht und zur freiwilligen, anonymen Teilnahme freigegeben. Zur Teilnahme eingeladen wurden Betroffene über die DCCV (Deutsche Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung e.V.), die ÖMCCV (Österreichische Morbus Crohn-Colitis ulcerosa Vereinigung) und die SMCCV (Schweizerische Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung), sowie durch eine persönliche Einladung von behandelnden Ärzten. Einschlusskriterien waren neben weiblichem Geschlecht ein Alter von über 18 Jahren und eine gesicherte CED, ausdrücklich wurden auch kinderlose Frauen zur Studienteilnahme eingeladen.

An der Befragung nahmen 443 Patientinnen mit CED teil. Ausgewählte soziodemographische Daten und krankheitsbezogene Informationen zu diesen Patientinnen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Soziodemographische und krankheitsbezogene Daten aller Frauen mit CED, sowie der Untergruppen der Frauen mit Kindern, die nach Diagnosestellung der CED geboren wurden (IBD-Mütter), und der Frauen ohne Kinder nach Diagnosestellung (IBD-Kinderlos). Die statistische Signifikanz wurde mit dem Chi-Quadrat-Test getestet.

	Betroffene		Untergruppen				χ^2
			CED-Mütter		CED-Kinderlos		
	n = 443	%	n = 123	%	n = 234	%	
Partnerschaft							
verheiratet/Partnerschaft	364	82.2	118	95.9	192	82.1	<0.001
alleinstehend	67	15.1	0	0.0	38	16.2	
geschieden / getrennt	12	2.7	5	4.1	4	1.7	
Diagnose							
Colitis ulcerosa	148	33.4	43	35.0	71	30.3	0.56
M. Crohn	274	61.9	76	61.8	150	64.1	
Perianale Erkrankung	110	24.8	32	33.3	61	26.2	0.99
Indeterminierte Colitis	21	4.7	4	3.2	13	5.6	
Alter bei Diagnose (Montreal Klassifikation)							
<16 (A1)	95	21.4	8	6.5	57	24.5	
17-40 (A2)	348	78.6	115	93.5	176	75.5	
Bisherige Medikation (zu irgendeiner Zeit der Erkrankung)							
Mesalazin	309	69.8	93	75.6	164	70.1	0.3
Azathioprin/6-MP	241	54.4	71	57.7	140	59.8	0.7
Prednisolon	224	50.6	68	55.3	126	53.9	0.8
Budesonid	157	35.4	45	36.6	91	38.9	0.7
anti-TNF α -Antikörper	128	28.9	26	21.1	84	35.9	0.004
Antibiotika	41	9.3	11	8.3	24	8.7	0.9
Methotrexat	23	5.2	4	3.3	18	7.7	0.09
keine	23	5.2	2	1.6	10	4.3	0.2
Chirurgische Therapie							
Abdominelle Chirurgie	185	41.8	52	42.3	101	43.2	0.6
>1 abdom. Chirurg.	71	16.0	18	14.6	43	18.4	0.9
permanentes Stoma	40	9.0	5	4.1	30	12.8	0.008
ileo-analer Pouch	17	3.8	6	4.9	6	2.6	0.3

Häufig wurde berichtet, dass die Darmerkrankung die Familienplanung beeinträchtigte: 37,7% der Mütter mit CED stimmten zu, dass die Darmerkrankung erheblichen Einfluss auf die Familienplanung hatte. 40,9% der Mütter mit CED gaben an, dass sie die Familienplanung wegen der Darmerkrankung verschoben hatten (häufig für mehr als zwei Jahre!), und 64,7% der Patientinnen waren kinderlos.

Die Kinderlosigkeit im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung nahm mit dem Alter zu (Tabelle 2). Bei Frauen, die älter als 35 Jahre waren, war die Prävalenz von Kinderlosigkeit bei Betroffenen mit CED signifikant höher als bei Frauen in einer deutschlandweiten, repräsentativen Befragung im Jahr 2012¹¹⁶ (36.7% vs. 22.9%, OR 1.9, $p < 0.001$).

Mit der Beratung durch den betreuenden Arzt insgesamt, d.h. unabhängig von Familienplanung und Schwangerschaft, waren 44.2% der Frauen zufrieden - allerdings nur 27.3% mit der spezifischen Beratung hinsichtlich Familienplanung und Schwangerschaft (vgl. Tabelle 3): Bei Frauen, die nach Diagnosestellung kinderlos blieben (in der Tabelle: „CED-Kinderlos“), zeigen sich höhere Unsicherheiten und Sorgen im Vergleich zu Frauen mit CED, die nach Diagnosestellung Kinder bekamen (in der Tabelle: „CED-Mütter“). Zudem war die Zufriedenheit mit der ärztlichen Beratung *allgemein* zwar vergleichbar, mit Blick auf die spezifische Beratung zu Schwangerschaft und Familienplanung zeigte sich aber eine geringere Zufriedenheit bei kinderlosen CED-Patientinnen im Vergleich zu Patientinnen mit Kindern. Insbesondere Frauen unter 25 Jahren waren mit der Beratung zur Familienplanung weniger zufrieden (Tabelle 4) und wünschten sich zugleich eine intensivere Beratung. Häufige Sorgen hinsichtlich Familienplanung und Schwangerschaft waren die Erbllichkeit der CED, die Behandlung während bzw. vor der Schwangerschaft und Fehlgeburten (Tabelle 3).

Tabelle 2: Altersspezifische Kinderlosigkeit aller Frauen mit CED im Vergleich zur deutschen Durchschnittsbevölkerung (German Microcensus 2012¹¹⁷). Statistische Signifikanz und Odds Ratio wurden mit dem Chi-Quadrat-Test kalkuliert.

Alter (Jahre)	% kinderlose Frauen		χ^2	OR
	alle Frauen mit CED (n=443)	Microcensus		
<24	93.3	94.0	0.58	0.8
25-29	77.8	72.4	0.19	1.3
30-34	57.3	45.0	0.01	1.6
>35	36.7	22.9	<0.001	1.9

24.4% der an der Umfrage teilnehmenden Mütter mit CED wurden während der Schwangerschaft mit Thiopurinen behandelt (14.5% Prednisolon, 6.9% Budesonid, 4.5% anti-TNF α -Antikörper, 38.5% Mesalazin-Präparate). 47.3% der Mütter gaben an, dass sie zumindest einen Teil der Medikation vor oder zu Beginn der Schwangerschaft absetzten, 22.9% beendeten die Behandlung der CED im Rahmen der Schwangerschaft ganz. 48.3% der Mütter berichteten, dass sie beim Reduzieren oder Absetzen von Medikamenten ärztlichen Rat befolgten. Die häufigsten Gründe, die Therapie zu beenden, waren "Sorgen um das Kind" (55% der Mütter mit CED). Dagegen waren "Sorgen um das Kind" für 30.5% der Teilnehmerinnen an dieser Studie ein wichtiger Grund, die Medikation fortzusetzen. Andere Argumente, die Medikation fortzusetzen, waren ärztlicher Rat (58.6%) und die Angst, während der Schwangerschaft einen Schub zu erleiden (39.8%).

Tabelle 3: Einfluss der CED: Sorgen und Zufriedenheit mit ärztlicher Beratung hinsichtlich Familienplanung und Schwangerschaft. Score entsprechend einer modifizierten 10-Punkt-Likert-Skala („0“ entsprechend „stimme überhaupt nicht zu“ und „10“ entsprechend „stimme voll und ganz zu“). Signifikanz wurde mit dem Student's-T-Test ermittelt.

	Betroffene %. n = 443	Untergruppen		Signifikanz
		CED-Mütter %. n = 123	CED-Kinderlos %. n = 234	
Score Mittelwert \pm SD				
Einfluss der CED auf Familienplanung				
CED hatte relevanten Einfluss auf meine Familienplanung	6.0 \pm 3.6	5.0 \pm 3.8	6.5 \pm 3.4	<0.001
Durch CED hatte ich physische Probleme, schwanger zu werden	3.2 \pm 3.2	2.3 \pm 2.7	3.8 \pm 3.4	<0.001
Sorgen				
Aufgrund der CED nicht in der Lage, Kinder zu versorgen	4.3 \pm 3.2	3.4 \pm 2.6	4.5 \pm 3.3	<0.001
Unsicher hinsichtlich des Effekts der Medikamente auf Schwangerschaft	6.1 \pm 3.5	4.6 \pm 3.5	6.6 \pm 3.3	<0.001
Ungünstiger Effekt der CED auf Schwangerschaft	4.4 \pm 3.2	3.0 \pm 3.0	4.6 \pm 3.0	<0.001
Erhöhtes Fehlbindungsrisiko durch CED	3.4 \pm 3.0	2.2 \pm 2.3	3.8 \pm 3.1	<0.001
Erblichkeit des CED	7.4 \pm 3.0	7.0 \pm 2.9	7.4 \pm 3.1	0.3
Erhöhtes Fehlgeburtsrisiko durch CED	5.6 \pm 3.6	3.8 \pm 3.2	6.2 \pm 3.5	<0.001
Ich war zufrieden mit der ärztlichen Beratung hinsichtlich...				
...CED im Allgemeinen	6.6 \pm 2.5	6.8 \pm 2.5	6.6 \pm 2.5	0.6
... Medikation im Allgemeinen	6.3 \pm 2.7	6.6 \pm 2.6	6.4 \pm 2.7	0.5
... Schwangerschaftsrisiken bei CED	5.2 \pm 3.1	5.9 \pm 3.3	5.1 \pm 3.0	0.03
... Medikation bei CED in Schwangerschaft	5.5 \pm 3.1	6.2 \pm 3.2	5.4 \pm 3.0	0.04
Ich wünsche mir mehr Informationen zum Thema CED und Schwangerschaft	6.2 \pm 3.0	5.8 \pm 3.2	6.5 \pm 2.9	0.06

Tabelle 4: Patientinnen mit CED. Altersspezifische Sorgen und Zufriedenheit mit ärztlicher Beratung hinsichtlich Familienplanung und Schwangerschaft. Score entsprechend einer modifizierten 10-Punkt-Likert-Skala („0“ entsprechend „stimme überhaupt nicht zu“ und „10“ entsprechend „stimme voll und ganz zu“). Die Signifikanz wurde mit der one-way-ANOVA ermittelt, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen entsprechend der post-hoc-Analyse sind gesondert gekennzeichnet mit #, + und §.

Alter (Jahre)	Betroffene (n=443)					Signifikanz
	18-25 n = 89	26-30 n = 117	31-35 n = 128	36-40 n = 59	>40 n = 50	
Score Mittelwert ±SD						
Einfluss der CED auf Familienplanung						
CED hatte relevanten Einfluss auf meine Familienplanung	5.5 ±3.3	6.2 ±3.5	6.5 ±3.6	6.2 ±3.7	5.0 ±4.0	0.07
Durch CED hatte ich physische Probleme, schwanger zu werden	2.5 ±2.7	3.0 ±3.1	3.2 ±3.1	4.0 ±3.7	3.4 ±3.5	0.17
Sorgen						
Aufgrund der CED nicht in der Lage, Kinder zu versorgen	4.4 ±3.3	4.2 ±3.2	4.5 ±3.3	3.9 ±3.1	4.2 ±3.1	0.88
Unsicher hinsichtlich des Effekts der Medikamente auf Schwangerschaft	6.5 [#] ±3.3	6.3 ±3.4	6.3 ±3.5	4.9 [#] ±3.7	5.4 ±3.5	0.04
Ungünstiger Effekt der CED auf Schwangerschaft	4.7 ±2.9	4.9 ±3.4	4.2 ±3.3	3.8 ±3.0	3.9 ±3.3	0.15
Erhöhtes Fehlbindungsrisiko durch CED	4.0 ±3.1	3.6 ±3.2	3.5 ±3.1	2.8 ±2.5	2.6 ±2.4	0.05
Erblichkeit des CED	7.7 ±2.9	7.4 ±3.1	7.6 ±3.0	6.9 ±2.8	6.8 ±3.0	0.26
Erhöhtes Fehlgeburtsrisiko durch CED	6.0 [#] ±3.5	6.0 ⁺ ±3.6	5.8 ±3.4	4.6 ±3.4	4.2 ^{#+} ±3.7	0.01
Ich war zufrieden mit der ärztlichen Beratung hinsichtlich...						
...CED im Allgemeinen	6.3 ±2.3	6.9 ±2.4	6.5 ±2.8	6.9 ±2.5	6.5 ±2.5	0.50
... Medikation im Allgemeinen	5.8 ±2.5	6.4 ±2.8	6.5 ±2.8	6.7 ±2.7	6.4 ±2.5	0.25
... Schwangerschaftsrisiken bei CED	4.2 ^{#+} ±3.0	5.3 ±3.0	5.6 [#] ±3.2	6.1 ⁺ ±3.0	4.9 ±2.9	<0.01
... Medikation bei CED in Schwangerschaft	4.6 ^{#+} ±3.1	5.5 ±3.1	5.8 [#] ±3.2	6.2 ⁺ ±3.1	5.2 ±3.0	0.02
Ich wünsche mir mehr Informationen zum Thema CED und Schwangerschaft	6.6 [#] ±2.7	6.4 [§] ±3.0	6.5 ⁺ ±3.0	6.0 ±3.4	5.0 ^{#+§} ±3.0	0.03

Die wichtigsten Informationsquellen in Bezug auf Schwangerschaft und CED waren Internetquellen (85.3%), der ärztliche Rat (84.0%) und Informationen von Selbsthilfegruppen (72.5%). Zeitungen und Zeitschriften waren für 24.4% wichtig, andere Quellen für 8%. Spezifische Fragen zu Schwangerschaftsschwierigkeiten wurden vorzugsweise mit dem Frauenarzt (42.4%) und seltener mit dem Gastroenterologen (23.5%) oder dem Hausarzt (8.3%) besprochen. 64.9% der Patienten berichteten, dass sie die Informationen in der Packungsbeilage ihrer Medikation sorgfältig lesen. 16.9% gaben demgegenüber an, dass sie diese Informationen überhaupt nicht lesen. Bezüglich der Schwangerschaft fühlten sich 45.7% der Patienten durch die Informationen in den Broschüren verunsichert. Als mögliche Verbesserungen stimmten die Frauen darin überein, dass Packungsbeilagen detailliertere Informationen über die Erfahrungen mit den Medikamenten in der Schwangerschaft enthalten sollten (60.8% stimmen zu).

In einer weiteren Arbeit¹⁸ wurde der Einfluss der CED auf Sexualität und Körperbild im Zusammenhang mit Familienplanung bzw. Kinderlosigkeit bei denselben Teilnehmerinnen an der Umfrage analysiert. 6 Stellungnahmen zu Sexualität und Körperbild wurden auf einer 10-Punkt-Likert-Skala bewertet (Tabelle 5).

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang von beeinträchtigter Selbstwahrnehmung (*impaired body image*) bzw. Sexualität und Kinderlosigkeit gezeigt werden: Kinderlose Frauen mit CED gaben signifikant häufiger als Mütter mit CED an, krankheitsbedingt weniger intim aktiv zu sein, den Partner als weniger sexuell interessiert an gegenseitiger Sexualität zu erleben, betrachteten sich seit Diagnosestellung als weniger attraktiv und hatten ein höheres Schamgefühl.

Tabelle 5: Korrelation der Bewertung von Stellungnahmen zu Sexualität und Körperbild (modifizierter Likkert Score) mit Kinderlosigkeit. Der mittlere Score \pm SD für alle Teilnehmerinnen, sowie für kinderlose und Mütter mit CED ist angegeben, sowie die Häufigkeit (%), mit der die Stellungnahmen mit einem Score >7 bewertet wurden ("starke Zustimmung"), sowie wiederum die entsprechenden Ergebnisse mit (Score >7) oder ohne starker Zustimmung (score ≤ 7) jeweils für Kinderlose und Mütter. Die Signifikanz für p1 wurde mit Student's t-test ermittelt, für p2 und die entsprechende Odds Ratio (OR) mit Chi²-Test.

Stellungnahme	Mittlerer Score \pm SD				Score > 7 n (% von 420)	Kinderlosigkeit (Häufigkeit in %)			
	alle	kinderlos	Mütter	p1		Score > 7	Score ≤ 7	p2	OR
Ich fühle mich durch CED sexuell beeinträchtigt.	5.0 \pm 3	5.3 \pm 3	4.5 \pm 3	0.01	122 (29%)	73%	66%	.19	1.4
Durch CED habe ich weniger intime Aktivität.	4.3 \pm 3	4.6 \pm 3	3.8 \pm 3	0.02	99 (24%)	77%	66%	.03	1.7
Ich kann Sexualität nicht mehr wie vor Diagnosestellung genießen.	4.2 \pm 3	4.4 \pm 3	3.8 \pm 3	0.06	94 (22%)	75%	67%	.14	1.5
Mein Partner hat ein geringes Verlangen nach Sexualität mit mir aufgrund CED	2.1 \pm 2	2.2 \pm 2	1.8 \pm 1	0.02	22 (5%)	86%	67%	.06	3.0
Durch CED fühle ich mich weniger attraktiv.	4.8 \pm 3	5.3 \pm 3	4.0 \pm 3	<0.01	116 (28%)	79%	64%	.002	2.1
Ich habe ein erhöhtes Schamgefühl durch CED.	3.9 \pm 2	4.2 \pm 3	3.9 \pm 3	0.01	74 (18%)	81%	67%	.01	2.2

Osteoporose

In einer retrospektiven, monozentrischen Studie wurde die Versorgungsqualität hinsichtlich Diagnostik und Behandlung von Osteoporose untersucht. Es wurden 293 konsekutive Patienten mit CED eingeschlossen, 98 Patienten mit Colitis ulcerosa, 195 Patienten mit M. Crohn. Es erfolgte eine strukturierte Befragung der Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, Nikotinabusus, und krankheitsspezifischen Merkmalen (Diagnose, Befallsmuster, Dauer, Therapie, Komplikationen, Tabelle 6). Allen Patienten, die seit mindestens einem Jahr an CED erkrankt waren, wurde eine Knochendichtemessung (DXA) der LWS und des Femurs angeboten. Die Ergebnisse der Knochendichtemessung wurden dokumentiert, ebenso ggf. Frakturen (Datum, Lokalisation und Trauma, soweit eruierbar).

Eine Knochendichtemessung erfolgte bei 174 Patienten (59 Männer, 115 Frauen), das heißt bei knapp 60% der an der Studie teilnehmenden Patienten (Tabelle 6). Besonders häufig (i.e. zu über 75%) wurde der Empfehlung zur Knochendichtemessung von Patienten gefolgt, die kumulativ länger als 24 Monate mit Prednisolon oder Biologika behandelt wurden oder einen Dünndarmbefall bei M. Crohn hatten (Tabelle 6).

Bei den 174 untersuchten Patienten wurde in 38.5% eine verminderte Knochendichte (Osteopenie oder Osteoporose) festgestellt (Tabelle 8). Bei männlichen Patienten wurde häufiger eine verminderte Knochendichte festgestellt als bei Patientinnen (55.9% vs. 29.6%, $p = 0.03$) – damit war das Risiko für eine verminderte Knochendichte bei jungen Männern vergleichbar mit dem postmenopausaler Frauen (Tabelle 8). Das Risiko für eine Osteoporose war entsprechend einer schrittweisen Regressionsanalyse bei Männern gegenüber Frauen knapp vierfach erhöht (OR 3.9, $p=0.025$). Als Risikofaktoren konnten außerdem die Dauer der Behandlung mit Steroiden und die Zeit seit Diagnosestellung der CED identifiziert werden (Anstieg des Risikos pro Monat Steroidbehandlung um Faktor 1.02, $p=0.003$, bzw. um den Faktor 1.1 pro Monat Krankheitsdauer der CED, $p=0.01$).

Tabelle 6: Charakteristika der Patienten bezüglich Alter, Body Mass Index (BMI), Nikotinabusus, Behandlung (Kortikosteroide, Thiopurine, Anti-TNF α -Wirkstoffe) und Krankheitsbild. In diesen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten beobachtet werden (Chi-Quadrat-Test, $p > 0.05$).

	Anzahl bzw. MW \pm SD (% aller Patienten)	Kein DXA n (bzw. MW \pm SD)	Patienten mit DXA			
			n (bzw. MW \pm SD)	% von Spalte 2	Männer (% der Männer)	Frauen (% der Frauen)
Alle Patienten	293	119	174	59.3%	59	115
Alter (Jahre)	40 \pm 14	39 \pm 15	42.2 \pm 13		44 \pm 14	41 \pm 12
BMI	23 \pm 4	24 \pm 5	23 \pm 4		24 \pm 5	23 \pm 3
BMI < 21 kg/m ²	45	16	29	64.4%	8 (13.5%)	21 (18.2%)
Nikotinabusus	96	37	59	60.1%	21 (35.6%)	38 (33%)
männlich	110	61	59	53.6%		
weiblich	183	68	115	62.8%		
Medikation (Anamnese)						
Kortikosteroide	251 (85.5%)	98	153	61.3%	52 (88.1%)	101 (87.8%)
< 6 Monate	47 (18.7%)	26	21	44.6%	6 (11.6%)	15 (14.9%)
6-24 Monate	82 (32.7%)	33	49	59.7%	15 (28.9%)	33 (32.7%)
>24 Monate	99 (39.2%)	15	84	84.5%	31 (59.5%)	53 (52.5%)
unbekannt	23 (9.4%)	19	4	17.4%	3	1
Thiopurine	230 (78.9%)	77	153	66.5%	56 (94.9%)	97 (84.3%)
anti-TNF α	89 (30.4%)	21	68	76.4%	25 (43.8%)	43 (37.4%)
Befallsmuster						
UC	98 (33.5%)	45	53	54.1%	24 (40.7%)	29 (25.2%)
CD, Colitis	33 (11.3%)	14	19	57.6%	5 (8.5%)	14 (21.2%)
CD, Ileum u. Kolon	115 (39.2%)	50	65	56.2%	19 (32.2%)	46 (40.0%)
CD, Dünndarm	47 (16%)	10	37	78.7%	11 (18.6%)	26 (22.6%)

Eine Behandlung der Osteoporose mit Bisphosphonaten erfolgte bei 96.2% der Patienten, eine Behandlung bei Osteopenie (Calcium und Vitamin D) erfolgte in 97.2% der Patienten.

Bei 59 der initial hinsichtlich Knochendichte untersuchten Patienten (i.e. 34% dieser Patienten) erfolgte eine entsprechende Verlaufsuntersuchung (Übersicht in Tabelle 7). Dabei zeigte sich insgesamt eine Verschlechterung der Knochengesundheit. Patienten mit initial normaler Knochendichte hatten bei der radiologischen Kontrolle, die im Mittel nach 43 Monaten erfolgte, eine signifikant niedrigere Knochendichte (mittlerer T-Score -0.01 ± 0.6 vs. -1.06 ± 0.9 , $p = 0.0004$). Bei Patienten mit Osteoporose konnte bei einer Verlaufskontrolle nach durchschnittlich 27 Monaten eine Verbesserung der Knochendichte verzeichnet werden.

Tabelle 7: Ergebnisse der Verlaufskontrollen der Knochendichtemessung (DXA) im Vergleich zum Ausgangsbefund. Die Ergebnisse werden als mittlerer T-Score \pm SD angegeben, zudem ist die mittlere Dauer bis zur Verlaufskontrolle \pm SD (in Monaten) angegeben. Die Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test bestimmt. * Anteil (%) der 174 Patienten bei denen mindestens eine Knochendichtemessung erfolgte.

	Basis DXA		Kontrolle DXA		P
	Patienten mit Kontrolle (% der Patienten*)	mittlerer Basis T-Score \pm SD	Mittlere Dauer bis Kontrolle (Monate \pm SD)	mittlerer T-Score \pm SD	
Alle Patienten	59 (33.9%)	-2.16 \pm 1.75	32.2 \pm 17.3	-2.24 \pm 1.38	n.s.
Männer	22 (37.2%)	-2.59 \pm 1.52	29.9 \pm 17.1	-2.62 \pm 1.18	n.s.
Frauen	37 (32.1%)	-1.91 \pm 1.85	33.6 \pm 17.5	-2.01 \pm 1.46	n.s.
Normaler Befund bei erster Messung					
alle Patienten mit normalem DXA	19 (17.8%)	-0.01 \pm 0.59	43.2 \pm 20.6	-1.06 \pm 0.89	0.0004
Männer	4 (15.4%)	0.03 \pm 0.35	47.3 \pm 26.2	-1.85 \pm 0.70	n.s.
Frauen	15 (18.5%)	-0.02 \pm 0.65	42.1 \pm 19.8	-0.85 \pm 0.83	0.01
Osteopenie bei erster Messung					
alle mit Osteopenie	10 (41.7%)	-2.26 \pm 0.15	27.0 \pm 11.8	-2.16 \pm 0.57	n.s.
Männer	4 (30.8%)	-2.29 \pm 0.18	27.0 \pm 13.6	-2.24 \pm 0.31	n.s.
Frauen	6 (54.5%)	-2.25 \pm 0.14	26.9 \pm 10.5	-2.11 \pm 0.71	n.s.
Osteoporose bei erster Messung					
alle mit Osteoporose	30 (69.8%)	-3.49 \pm 1.02	27.0 \pm 13.3	-3.01 \pm 1.30	n.s.
Männer	14 (70.0%)	-3.42 \pm 0.90	25.8 \pm 13.2	-2.95 \pm 1.33	n.s.
Frauen	16 (69.6%)	-3.56 \pm 1.14	28.1 \pm 13.8	-3.07 \pm 1.32	n.s.

Tabelle 8: Knochengesundheit gemäß DXA, aufgeschlüsselt nach Geschlecht, Befallsmuster und kumulativer Behandlung mit Steroiden.

	gesamt	normale DXA		Osteopenie		Osteoporose	
	n	n		n		n	
Alle Patienten	174	107	61.5%	24	13.8%	43	24.7%
Männer	59	26	44.1%	13	22.0%	20	33.9%
Frauen	115	81	70.4%	11	9.6%	23	20.0%
<i>Frauen <50 Jahre</i>	85	65	76.5%	7	8.2%	13	15.3%
<i>Frauen >50 Jahre</i>	30	16	53.3%	4	13.3%	10	33.3%
Dauer der CED (Jahre ± SD)	174		8.2 ±6.2		9.8 ±11.8		11.0 ±8.4
<i>Männer</i>	59		8.2 ±6.7		9.9 ±10.7		9.2 ±8.6
<i>Frauen</i>	115		8.2 ±6.1		9.6 ±13.4		12.5 ±8.1
Befallsmuster							
UC	53	31	58.5%	10	18.9%	12	22.6%
CD, Colitis	19	14	73.7%	1	5.2%	4	21.1%
CD, Ileum und Kolon	65	41	63.1%	8	12.3%	16	24.6%
CD, Dünndarm	37	21	56.8%	5	13.5%	11	29.7%
Kumulative Behandlungsdauer mit Steroiden							
Niemals	8	6	75.0%	0	0%	2	25.0%
Steroide < 6 Monate	21	17	81.0%	2	9.5%	2	9.5%
Steroide 6-24 Monate	49	30	61.2%	10	20.4%	9	18.4%
Steroide >24 Monate	84	45	53.5%	12	14.3%	27	32.1%

} p=0.003

} p=0.05

Okuläre extraintestinale Manifestationen

Eine strukturierte Erhebung hinsichtlich ophthalmologischer Beschwerden sowie eine vorab definierte, umfassende ophthalmologische Untersuchung wurden im Rahmen dieser Untersuchung durchgeführt. Einschlusskriterien waren eine nach aktuellen Leitlinien^{58,119} bestätigte CED, Alter über 18 Jahre und eine schriftliche Einverständniserklärung. Grundlegende soziodemographische Daten der Studienteilnehmer wurden dokumentiert, ebenso wie strukturierte Daten zur Erkrankung und Krankengeschichte, sowie zu bekannten Augenerkrankungen und Symptomen, zur Medikamentenanamnese und zu der aktuellen Medikation (Tabelle 9).

75 aufeinanderfolgende Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, allen Patienten wurde eine augenärztliche Untersuchung angeboten. Aufgrund des hohen Zeitaufwands und begrenzter Verfügbarkeit von Terminen zogen 14 der 75 Patienten ihr Einverständnis zurück bzw. erschienen ohne Angaben von Gründen nicht zur augenärztlichen Untersuchung. Ergänzend wurden 66 Probanden ohne CED über das Funktionslabor der Universitätsklinik für Innere Medizin I der Martin-Luther-Universität hinsichtlich augenbezogener Beschwerden befragt (Tabelle 10), diese Patienten wurden nicht augenärztlich untersucht.

Die augenärztliche Untersuchung der Patienten mit CED umfasste eine Untersuchung beider Augen mit der Schlitzlampe, subjektiver und objektiver Refraktion, Prüfung des Gesichtsfeldes (Amsler-Gitter), eine Messung des Augeninnendrucks (Tonometrie), Schirmer Test Typ I und Typ II und die Tränenaufrisszeit (*tear breakup time*), optische Kohärenztomographie (OCT) und Rotentsättigungstest. Zusätzlich wurden bei 38 Patienten mittels nichtinvasiver Laser-Tyndallometrie Trübungen in der Flüssigkeit der Augenvorderkammer gemessen. Verwendet wurde ein Laser Flare-Cell Meter (Kowa FM 700, Kowa Company Ltd., Nagoya, Japan). Diese Untersuchungen wurden von zwei Untersuchern durchgeführt (Vieraugenprinzip), ggf. konnte, wenn eine Festlegung des Befundes nicht möglich war, ein dritter Kollege hinzugezogen werden.

Zur Beurteilung der Aktivität der CED wurden der CDAI (Crohn's Disease Activity Index¹²⁰) bzw. der CAI (partieller Mayo-Score¹²¹) berechnet. Eine aktive Erkrankung wurde definiert als ein CDAI > 150 bzw. ein CAI > 5.

Eine Dysfunktion der Meibom-Drüsen (MGD)¹²² – wurde diagnostiziert, wenn die Tränenaufrisszeit unter 10 sec. bei zugleich negativem Schirmertest betrug. Ophthalmologische Manifestationen wurden als „klinisch relevant“ eingeschätzt, wenn die Diagnose zu einer Therapieänderung bzw. einer weiteren Diagnostik (bzw. einem entsprechendem Vorschlag) führte.

Der mittlere CDAI bei Patienten mit M. Crohn betrug 151 ± 104 , 56% der 39 Patienten mit M. Crohn waren in klinischer Remission (definiert als CDAI < 150). Der mittlere CAI (Patienten mit C. ulcerosa) betrug 6.5 ± 3 , 27% der Patienten mit C. ulcerosa waren in klinischer Remission. Die mittlere Zeit seit Diagnosestellung betrug 12.4 ± 9 Jahre. Eine chirurgische Therapie der Darmerkrankung erfolgte bei 39.3% der Betroffenen. Extraintestinale Manifestationen fanden sich bei 42.6% der Patienten.

Augensymptome wurden von 53 Patienten (86,9%) angegeben, Details zu den Symptomen und zur augenärztlichen Anamnese sind in Tabelle 10 zusammengefasst und den Ergebnissen bei Probanden ohne CED gegenübergestellt.

Die Untersuchung der Augen ergab bei 56 Patienten (91.8%) eine bisher nicht bekannte ophthalmologische Diagnose. Dabei wurden keine primären ophthalmologischen Manifestationen der CED beobachtet. Selbst bei Verwendung der hochempfindlichen halbautomatisierten laser flare-Messungen der Augenvorderkammer wurde nur bei einem Patienten, der klinisch keine Entzündung der vorderen Uvea aufwies, ein einseitiger Flare Grad 1 (LFCM 1-Klassifikation nach Agrawal et al.¹²³) nachgewiesen.

Soziodemographische Eigenschaften		
	n	%
Männer	28	45.9
Frauen	33	54.1
BMI (Mittelwert, SD)	25.8 ±5	
Alter (Mittelwert, SD)	43.3 ±13	
Begleiterkrankungen		
Hypertonus	18	29.5
Diabetes mellitus	4	6.6
Psoriasis	6	9.8
Sjögren-Syndrom	0	0.0
CED		
M. Crohn	39	63.9
Colitis ulcerosa	22	36.1
Extraintestinale Manifestationen		
EIM, irgendeine	26	42.6
Enteropathie-assoziierte Arthritis	17	27.9
Ankylosierende Spondylitis	3	4.9
Sakroiliitis	3	4.9
Pyoderma gangraenosum	2	3.3
Erythema nodosum	2	3.3
Primär sklerosierende Cholangitis	2	3.3
Osteoporose	6	9.8
Psoriasis	3.0	4.9
Bisherige Therapie der CED		
Chirurgie	24	39.3
Prednisolon	48	78.7
< 6 Monate	14	29.2
6-12 Monate	8	16.7
12-24 Monate	6	12.5
>24 Monate	5	10.4
Unbekannt	15	31.3
anti-TNF α	48	78.7
Vedolizumab	10	16.4
Purine (Purinethol, Azathioprin)	44	72.1
MTx (Methotrexat)	10	16.4
5-ASA (Mesalazin)	41	67.2
andere	6	9.8
Aktuelle Medikation		
Prednisolon	18	29.5
anti-TNF α	29	47.5
Vedolizumab	6	9.8
Purine (Purinethol, Azathioprin)	8	13.1
MTx (Methotrexat)	3	4.9
5-ASA (Mesalazin)	31	50.8
andere	3	4.9

Tabelle 9: Soziodemographische und krankheitsbezogene Charakteristika der 61 augenärztlich untersuchten Patienten mit CED.

Tabelle 10: Häufigkeit ophthalmologischer Symptome (mehrere Angaben konnten gemacht werden) bei Patienten mit CED und Kontrollen ohne CED, Augenarztkontakte in der eigenen Anamnese und entsprechende Gründe für Kontakt mit Augenarzt. Signifikanz wurde mit Chi-Quadrat-Test berechnet.

Augensymptome					
	Patienten (n=61)		Kontrollen ohne CED (n=66)		Sign.
	n	%	n	%	P
Irgendein Symptom	53	86.9	40	60.6	0.001
Sehverschlechterung	26	42.6	16	24.2	0.03
Brennen	15	24.6	8	12.1	0.06
Jucken	19	31.1	10	15.2	0.03
Fremdkörpergefühl	22	36.1	9	13.6	0.003
Rotes Auge	20	32.8	10	15.2	0.02
Ausfluss	9	14.8	6	9.1	0.3
Tränenträufeln	8	13.1	10	15.2	0.7
Schmerzen	1	1.6	1	1.5	0.9
Augenärztliche Anamnese					
Früherer Kontakt mit Augenarzt	44	72.1	53	80.3	0.3
Grund für früheren Kontakt mit Augenarzt					
Brille	12	19.7	23	34.8	0.06
Entzündung, irgendeine	18	29.5	7	10.6	0.007
<i>Konjunktivitis</i>	6	9.8	7	10.6	0.9
<i>Skleritis</i>	1	1.6	0	0	
<i>Uveitis anterior</i>	2	3.3	0	0	
<i>Unspezifisch</i>	9	14.8	0	0	
Trockenes Auge ("Sicca")	1	1.6	13	19.7	0.001
Glaukom	2	3.3	2	3.0	0.9
Katarakt	4	6.6	3	4.5	0.6
Chirurgischer Eingriff	6	9.8	10	15.2	0.4

Als häufigste ophthalmologische Manifestation wurde eine gestörte Tränenproduktion („trockenes Auge“ oder MGD) beobachtet (75.4%), eine Katarakt wurde bei zwei Dritteln der Patienten diagnostiziert (Tabelle 11). Entsprechend den neu erhobenen Befunden wurde 54 der Patienten (88,5%) eine neue Therapieempfehlung gegeben: zumeist handelte es sich um wenig aufwändige Behandlungsvorschläge, nämlich um die Anwendung von künstlichen Tränen (n = 49, 90.7% der Empfehlungen) und Empfehlungen zur Augenlidhygiene (n = 27, 50%). Bei 25 Patienten (40.9% von 61 Patienten) wurde eine Wiedervorstellung bei einem Augenarzt für Nachuntersuchungen oder zusätzliche diagnostische Maßnahmen empfohlen. Zwei Patienten mit zuvor diagnostiziertem Glaukom hatten normale Befunde unter laufender Therapie; keine weiteren Fälle eines Glaukoms wurden diagnostiziert.

Tabelle 11: Neue augenärztliche Diagnosen gemäß der augenärztlichen Untersuchung bei 61 Patienten mit CED.

Neue augenärztliche Diagnosen		
	n	% von 61
Blepharitis	28	45.9
Katarakt, irgendein	41	67.2
<i>Cartaracta corticalis</i>	32	52.5
<i>Cartaracta subcapsularis</i>	24	39.3
<i>Cartaracta nuclearis</i>	4	6.6
<i>Cartaracta congenita</i>	1	1.6
MGD oder Trockenes Auge	46	75.4
<i>MGD</i>	30	49.2
Trockenes Auge	16	26.2
Chalazion	2	3.3
Konjunktivitis	6	9.8
Hämangiom	2	3.3
Fundus hypertonicus	9	14.8
Irgendeine neue Diagnose	56	91.8

Von den 53 Patienten, die über Augensymptome berichteten, hatten 11 (20.7%) einen normalen Befund bei der ophthalmologischen Untersuchung. Von den acht Patienten, die sich umgekehrt *ohne* ophthalmologische Symptome vorstell-

ten, hatten zwei Patienten normale ophthalmologische Befunde, bei fünf der beschwerdefreien Patienten wurde eine MGD diagnostiziert, bei vier Patienten eine Katarakt.

Als Trend beobachteten wir bei der Analyse hinsichtlich möglicher Risikofaktoren, dass Patienten mit ophthalmologischer Diagnose älter waren als Patienten ohne Augenerkrankungen (44 ± 13 Jahre vs. 31 ± 10 Jahre, $p = 0.24$). Darüber hinaus war die Dauer der CED länger (13 ± 9 Jahre vs. 5 ± 3 Jahre, $p = 0.11$). Es wurde keine Assoziation zwischen spezifischen Augenkrankheiten und bestimmten Patientencharakteristika hinsichtlich Krankheit und Therapie beobachtet.

Bildgebung bei experimenteller Colitis

Um entzündliche Veränderungen des Darmes am Tiermodell der DSS-induzierten Colitis bildgebend *in vivo* überwachen zu können wurden die hochauflösende (Farb-Doppler) Sonographie (hrUS) und ein Tisch-MRT (benchtop MR, btMR) eingesetzt und die Befunde mit endoskopischen, klinischen, sowie mit *post mortem* erhobenen Befunden verglichen; diese Untersuchungen erfolgten begleitend zur Evaluation des therapeutischen Potentials eines 5-HT_{1A} Rezeptorantagonisten (SR 57746A, Xaliproden) bei der experimentellen Colitis^{124,125}.

hrUS, btMR und Endoskopie wurden bei Mäusen ohne Colitis ($n=15$), bei Mäusen mit unbehandelter DSS-Colitis ($n=14$) und bei Mäusen mit durch Infliximab (40 mg/kg intraperitoneal) behandelter DSS-Colitis ($n=19$) zur *in vivo* Verlaufsbeobachtung genutzt und mit einem klinischen Score zur Beurteilung der Aktivität der Colitis¹⁰¹, sowie mit *post mortem*-Befunden verglichen.

Die experimentelle Colitis bei männlichen balb/c-Mäusen (2-3 Monate alt) wurde durch die Gabe von DSS 4% (w/v) im Trinkwasser über 9 Tage erzeugt¹²⁶. Die endoskopische Diagnostik erfolgte an Tag 9 mit einem Endoskop für kleine Tiere (Image1®, Karl Storz Tuttlingen, Germany) unter Anästhesie mit inhalativem Isofluran. Zur Beurteilung des endoskopischen Befundes wurde der murine endoscopic index of colitis severity (MEICS) nach Wirtz et al.^{101,127} verwendet.

Für das btMR wurde ein Prototyp von Oxford Instruments verwendet, das MARAN DRX2® (Oxford Instruments, Molecular Biotoools, UK). Die Tiere wurden an Tag 9 nach Induktion der Colitis unter Inhalationsanästhesie jeweils für ca. 3 Minuten im btMR untersucht, dabei wurden in 3 mm-Abständen insgesamt 5 Schnitte des Abdomens angefertigt.

Die hochauflösende Sonographie im B-Bild erfolgte unter Verwendung des VEVO 2100 Imaging System (VISUAL SONICS, Toronto, Canada) mit einem Linearschallkopf (MS-550D, Visual Soncis, Canada). Das Kolon wurde an Tag 9 in sechs definierten Positionen des Schallkopfs auf dem Abdomen des Tieres mit einer Schallfrequenz von 32 MHz untersucht. Ergänzend erfolgte jeweils eine Untersuchung mit Farbdoppler. Die Farbdoppler-Befunde wurden mit einem Score analog zum Limberg-Score (Tabelle 12) semiquantitativ ausgewertet^{93,128}. Typische Befundbeispiele beim Mausmodell für diesen Score sind in Abbildung 1 abgebildet.

Tabelle 12: Modifizierter Score nach Limberg zur hochauflösend sonographischen Beurteilung der Darmwand bei Mäusen.

Score	hrUS- und Farb-Doppler- Kriterien
0	Darmwand nicht verdickt, keine Gefäße darstellbar
1	Wand verdickt (> 0.3 mm), keine Gefäße darstellbar
2	Wand verdickt (> 0.3 mm), kurzstreckig Gefäße („spots“)
3	Wand verdickt (> 0.3 mm), langstreckige Gefäße
4	Wand verdickt (> 0.3 mm), langstreckige und mesenteriale Gefäße

Diese bildgebenden *in vivo*-Verfahren wurden mit klinischen Befunden (Stuhlkonsistenz, Blutbeimengungen, Gewicht) und mit *post mortem*-Befunden (Kolonlänge, -dicke und -gewicht, Histologie) als Goldstandards verglichen. Zur Beurteilung des histologischen Befundes wurde der semiquantitative Score nach Wirtz et al.¹⁰¹ verwendet.

An Tag 9 zeigten die DSS-behandelten Tiere im Vergleich zu Tieren ohne experimentelle Colitis erwartungsgemäß eine signifikant höhere klinische Aktivität

der Colitis (Wirtz-Score 2.6 ± 0.5 vs. 0.1 ± 0.2 , $p < 0.001$, Gewicht 18 ± 3 g vs. 23 ± 2 g, $p < 0.001$). Auch mit den experimentellen Methoden, einschließlich btMR und hrUS, konnte entsprechend ein signifikanter Unterschied gemessen werden (Tabelle 14). Ebenso war es mit allen Verfahren möglich, Unterschiede zwischen Mäusen mit behandelter und unbehandelter Colitis auf signifikantem Niveau zu erfassen (Befundbeispiele in Abbildung 2). Der zeitliche Aufwand der *in vivo*-Untersuchungen hinsichtlich der Untersuchungsdauer unterschied sich nicht wesentlich zwischen Endoskopie, btMR und hrUS. Die Ergebnisse der *in vivo*-Bildgebung wurden mit dem Aktivitäts-Score und *post mortem*-Befunden korreliert (siehe Tabelle 13).

Letztlich konnte mit allen drei untersuchten *in vivo*-Bildgebungen zwischen Mäusen ohne Colitis und Mäusen mit Colitis unterschieden werden, ebenso waren alle drei Verfahren (Endoskopie, btMR, hrUS) genau genug, um den Effekt der Behandlung der Tiere mit experimenteller Colitis zu detektieren (Tabelle 14).

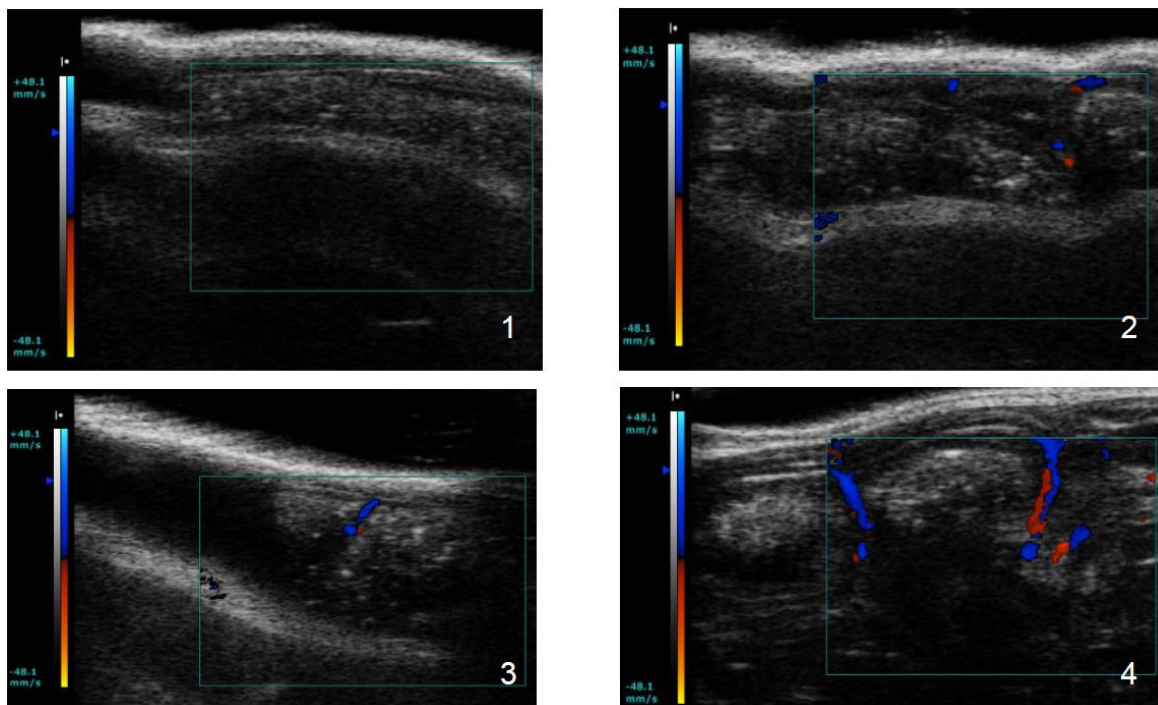


Abbildung 1: Beispielbefund des hochauflösenden Ultraschalls (hrUS) im B-Bild-Mode mit Farbdoppler bei Mäusen (Doppler-Score 1-4).

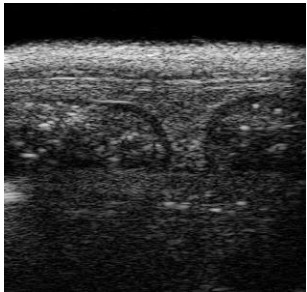
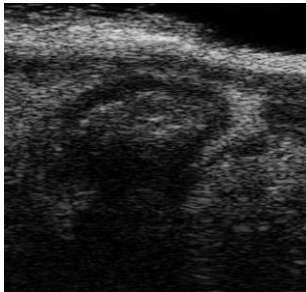
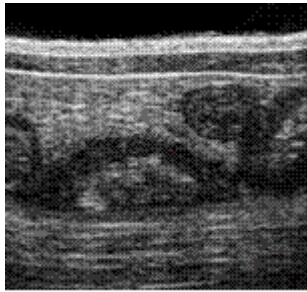
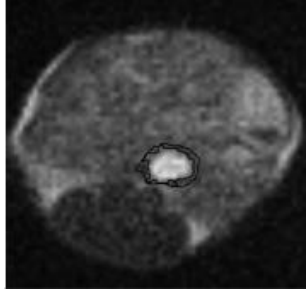
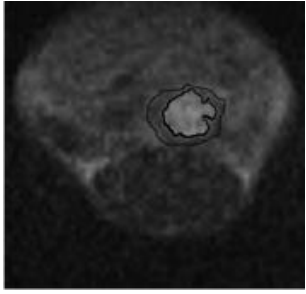
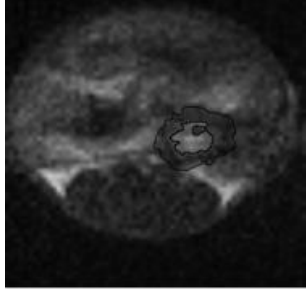



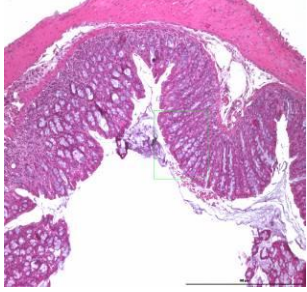
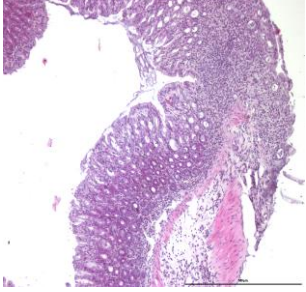
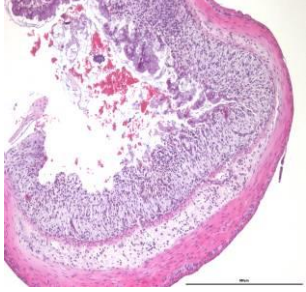
Tabelle 13: Korrelation (Pearson's r) der Mittelwerte im hrUS (Darmwanddicke, Doppler-Score), Endoskopie (MEICS) und btMR (Kolonquerschnittsfläche) mit Aktivitäts-Score, Gewichtsverlust und *post mortem* Beurteilung (Kolonlänge, Histologie). Signifikanz: * p<0.05, ** p<0.005, *** p<0.0005

Korrelation	Aktivitäts-Score	Gewichtsverlust	Kolonlänge	Histologie
MEICS	0.569 ***	-0.375 **	-0.621 ***	0.621***
hrUS	n.s.	n.s.	n.s.	0.656*
Doppler-hrUS	n.s.	n.s.	n.s.	0.63*
btMR	n.s.	n.s.	-0.533*	0.556*

Tabelle 14: Die signifikante Verringerung der DSS-Colitis durch die Behandlung konnte mit *in vivo* und *post mortem* Verfahren detektiert werden. Die Werte beim btMR geben die Zahl der Pixel wieder, gemessen in der durchschnittlichen Kolonquerschnittsfläche. Untersuchungen von Tag 9. hrUS: Darmwanddicke. * DSS-Colitis vs. keine Colitis, **behandelte DSS-Colitis vs. DSS-Colitis

Verfahren	Keine Colitis	p*	DSS-Colitis	p**	Behandelte DSS-Colitis
MEICS	0.35 ± 0.7	0.0001	7.5 ± 4	0.01	4.4 ± 4
Kolonlänge (mm)	90 ± 4	0.001	59 ± 10	0.0003	71 ± 33
btMR	922 ± 316	0.011	2051 ± 628	0.03	1472 ± 661
hrUS (mm)	0.26 ±0.04	0.002	0.45 ±0.1	0.0006	0.3 ± 0.1
Doppler-Score	0.4 ±0.5	0.01	3.3 ±1	0.05	1.8 ±11

Abbildung 2: Repräsentative Beispiele der Bildgebung bei experimenteller Colitis. Beim btMR ist der Kolonquerschnitt, der zur Bestimmung der Querschnittsfläche des Kolons (in Pixeln) vermessen wurde, mit schwarzen Linien abgegrenzt, die Analyse erfolgte unter Verwendung der Software ImageJ ¹²⁹.

	Normales Kolon	Mittelgradige Colitis	Schwere Colitis
hrUS			
btMR			
Koloskopie			
Histologie			

4. Diskussion

Familienplanung bei Frauen und Schwangerschaft

Die Ergebnisse der Befragung unterstreichen eindrucksvoll die Bedeutung der Themen Familienplanung und Schwangerschaft bei der Beratung von Betroffenen mit CED und geben Hinweise zu Schwerpunkten in der diesbezüglichen Beratung der Patientinnen. Es handelt sich bei der Untersuchung um die erste Studie in Deutschland, die eine Schätzung der Fertilität von an CED erkrankten Frauen gemessen an der Kinderlosigkeit ermöglicht. Zunächst ist die hohe Kinderlosigkeit unter den Patientinnen überraschend, insbesondere im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen: In Illinois, USA, findet sich Kinderlosigkeit bei 14-18% der Frauen mit CED³⁹. Sicherlich muss dieser Unterschied im Kontext kultureller Unterschiede interpretiert werden: in Deutschland beträgt die Kinderlosigkeit in der Gesamtbevölkerung etwa 22%¹¹⁶, in der Bevölkerung von Illinois hingegen nur etwa 6%³⁹. Es wird also eine 2.6- bzw. 2.9-fach erhöhte Kinderlosigkeit in Illinois bzw. Deutschland beobachtet – somit erklären sich die Unterschiede mit Blick auf kulturellen Hintergrund weitgehend.

Die Ursache für die hohe Kinderlosigkeit liegt möglicherweise an einem im Vergleich zu älteren Untersuchungen hohen Anteil von anti-TNF α -behandelten Frauen: diese Frauen waren besonders unsicher und besorgt hinsichtlich des Effekts dieser Therapie auf die Schwangerschaft im Vergleich zu Frauen, die nicht mit anti-TNF α -Antikörpern behandelt wurden. Diese Unsicherheit kann die besonders hohe Kinderlosigkeit unter anti-TNF α -behandelten Frauen bedingt haben.

Unter den Sorgen der an CED erkrankten Frauen betreffend Familienplanung und Schwangerschaft war entsprechend die Unsicherheit hinsichtlich der Effekte der Medikation auf die Schwangerschaft von besonderer Bedeutung. Unter kinderlosen Frauen mit CED war diese Unsicherheit signifikant größer als bei Müttern mit CED. Diese Unsicherheit hat sicherlich dazu beigetragen, dass die Therapie bei (bzw. vor einer geplanten) Schwangerschaft von mehr als 20% der Frauen beendet wurde - nicht selten wurden die Frauen dabei durch (möglicherweise fragwürdigen) ärztlichen Rat unterstützt. Eine ähnliche Bedeutung

des ärztlichen Rates beim Absetzen der Therapie wurde von Manosa et al. bei einer Kohorte von Patienten mit CED beobachtet¹³⁰. Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen aber zugleich, dass der ärztliche Rat auch beim Fortführen der Therapie eine wichtige Entscheidungshilfe ist.

Problematische Ressourcen für Informationen zur Medikation im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Familienplanung sind die Packungsbeilagen von Medikamenten. In den Packungsbeilagen von Azathioprin, Infliximab und Adalimumab ist zu lesen, dass eine zuverlässige Verhütung während der Therapie einzuhalten ist^{131–133}. Diese streng formulierten Empfehlungen stehen im Kontrast zu deutlich liberaleren Empfehlungen nationaler oder internationaler Leitlinien^{134–137}. Diese Diskrepanz kann zur Verunsicherung der Patientinnen beitragen. Detailliertere Informationen zu konkreten Erfahrungen und beobachteten Risiken könnten hier mehr Klarheit und eine bessere Beratungs- und Entscheidungsgrundlage bieten.

Die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchung zeigen, dass der Unterschied zwischen der Kinderlosigkeit von Frauen mit CED im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mit dem Alter bzw. der Erkrankungsdauer zunimmt. Diese altersabhängige relative Zunahme der Kinderlosigkeit kann mit der Beobachtung in Zusammenhang stehen, dass bei prämenopausalen Frauen mit CED eine verminderte ovariale Reserve besteht, d.h. dass krankheitsbedingt die Fertilität mit dem Alter mehr als bei gesunden Frauen abnimmt^{138,139}. Dieser Zusammenhang von Alter und zunehmender relative Kinderlosigkeit ist hinsichtlich der zeitlichen Planung der Familienplanung für die Betroffenen hoch relevant. Eine abwartende, aufschiebende oder passive Haltung der Patientinnen – aber auch des behandelnden Arztes - kann die Erfüllung eines Kinderwunsches letztlich verhindern.

Hinsichtlich der chirurgischen und medikamentösen Therapie repräsentieren die Teilnehmerinnen an der Befragung aber einen typischen Querschnitt von Frauen mit CED in Deutschland^{140,141}. 41.8% der Patientinnen wurden wegen der Darmerkrankung chirurgisch behandelt – dies entspricht etwa der durchschnittlichen Häufigkeit von chirurgischer Therapie bei CED-Patienten: diese liegt bei 50-70%, abhängig von der Erkrankung, dem Befallsmuster und der Krank-

heitsdauer^{3,142,143}. Einschränkend ist anzumerken, dass die Zahl der Patientinnen, die mit Biologika behandelt wurden, im Vergleich zur weiblichen CED-Population in Deutschland etwas höher als erwartet ausfällt^{17,144–146}.

Eine chirurgische Therapie ist bei CED im Allgemeinen kein relevantes Schwangerschaftshindernis¹⁴⁷ - außer nach chirurgischen Eingriffen im kleinen Becken, insbesondere der Proktokolektomie mit Pouch bei *C. ulcerosa*¹⁴⁸: dies kann an den hier erhobenen Daten bestätigt werden.

Nichtsdestotrotz wurde von einem Fünftel der kinderlosen Patientinnen angegeben, dass ihrer Meinung nach CED-bezogene, *physische* Probleme zur Kinderlosigkeit beitragen. Die Korrelation von Unsicherheiten bzw. Sorgen und Kinderlosigkeit lässt vermuten, dass neben direkt krankheitsbezogenen, physischen Problemen auch unzureichende oder nicht rechtzeitige Informationen zur Familienplanung zur Kinderlosigkeit beitragen können – an anderer Stelle als „freiwillige Kinderlosigkeit“ bezeichnet^{149–151}.

Insbesondere bei jüngeren Patienten besteht ein hohes Bedürfnis nach qualifizierter Information; entsprechende beratende Gespräche sollten aktiv und auf Anregung der behandelnden Ärzte hin erfolgen. Die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchungen weisen darauf hin, dass Anliegen zur Familienplanung (zu) selten mit kinderlosen oder alleinstehenden Frauen besprochen werden. Dies mag zunächst selbstverständlich erscheinen, tatsächlich aber kann der unzureichende Austausch von Informationen bzw. Sorgen dazu führen, dass eine Entscheidung zur Kinderlosigkeit auf der Grundlage von falschen und missverständlichen Informationen getroffen wird.

Sorgen der kinderlosen Patientinnen betreffen insbesondere die Erbllichkeit der CED und das Risiko von Fehlgeburten. Analog zu den hier gezeigten Ergebnissen wurde von Mountifield et al. berichtet, dass die Angst, die Erkrankung zu vererben, maßgeblich zur „freiwilligen Kinderlosigkeit“ unter Frauen mit CED beiträgt⁴¹. Auch Selinger et al. berichteten in ihrer Studie zur Kinderlosigkeit bei Patientinnen mit CED, dass 75% der befragten Frauen in Australien hinsichtlich der Erbllichkeit der Erkrankung besonders verunsichert waren¹⁵⁰. Während eine genetische Komponente bei der Entstehung von CED natürlich nicht von der Hand zu weisen ist^{6,29,152,153}, erscheint es besonders wichtig, dass die entspre-

chenden Risiken in einer für die Patienten verständlichen Art und Weise präsentiert werden. Hinsichtlich der Fehlgeburtsrate ist es wichtig zu verdeutlichen, dass die Häufigkeit von Fehlgeburten unter Frauen mit CED insgesamt nicht relevant erhöht ist im Vergleich zur Gesamtbevölkerung¹⁵⁴. Dennoch darf nicht unerwähnt bleiben, dass bei der Untergruppe von Frauen, die nicht in Remission schwanger werden, das Risiko einer Fehlgeburt sehr wohl erhöht ist - auf bis zu 35% der Schwangerschaften¹⁵⁵.

Etwa 15% der Teilnehmerinnen an der Befragung gaben an, alleinstehend zu sein; das ist häufiger als bei der weiblichen Allgemeinbevölkerung in Deutschland, hier liegt die Häufigkeit bei etwa 10%¹⁵⁶. Diese Tatsache trägt sicherlich zur hohen Kinderlosigkeit unter Patientinnen mit CED bei – kann diese aber nicht vollständig erklären. Zudem scheint auch die Zahl der Alleinstehenden durchaus durch Aspekte der Krankheit bedingt. Die Angaben der Betroffenen weisen jedenfalls auf potentielle Probleme in der Partnerschaft hin. So berichten die Frauen von einem gestörten Körperbild und einer Beeinträchtigung des Sexuallebens. Ähnliches wurde auch in anderen Untersuchungen beschrieben: Muller et al. berichten, dass etwa 75% der Patientinnen mit CED ein negatives Körperbild haben, zudem ist bei zwei Dritteln der Betroffenen, insbesondere Frauen, die sexuelle Aktivität vermindert¹⁵⁷. Auch Marin et al. beobachteten eine häufige Beeinträchtigung intimer Kontakte bei Frauen mit CED¹⁵⁸. Anhand der Ergebnisse unserer Befragung lässt sich nachvollziehen, dass die krankheitsbedingte Beeinträchtigung der sexuellen Funktion letztlich auch in einer häufigeren Kinderlosigkeit resultieren kann – und somit dass diese Beeinträchtigung nicht nur einen Aspekt der Lebensqualität betrifft, sondern auch für die Lebens- und Familienplanung relevant sein kann.

Somit muss die Notwendigkeit unterstrichen werden, dass Ärzte, die Patientinnen mit CED betreuen, auch Aspekte der Sexualität thematisieren¹⁵⁹. Timmer et al. konnten zeigen, dass soziale Faktoren und Depression einen höheren Einfluss auf die Sexualefunktion haben als krankheitsspezifische Faktoren¹⁶⁰. Wenngleich es in der Praxis schwierig ist, Ursache und Folgen im Zusammenspiel von Krankheit, sozialen Faktoren und psychischer Verfassung zu

differenzieren, unterstreichen diese Beobachtungen dennoch den möglichen Nutzen einer psychologischen Unterstützung der Patienten.

Zu selten wird das Thema Familienplanung und Schwangerschaft beim Arztbesuch angesprochen¹⁶¹. Daher sollte die Erörterung individuell relevanter Aspekte dieses Themas vom Arzt angeregt werden – dabei sollten auch Empfehlungen anderer an der Therapie beteiligter Ärzte (Hausarzt, Gynäkologe) eruiert und Diskrepanzen nach Möglichkeit geklärt werden, um Verunsicherungen durch diskrepante Informationen zu vermeiden⁴². Insbesondere wenn man an die steigende Bedeutung und Verfügbarkeit von Informationen aus dem Internet denkt, deren Zuverlässigkeit zumeist vom Patienten nicht gut eingeschätzt werden kann bzw. die tatsächlich keine verlässliche Informationsquelle darstellen¹⁶², ist eine interdisziplinäre Abstimmung der behandelnden Ärzte bei der Beratung zu Familienplanung und Schwangerschaft von hoher Bedeutung, um eine (weitere) Verunsicherung der Patientinnen zu vermeiden.

Osteoporose

Bei knapp 60% der 293 konsekutiv in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte eine Knochendichtemessung. In Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zur Diagnostik der Knochendichte betrug die Häufigkeit einer angemessenen Osteoporose-Diagnostik weniger als 25%^{163–165}. Diese Diskrepanz kann durch die Auswahl der Patienten – und in diesem Fall der Rekrutierung an einem tertiären CED-Zentrum - begründet sein (Selektionsbias). In der hier vorgelegten Arbeit zeigte sich, dass insbesondere Patienten unter einer Langzeit-Kortikosteroidtherapie (hier definiert als eine Prednisolon-Behandlung für mehr als zwei Jahre), sowie Patienten unter Immunsuppression mit Thiopurinen oder anti-TNF α -Antikörpern an der Knochendichtemessung teilnahmen. Patienten mit schwererem Krankheitsverlauf sind möglicherweise auch eher bereit, im Interesse der Gesundheit den Aufwand einer zusätzlichen Untersuchung auf sich zu nehmen.

Die Behandlung an einem tertiären Versorgungszentrum *per se* ist als starker Prädiktor für eine Osteoporose beschrieben worden¹⁶⁵. Entsprechend ist die

Häufigkeit einer verminderten Knochendichte (38.5% der Patienten) und Osteoporose (24.7% der Patienten) in unserer Untersuchung relativ hoch.

Ein unerwarteter Befund der Untersuchung ist, dass bei männlichen Patienten signifikant häufiger eine Osteoporose (33.9% der männlichen Patienten) oder Osteopenie (22%) diagnostiziert wurde als bei Frauen mit CED (20% bzw. 9.6%). Frauen haben typischerweise ein höheres Risiko für eine verminderte Knochendichte¹⁶⁶, insbesondere postmenopausale Frauen werden als Hochrisiko-Patienten für Osteoporose betrachtet¹⁶⁷. Das Geschlecht wird demnach bei Patienten mit CED als Risikofaktor möglicherweise überschätzt bzw. wird gerade für jüngere, männliche Patienten mit CED das Osteoporose-Risiko unterschätzt. Nur wenige Studien haben eine im Vergleich zu betroffenen Frauen verminderte Knochendichte bei männlichen Patienten mit CED beschrieben^{48,168,169}. Dementsprechend, wie auch in unserer Studie, werden Frauen häufiger hinsichtlich der Knochengesundheit untersucht. Die im Vergleich zu Männern höhere Bereitschaft von Frauen mit CED, sich der in dieser Studie angebotenen Knochendichtemessung zu unterziehen, kann möglicherweise mit einem erhöhten Krankheitsbewusstsein hinsichtlich Osteoporose unter den betroffenen Frauen in Zusammenhang gebracht werden. Für die behandelnden Ärzte ist es daher besonders wichtig, auch Männern das Risiko einer Osteoporose zu verdeutlichen und ein leitliniengerechtes Screening anzubieten^{58,60}. Bei aller Vorsicht bei der Interpretation der gezeigten Daten sollte die hohe Prävalenz von Osteoporose bei männlichen Patienten mit CED daran erinnern, dass es weiterhin anhand klinischer Parameter nicht möglich ist, Patienten mit hohem Osteoporose-Risiko ausreichend zuverlässig zu identifizieren.

Die konsequente Therapie von Osteoporose (mit Bisphosphonaten, Calcium und ggf. Vitamin D-Substitution) und Osteopenie (mit Calcium und ggf. Vitamin D-Substitution) korrelierte bei den im Rahmen der Studie im Verlauf wiederholt untersuchten Patienten mit einer Stabilisierung der Knochendichte. Ähnlich konnte auch in früheren Untersuchungen bei Patienten mit CED gezeigt werden, dass die Behandlung der Osteoporose mit Bisphosphonaten effektiv ist zur Stabilisierung der Knochendichte^{170,171} – wenngleich sich dies nicht für die Osteopenie bestätigte¹⁷².

Zusammenfassend unterstützt die hier gezeigte hohe Prävalenz von verminderter Knochendichte bei Patienten mit CED die Notwendigkeit, auf extraintestinale Manifestationen der CED am Knochen zu achten und insbesondere bei Risikopatienten eine konsequente Abklärung zu empfehlen, da sich konkrete und effektive Handlungsempfehlungen aus den Befunden ableiten lassen. Dabei empfiehlt sich eine Knochendichtemessung relativ früh im Krankheitsverlauf, um der Entwicklung einer Osteoporose möglichst früh und effektiv vorbeugen zu können¹⁷³. Der Verlauf nach initial normaler Knochendichtemessung bei den Patienten an unserem tertiären Zentrum zeigt, dass letztlich bei allen Patienten die Notwendigkeit von Kontrollen der Knochendichte lebenslang erneut überprüft werden sollte.

Auge

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchung zeigen, dass Augensymptome sehr häufig bei Patienten mit CED auftreten. Dennoch konsultierten CED-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe seltener einen Augenarzt. Das kann am zunächst harmlos imponierenden Krankheitsbild liegen: die Beschwerden werden – insbesondere gegenüber der Darmerkrankung - nicht als vordergründig wahrgenommen und ein Arzt daher nicht konsultiert. Da der Zusammenhang von ophthalmologischen Krankheitsbildern mit CED bzw. der entsprechenden Therapie den Betroffenen häufig nicht bekannt ist, wird auch der behandelnde Gastroenterologe nicht auf die Symptome angesprochen.

Die Prävalenz *primärer* okulärer Manifestationen ist bei Patienten mit CED im Allgemeinen und auch bei Patienten unter intensiver Therapie niedrig. Die Prävalenz *sekundärer* ophthalmologischer Manifestationen am Auge ist aber unerwartet hoch. Tatsächlich entspricht die Häufigkeit der Katarakt unter den hier untersuchten Patienten mit CED (nämlich über 60%) eher der Häufigkeit bei Bewohnern einer Senioreneinrichtung: bei Heimbewohnern findet sich eine Katarakt bei 43.3%, das mittlere Alter beträgt bei diesen Patienten 82 ± 9 Jahre¹⁷⁴. Die Prävalenz einer Katarakt bei einer *bevölkerungsbezogenen* Untersuchung von CED-Patienten ist ebenfalls deutlich niedriger als in unserer Untersuchung beobachtet¹⁷⁵. Anders als bei älteren Patienten mit Katarakt, bei denen sich typischerweise eine Kerntrübung der Linse zeigt, findet sich bei

CED-Patienten häufig eine subkapsuläre Katarakt, die Folge früherer entzündlicher Manifestationen am Auge (z.B. einer Uveitis anterior) sein kann, ebenso aber auch im infolge einer Steroid-Behandlung auftreten kann¹⁷⁶ – und somit auch in direktem oder indirektem ursächlichem Zusammenhang mit der CED (und der entsprechenden Therapie) steht.

Die Häufigkeit eines trockenen Auges (*dry eye disease*) ist bei Patienten mit CED hoch, wenngleich auch in der Allgemeinbevölkerung eine Sicca-Symptomatik häufig angegeben wird: in vergleichbaren Untersuchungen unter Patienten mit CED wird eine Prävalenz von 40% und 50% angegeben^{71,175,177}, während die Prävalenz des Sicca-Syndroms in der Allgemeinbevölkerung weltweit schätzungsweise zwischen 5 und 35% liegt, und in Deutschland bei ca. 12%¹⁷⁸. Palm et al. fanden demgegenüber keine Unterschied in der Häufigkeit des Sicca-Syndroms zwischen 454 CED-Patienten und 68 gesunden Probanden¹⁷⁹, doch zeigte sich eine Tendenz, dass Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eher an diesem Syndrom litten als Patienten in Remission. Die Assoziation von Krankheitsaktivität und Symptomlast kann darauf hinweisen, dass das Sicca-Syndrom eher einer sekundären (oder primären) CED-assoziierten ophthalmologischen EIM entspricht und weniger einer koinzidenten Erscheinung.

Die Häufigkeit einer Störung der Tränenzusammensetzung (MGD) beträgt in der kaukasischen Bevölkerung 3.5% bis 19.9%¹²². Bei den hier untersuchten Patienten fand sich bei jedem zweiten Patienten eine MGD. Ähnlich häufig wurde eine Blepharitis diagnostiziert, möglicherweise als Hinweis auf die klinisch relevante Störung der Tränenproduktion bei Patienten mit CED, insbesondere bei aktiver und länger bestehender Erkrankung. Bei einer bevölkerungsbezogenen Untersuchung von Patienten mit CED¹⁷⁵ war eine Blepharitis ein im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung eher seltener Befund (3% vs. 33%, $p < 0.01$). Diese Diskrepanz zwischen Ergebnissen von bevölkerungsbezogenen Untersuchungen und Studien bei Patienten an tertiären Versorgungszentren weist ebenfalls auf die mutmaßliche Assoziation von Krankheitsaktivität und sekundären ophthalmologischen Manifestationen der CED am Auge hin.

Nur wenige Daten sind verfügbar zu Augenerkrankungen bei Patienten mit CED, die mit anti-TNF α -Antikörpern behandelt werden, da entweder in entspre-

chenden Untersuchungen die medikamentöse Therapie der Patienten nicht beschrieben wurde^{24,71,75} oder nur sehr wenige der untersuchten Patienten anti-TNF α -Antikörper erhielten¹⁷⁵. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass eine intensive Therapie, insbesondere die Behandlung mit anti-TNF α -Antikörpern, zu einer niedrigen Prävalenz von primären ophthalmologischen Manifestationen der CED führt; diese Behandlungsstrategien sind auch bei entzündlichen Erkrankungen am Auge effektiv und zur Therapie beispielsweise der Uveitis zugelassen. Es ist eine Stärke der hier vorgelegten Untersuchung, dass dieses Konzept durch die Ergebnisse an den intensiv behandelten Patienten (einschließlich den 48 mit anti-TNF α -Antikörpern behandelten Patienten) unterstützt werden kann.

Die geringe Zahl von Patienten ohne ophthalmologische Symptome begrenzt die Aussagekraft dieser Untersuchung. Problematisch ist zudem, dass fast 20% der initial rekrutierten Patienten zu der augenärztlichen Untersuchung nicht erschienen. Aus im Nachgang durchgeführten, unstrukturierten Befragungen der Patienten war zu erfahren, dass die Patienten häufig nicht an der letztlich zeitaufwändigen Untersuchung teilnahmen, weil sie schon in augenärztlicher Behandlung waren und insofern im Vergleich zum hohen Aufwand keinen persönlichen Nutzen aus einer weiteren Untersuchung der Augen erwarteten. Die hohe Abbruchquote wird daher nicht zu einer Überschätzung der Prävalenz von Augenerkrankungen geführt haben – dies wäre zu erwarten gewesen, wenn die Patienten nicht teilgenommen hätten, da sie keine Beschwerden haben.

Die augenärztliche Untersuchung, wie sie in dieser Studie erfolgte, ist tatsächlich zeit- und kostenaufwändig: die Untersuchungsdauer betrug etwa 60 Minuten pro Patient und ist mit Kosten von etwa 120 € (nach *Gebührenordnung für Ärzte, GOÄ*) verbunden. Es ist daher sorgfältig abzuwägen, welchen Patienten an einen Augenarzt überwiesen werden sollten. Leider erweist es sich wie schon in früheren Untersuchungen¹⁷⁷ auch anhand der vorgelegten Daten als schwierig, geeignete Risikofaktoren zu definieren, die begründeten Anlass zu einer augenärztlichen Untersuchung geben können.

Die hohe Inzidenz okulärer Manifestationen bei Patienten an einem tertiären Zentrum weist auf die Notwendigkeit hin, besonders Patienten mit langjähriger oder komplizierter CED eine umfassende ophthalmologische Untersuchung zu

empfehlen. Patienten mit CED sollten ermutigt werden, ihre Erkrankung und mögliche primäre oder sekundäre Komplikationen mit ihrem Augenarzt zu besprechen. Da die Identifizierung von Risikopatienten für den Gastroenterologen unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten weiterhin unmöglich erscheint, ist eine ophthalmologische Untersuchung bei allen symptomatischen Patienten und bei asymptomatischen Patienten mit lang anhaltender aktiver IBD empfehlenswert.

Bildgebung bei CED

Sonographie und die Doppler-Sonographie mit dem hier vorgestellten, modifizierten Limberg-Score erlauben eine schnelle, nicht invasive, abschnittsweise Beurteilung des Kolons sowie Teilen des Dünndarms und werden entsprechend bei Patienten mit CED in Routinediagnostik und Verlaufsbeobachtung eingesetzt^{93,180}. Selten aber wird die Sonographie zur Beurteilung der (experimentellen) Colitis im Tiermodell eingesetzt – unter anderem sicherlich aufgrund bisher bestehender technischer Limitationen. Mit zunehmenden Auflösungsvermögen moderner Ultraschallgeräte sollte jedoch der Stellenwert dieser nicht-invasiven Diagnostik erneut evaluiert werden. In einer Pilotstudie von Lied et al.¹¹⁰ konnte eine hohe Praktikabilität und Zuverlässigkeit der Sonographie bei der Darstellung der experimentellen Colitis (TNBS- und DSS-Colitis) bei kleinen Nagern unter Verwendung eines Linearschallkopfes mit 14 MHz gezeigt werden. Diese Ergebnisse werden in der hier präsentierten Arbeit mit einem 32 MHz Linearschallkopf um die dopplersonographische Untersuchung des Kolons erweitert: mittels Bestimmung der Darmwanddicke und des modifizierten Limberg-Score konnte zwischen Mäusen mit DSS-Colitis und Mäusen ohne Colitis bzw. Mäusen mit behandelter Colitis unterschieden werden. Die signifikante Korrelation der sonographischen Befunde mit dem histologischen Score weist auf das Potential dieser Untersuchungsmethode zur *in vivo*-Beurteilung der experimentellen Colitis hin.

Mittels platzsparendem btMR war es unter Verwendung einer geeigneten Software zur Bestimmung der transversalen Darmwanddicke ebenfalls möglich, differenzierte Befunde der experimentellen Colitis zu erheben. Auch diese Untersuchungsmethode ist *in vivo* sicher durchführbar. In Übereinstimmung mit ähnlichen Beobachtungen von Mäder et al.^{113,114}, scheint das btMR sinnvoll

einsetzbar, um Veränderungen im Kolon darzustellen, und ist unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten vorteilhaft zumindest gegenüber aufwändigeren magnetresonanztomographischen Methoden. Es bleibt ein Nachteil des btMR, dass nur wenige transversale Schnitte des Kolons – respektive Abdomens – angefertigt und beurteilt werden können. Sonographisch ist das Kolon demgegenüber in frei wählbaren Anschnitten flexibler und vollständig darstellbar, ausserdem ist die Verfügbarkeit von hochauflösenden Sonographiegeräten eindeutig der Verfügbarkeit von btMR-Geräten überlegen. Zudem bietet die Sonographie mit der höheren Auflösung und der ohne wesentlichen technischen Aufwand zuschaltbaren Dopplersonographie deutlich mehr Informationen über die entzündliche Aktivität der experimentellen Colitis als das btMR.

Zusammenfassend sind hochauflösender Ultraschall, Endoskopie und btMR für die *in vivo*-Bildgebung bei der murinen, experimentellen akuten DSS-Colitis sichere und praktikable Methoden, die an diesem Modell eine Differenzierung von gesunden Darm, Darm mit akuter Colitis und Darm mit behandelter akuter Colitis erlauben. Der Ultraschall bietet zudem mit der inzwischen möglichen hohen Auflösung (über 30 MHz) auch im kleinen Tiermodell ein detailliertes Bild der Umgebung der Darmschlingen (Ödem, Aszites) und erlaubt im Dopplermodus zudem eine semiquantitative Beurteilung der Perfusion.

Analog den Ergebnissen bei der experimentellen Colitis sind die Erfahrungen mit der hochauflösenden Sonographie des Darms beim Menschen ebenfalls hinsichtlich Wirtschaftlichkeit, Verfügbarkeit und Genauigkeit bei der Detektion von entzündlichen Veränderungen und Komplikationen der CED sehr gut; dennoch wird diese Erfahrung nur sehr bedingt in den klinischen Alltag umgesetzt⁹⁸. Die hier vorgelegten Ergebnisse bestätigen unter den herausfordernden Bedingungen des murinen Tiermodells die grundsätzlich hohe Verfügbarkeit der sonographischen Diagnostik, die exzellente Verträglichkeit und vor allem die gute Aussagekraft der sonographischen und dopplersonographischen Diagnostik. Untersuchungen beim Menschen konnten die gute Korrelation des sonographischen Befundes mit dem histologischen Bild der Colitis bzw. der Ileitis bei M. Crohn ebenfalls zeigen^{181,182}. Insbesondere im Vergleich zu anderen schnittbildgebenden Verfahren beim Menschen, nament-

lich CT und MRT, handelt es sich um eine sehr gut verfügbare, preisgünstige diagnostische Methode ohne Strahlenbelastung, die zudem keine wesentliche Vorbereitung des Patienten benötigt (insbesondere keine Darmlavage oder Einnahme einer Trinklösung). Für die alltagsrelevante patientennahe Arbeit konnte bestätigt werden, dass die hrUS des Darms zur „Point of Care“-Anwendung bei Patienten mit Durchfall oder Bauchschmerzen im Bereich der medizinischen Akutversorgung sehr gut geeignet ist, die Diagnostik, endoskopische Ressourcen und die Therapie sinnvoll und effektiv zu steuern¹⁸³.

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Daten zur hrUS des Darms bei der experimentellen Colitis sollten die bereits vorliegenden Daten zur Darmwandsonographie bei Patienten mit CED oder Verdacht auf CED untermauern und letztlich Anlass geben, auf diese in vielfacher Hinsicht wertvolle, häufig unterschätzte und zu selten eingesetzte Diagnostik nachdrücklich aufmerksam zu machen und eine intensivere Nutzung der hochauflösenden Sonographie bei der Untersuchung des Darms zu fördern.

5. Zusammenfassung

1. Die hohe Prävalenz von Kinderlosigkeit und die Auswirkungen von CED auf die Familienplanung von Frauen mit CED unterstreichen eindrucksvoll die Relevanz des Themas „CED und Schwangerschaft“. Aus der Sicht der Betroffenen sind „Erblichkeit“, „Fehlgeburten“ und „Risiken der Medikation“ zentrale Sorgen bzw. Unsicherheiten, die die hohe Kinderlosigkeit ursächlich mitbedingen können. Auch ein beeinträchtigtes Körperbild der Patientinnen sowie eine krankheitsbedingt verminderte sexuelle Aktivität können zusätzlich zur Kinderlosigkeit beitragen.

Es ist wichtig, dass Fragen zur Familienplanung und diesbezügliche Sorgen von den behandelnden Ärzten aktiv und möglichst früh im Krankheitsverlauf angesprochen werden, insbesondere bei Betroffenen unter Immunsuppression. Eine interdisziplinäre Beratung ist wichtig, um die Unsicherheit der Patienten zu reduzieren, die möglicherweise durch die breite Verfügbarkeit von mitunter divergierenden Informationen (einschließlich Beipackzettel und Internetressourcen) begünstigt wird.

2. Während Frauen in der gesunden Bevölkerung insbesondere postmenopausal ein höheres Risiko für Osteoporose haben, konnte in der hier vorgelegten Untersuchung gezeigt werden, dass gerade männliche Patienten mit CED im Vergleich zu Patientinnen ein höheres Risiko für eine Osteopenie oder Osteoporose hatten - insbesondere wenn sie mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Die hohe Prävalenz einer verminderten Knochendichte bei Männern und Frauen mit CED unterstreicht die Bedeutung der Empfehlung, alle Betroffenen mit CED bereits im frühen Krankheitsverlauf hinsichtlich Osteoporose zu untersuchen und entsprechend auch konsequent mit Calcium und ggf. Vitamin D und Bisphosphonaten zu behandeln. In besonderem Maß gilt dies für kortikosteroid-behandelte Patienten und für Patienten mit langem Krankheitsverlauf.

3. Primäre ophthalmologische EIM der CED sind zwar gut beschrieben, im Zeitalter der Biologika-Therapie handelt es sich aber bei intensiv behandelten Patienten um sehr seltene Befunde. Wesentlich häufiger – und bislang möglicherweise unterschätzt – sind sekundäre ophthalmologische Komplikationen der CED. Beschwerden in Bezug auf die Augen sind bei Patienten mit CED sehr häufig, vor allem milde Augensymptome korrelieren aber schlecht mit objektivierbaren Krankheitsbildern. Daher sollten entsprechende Symptome vom behandelnden Gastroenterologen erfragt werden, um ggf. einen Behandlungsversuch oder - gerade bei Patienten mit langjähriger CED - eine weitere augenärztliche Diagnostik zu veranlassen. In vielen Fällen finden sich nicht akut gefährdende, aber störende und gut behandelbare Erkrankungen der Augen (Sicca-Symptomatik, Dyslakrimie, Blepharitis). Bei über 60% der untersuchten Patienten wurde jedoch auch eine Katarakt diagnostiziert, deren Überwachung und ggf. Behandlung durch den Augenarzt erfolgen sollte.

Da es für Internisten und Gastroenterologen mitunter schwierig ist, die häufigen Augenbeschwerden korrekt einzuordnen, bzw. Augenerkrankungen zu erkennen und eine Behandlung zu veranlassen, erscheint eine augenärztliche Kontrolle bei Patienten mit längerem Krankheitsverlauf unabhängig von den Beschwerden ratsam.

4. *In vivo*-Techniken zur Darstellung der experimentellen murinen Colitis wie Endoskopie, btMR und hrUS sind sicher und ressourcenschonend durchführbar. Die Verfahren unterscheiden verschiedene klinische Ausprägungen der experimentellen Colitis und korrelieren mit etablierten *post mortem*-Parametern. Aufgrund der hohen Verfügbarkeit der hochauflösenden Sonographie qualifiziert sich insbesondere diese Diagnostik für das *in vivo*-Monitoring der experimentellen Kolitis bei kleinen Nagetieren.

Insbesondere unter Beachtung der Korrelation des hrUS mit dem histologischen Befund (*post mortem*) unterstreichen die hier gezeigten Ergebnisse das diagnostische Potential der sonographischen Diagnostik: analog zu den Ergebnissen am Tiermodell erlaubt die Darmwandsonographie auch beim Menschen eine zuverlässige, breit verfügbare und praktisch nebenwirkungsfreie Beurteilung des Kolons, des terminalen Ileums und weiterer Dünndarmabschnitte.

Fazit

Die Betreuung von Patienten mit CED geht über die Therapie der Entzündung im Darm hinaus. Die Versorgung dieser Patienten ist daher eine besondere Herausforderung, die Kenntnisse über die rein gastroenterologischen Aspekte der Erkrankung hinweg erfordert. Die Bedeutung der ärztlichen Betreuung und Beratung kann in diesen „Randgebieten“ der Gastroenterologie, beispielhaft gezeigt an den Umfrageergebnissen unter Frauen mit CED zum Thema Kinderwunsch, gut nachvollzogen werden. Da nicht davon ausgegangen werden kann, dass Betroffenen mögliche Zusammenhänge von Knochenkrankheit, Augensymptomen oder Familienplanung und der Erkrankung bzw. Therapie bekannt sind, ist es besonders wichtig, dass diese Aspekte der Krankheit vom behandelnden Arzt angesprochen werden – und ggf. eine weitere interdisziplinäre Beratung, Betreuung und Behandlung veranlasst wird. Gleiches gilt für die Möglichkeiten der sonographischen Diagnostik. Am Tiermodell konnte bestätigt werden, was bedingt auch beim Menschen gezeigt werden konnte, aber trotz positiver Studienergebnisse nicht entsprechend weitreichend beim Menschen oder im experimentellen Setting umgesetzt wird.

Hinsichtlich EIMs an Auge und Knochen ist - neben der diesbezüglichen ärztlichen Aufmerksamkeit – besonders auf die Nebenwirkungen von Kortikosteroiden zu achten: der bekannte ungünstige Effekt der Kortikosteroide auf diese Organe bestätigt sich in den hier dargestellten Untersuchungen eindrucksvoll. Eine entsprechende Diagnostik ist folglich bei Risikopatienten (langer Krankheitsverlauf, hohe kumulative Kortikosteroid-Dosis) besonders ratsam; bei bereits aufgetretener (sekundärer) EIM sollte eine weitere bzw. erneute Kortikosteroidtherapie besonders kritisch gegenüber möglichen Alternativen geprüft werden, um irreversible Schäden zu vermeiden.

Eine Beratung zu wichtigen Krankheitsaspekten - auch zu den hier untersuchten CED-assoziierten Bereichen – sollte grundsätzlich auf Initiative des Arztes hin erfolgen. Trotz zunehmend breiter verfügbaren Möglichkeiten der Information bleibt der behandelnde Arzt die erste Instanz bei Beratung und insbesondere beim Therapieentscheid. Der Verantwortung sollten sich behandelnde Ärzte trotz diesbezüglich begrenzter Ressourcen stellen.

6. Literaturverzeichnis

1. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: Results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(11):1506-1515. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.004>.
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
3. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-1794. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.055.
4. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):942-951. doi:10.3109/00365521.2015.1014407.
5. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol & Hepatol*. 2015;12:720. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.150>.
6. Gordon H, Trier Moller F, Andersen V, et al. Heritability in Inflammatory Bowel Disease: From the First Twin Study to Genome-Wide Association Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1428-1434. doi:10.1097/MIB.0000000000000393.
7. Franke A, Balschun T, Karlsen TH, et al. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet*. 2008;40(11):1319.
8. Yang H, McElree C, Roth MP, et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*. 1993;34(4):517-524..
9. Degenhardt F, Franke A. Genetik des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa. *Der Gastroenterol*. 2017;12(1):38-48.

10. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590-1605. doi:10.1016/S0140-6736(12)60026-9.
11. Brand S. Moving the genetics of inflammatory bowel diseases from bench to bedside: first steps towards personalised medicine. *Gut*. 2013;62:1531-1533. doi:10.1136/gutjnl-2012-304151.
12. Klag T, Stange EF, Wehkamp J. Defective antibacterial barrier in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2013;31(3-4):310-316.
13. Atreya R, Neurath MF. IBD pathogenesis in 2014: Molecular pathways controlling barrier function in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):67.
14. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(1):3-13.
15. Engel T, Ungar B, Yung DE, et al. Vedolizumab in IBD—lessons from real-world experience; a systematic review and pooled analysis. *J Crohn's Colitis*. 2017;1:13.
16. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, et al. Impact of new treatments on hospitalisation, surgery, infection, and mortality in IBD: a focus paper by the epidemiology committee of ECCO. *J Crohn's Colitis*. 2015;10(2):216-225.
17. Bokemeyer B, Hardt J, Hüppe D, et al. Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: an online IBD registry. *J Crohns Colitis*. 2013;7(5):355-368. doi:10.1016/j.crohns.2012.02.014.
18. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(5):602-610.
19. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431-440.
20. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based

- Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(6):649-670. <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>.
21. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-1992. <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>.
 22. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116.
 23. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110-119. doi:10.1038/ajg.2010.343.
 24. Isene R, Bernklev T, Høie O, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(3):300-305. doi:10.3109/00365521.2014.991752.
 25. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7227.
 26. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55(5):401—412. <http://europepmc.org/abstract/MED/957999>.
 27. Salvarani, I. G. Vlachonikolis, D. C. Musculoskeletal Manifestations in a Population-based Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(12):1307-1313. doi:10.1080/003655201317097173.
 28. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1794-1800. doi:10.1097/MIB.0000000000000429.

29. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-1517. doi:10.1053/j.gastro.2004.01.063.
30. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007;56(6):830-837. doi:10.1136/gut.2006.108324.
31. Dignass AU, Hartmann F, Sturm A, et al. Management of inflammatory bowel diseases during pregnancy. *Dig Dis*. 2009;27(3):341-346. doi:10.1159/000228571.
32. Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut*. 1980;21(6):469-474.
33. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;58(2):229-237.
34. Saha S. Medication Management in the Pregnant IBD Patient. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):667.
35. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150(3):734-757.
36. Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017;152(2):451-462. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.013.
37. Norgard B, Puho E, Pedersen L, et al. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(9):2006-2010. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07578.x.
38. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: A prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*. 1998;114(1):23-28. doi:10.1016/S0016-5085(98)70628-6.
39. Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(5):591-599. doi:10.1002/ibd.20082.

40. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):987-994.
41. Mountifield R, Bampton P, Prosser R, et al. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(5):720-725. doi:10.1002/ibd.20839.
42. Chakravarty E, Clowse MEB, Pushparajah DS, et al. Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases: patient and physician perspectives. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004081. doi:10.1136/bmjopen-2013-004081.
43. Kashkooli SB, Andrews JM, Roberts MB, et al. Inflammatory bowel disease-specific pregnancy knowledge of gastroenterologists against general practitioners and obstetricians. *United Eur Gastroenterol J*. 2015;3(5):462-470. doi:10.1177/2050640615580893.
44. Selinger CP, Ghorayeb J, Madill A. What Factors Might Drive Voluntary Childlessness (VC) in Women with IBD? Does IBD-specific Pregnancy-related Knowledge Matter? *J Crohn's Colitis*. 2016:1151-1158. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw078.
45. Rivière P, Zallot C, Desobry P, et al. Frequency of and Factors Associated With Sexual Dysfunction in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(11):1347-1352. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx100.
46. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2003;124(3):795-841. doi:10.1053/gast.2003.50106.
47. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, et al. A randomized controlled trial of calcium with vitamin D, alone or in combination with intravenous pamidronate, for the treatment of low bone mineral density associated with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(11-12):1121-1127.
48. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, et al. Multifactorial analysis of risk

- factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2006;12(35):5680.
49. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2002;51(5):654-658. doi:<https://doi.org/10.1136/gut.51.5.654>.
 50. Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, et al. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology*. 1994;107(4):1031-1039.
 51. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling—emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;332(5):305-311.
 52. Cravo M, Guerreiro CS, dos Santos PM, et al. Risk factors for metabolic bone disease in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(12):2117-2124.
 53. Silvennoinen JA, Lehtola JK, Niemela SE. Smoking is a risk factor for osteoporosis in women with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(4):367-371.
 54. Frei P, Fried M, Hungerbühler V, et al. Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2006;73(1):40-46.
 55. Atreja A, Aggarwal A, Licata AA, et al. Low body mass index can identify majority of osteoporotic inflammatory bowel disease patients missed by current guidelines. *Sci World J*. 2012;2012.
 56. Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(2):168-174.
 57. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, et al. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: A population-based prospective two-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(2):145-153.
 58. C Preiß AJ, Bokemeyer B, Buhr HJ, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn “ 2014 1 AWMF-Registriernummer: 021 – 004. *Z Gastroenterol*. 2014;52:1431-1484.

doi:10.1055/s-0034-1385199.

59. Dignass A, Preiß JC, Aust DE, et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011–Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z Gastroenterol.* 2011;49(9):1276-1341.
60. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2016;10(3):239-254.
61. Siffledeen JS, Fedorak RN, Siminoski K, et al. Randomized trial of etidronate plus calcium and vitamin D for treatment of low bone mineral density in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(2):122-132.
62. Tsujikawa T, Andoh A, Inatomi O, et al. Alendronate improves low bone mineral density induced by steroid therapy in Crohn's disease. *Intern Med.* 2009;48(12):933-937.
63. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1998;339(5):292-299.
64. Haderslev K V, Tjellesen L, Sorensen HA, et al. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000;119(3):639-646.
65. Dachverband Osteologie e. V. (DVO). Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2014 -. 2014:1-250. http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie_2014/DVO-Leitlinie_Osteoporose_2014_Kurzfassung_und_Langfassung_Version_1a_12_01_2016.pdf.
66. Reddy SI, Friedman S, Telford JJ, et al. Are patients with inflammatory bowel disease receiving optimal care? *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1357.
67. Wagnon JH, Leiman DA, Ayers GD, et al. Survey of gastroenterologists' awareness and implementation of AGA guidelines on osteoporosis in inflammatory bowel disease patients: are the guidelines being used and

- what are the barriers to their use? *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(7):1082-1089.
68. Teich N, Schiefke I, Klugmann T, et al. Auswirkungen der fehlenden Erstattung der Knochendichtemessung auf die Diagnostik einer Osteoporose bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. *Z Gastroenterol.* 2011;49(8):P088.
 69. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung Bundesministerium für Gesundheit. *Bundesanzeiger* 10052013 B3. 2013;14(April):2-7. doi:10.17886/rkipubl-2015-004.
 70. Salmon JF, Wright JP, Murray AD. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology.* 1991;98(4):480-484. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2052301>. Accessed May 4, 2015.
 71. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(1):29-34. doi:10.1002/ibd.20584.
 72. Calvo P, Pablo L. Managing IBD outside the gut: ocular manifestations. *Dig Dis.* 2013;31(2):229-232. doi:10.1159/000353375.
 73. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(4):235.
 74. Cloché V, Buisson A, Tréchet F, et al. Ocular symptoms are not predictive of ophthalmologic inflammation in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2013;45(3):195-199.
 75. Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, et al. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(9):1027-1030. doi:10.1007/s00384-007-0275-1.
 76. Hopkins DJ, Horan E, Burton IL, et al. Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. *Br J Ophthalmol.* 1974;58(8):732-737.
 77. Ghanchi FD, Rembacken BJ. Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(6):663-676.
 78. Manganeli C, Turco S, Balestrazzi E. Ophthalmological aspects of IBD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13 Suppl 1:11-13.

79. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13.
80. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease (new insights into autoimmune pathogenesis). *Dig Dis Sci*. 1999;44(1):1-13.
81. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*. 2002;123(3):714-718.
82. Lanna CCD, Ferrari M de LA, Rocha SL, et al. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol*. 2008;27(4):503-509.
83. Knox DL, Schachat AP, Mustonen E. Primary, secondary and coincidental ocular complications of Crohn's disease. *Ophthalmology*. 1984;91(2):163-173.
84. Tripathi RC, Kirschner BS, Kipp M, et al. Corticosteroid treatment for inflammatory bowel disease in pediatric patients increases intraocular pressure. *Gastroenterology*. 1992;102(6):1957-1961.
85. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, et al. Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of Greek patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2015;10(4):429-436.
86. Rychwalski PJ, Cruz OA, Alanis-Lambreton G, et al. Asymptomatic uveitis in young people with inflammatory bowel disease. *J AAPOS*. 1997;1(2):111-114.
87. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, et al. [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Z Gastroenterol*. 2014;52(12):1431-1484. doi:10.1055/s-0034-1385199.
88. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, et al. Use of intestinal ultrasound to monitor Crohn's disease activity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):535-542.
89. Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, et al. Severity of postoperative

- recurrence in Crohn's disease: correlation between endoscopic and sonographic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(11):1635-1642.
90. Di Mizio R, Maconi G, Romano S, et al. Small bowel Crohn disease: sonographic features. *Abdom Imaging*. 2004;29(1):23-35.
 91. Bezzio C, Furfaro F, Monteleone M, et al. Intestinal Ultrasound in Ulcerative Colitis. In: *Imaging of Ulcerative Colitis*. Springer; 2014:15-21.
 92. Limberg B, Osswald B. Diagnosis and differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease by hydrocolonic sonography. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(7).
 93. Neye H, Voderholzer W, Ricketts S. Evaluation of criteria for the activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. *Digestive*. 2004:67-72. doi:10.1159/000078737.
 94. Drews BH, Barth TFE, Hänle MM, et al. Comparison of sonographically measured bowel wall vascularity, histology, and disease activity in Crohn's disease. *Eur Radiol*. 2009;19(6):1379-1386.
 95. Saevik F, Nylund K, Hausken T, et al. Bowel perfusion measured with dynamic contrast-enhanced ultrasound predicts treatment outcome in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(11):2029-2037.
 96. Migaleddu V, Quaia E, Scanu D, et al. Inflammatory activity in Crohn's disease: CE-US. *Abdom Imaging*. 2011;36(2):142-148.
 97. Baumgart DC, Müller HP, Grittner U, et al. US-based real-time elastography for the detection of fibrotic gut tissue in patients with stricturing Crohn disease. *Radiology*. 2015;275(3):889-899.
 98. Bryant RV, Friedman AB, Wright EK, et al. Gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease: an underused resource with potential paradigm-changing application. *Gut*. 2018;67(5):973-985. doi:10.1136/gutjnl-2017-315655.
 99. Bein A, Shin W, Jalili-Firoozinezhad S, et al. Microfluidic Organ-on-a-Chip Models of Human Intestine. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;5(4):659-668. doi:10.1016/j.jcmgh.2017.12.010.
 100. Melgar S, Karlsson L, Rehnström E, et al. Validation of murine dextran

- sulfate sodium-induced colitis using four therapeutic agents for human inflammatory bowel disease. *Int Immunopharmacol.* 2008;8(6):836-844. doi:10.1016/j.intimp.2008.01.036.
101. Wirtz S, Neufert C, Weigmann B, et al. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat Protoc.* 2007;2(3):541-546. doi:10.1038/nprot.2007.41.
 102. Valatas V, Bamias G, Kolios G. Experimental colitis models: insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease and translational issues. *Eur J Pharmacol.* 2015;759:253-264.
 103. Larsson AE, Melgar S, Rehnström E, et al. Magnetic resonance imaging of experimental mouse colitis and association with inflammatory activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(6):478-485. doi:10.1097/00054725-200606000-00006.
 104. Pohlmann A, Tilling LC, Robinson A, et al. Progression and Variability of TNBS Colitis-associated Inflammation in Rats Assessed by Contrast-enhanced and T2-weighted MRI. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(4):534-545. doi:10.1002/ibd.20800.
 105. Michael S, Keubler LM, Smoczek A, et al. Quantitative phenotyping of inflammatory bowel disease in the IL-10-deficient mouse by use of noninvasive magnetic resonance imaging. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(1):185-193. doi:10.1002/ibd.23006.
 106. Jelicks LA. Imaging the Gastrointestinal Tract of Small Animals. *J Neuroparasitology.* 2010;1:N100504. doi:10.4303/jnp/N100504.
 107. Huang EH, Carter JJ, Whelan RL, et al. Colonoscopy in mice. *Surg Endosc.* 2002;16(1):22-24. doi:10.1007/s004640080168.
 108. Becker C, Fantini MC, Neurath MF. High resolution colonoscopy in live mice. *Nat Protoc.* 2006;1(6):2900-2904. doi:10.1038/nprot.2006.446.
 109. Scharl M, Leucht K, Frey-Wagner I, et al. Knock-out of β -glucosidase 2 has no influence on dextran sulfate sodium-induced colitis. *Digestion.* 2011;84(2):156-167. doi:10.1159/000327380.
 110. Lied GA, Milde AM, Nylund K, et al. Increased wall thickness using ultrasonography is associated with inflammation in an animal model of

- experimental colitis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012;5:195-201. doi:10.2147/CEG.S31150.
111. Durkee BY, Weichert JP, Halberg RB. Small animal micro-CT colonography. *Methods.* 2010;50(1):36-41. doi:10.1016/j.ymeth.2009.07.008.
 112. Melgar S, Gillberg P-G, Hockings PD, et al. High-throughput magnetic resonance imaging in murine colonic inflammation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;355(4):1102-1107. doi:10.1016/j.bbrc.2007.02.090.
 113. Caysa H, Metz H, Mäder K, et al. Application of Benchtop-magnetic resonance imaging in a nude mouse tumor model. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011;30(1):69. doi:10.1186/1756-9966-30-69.
 114. Besheer A, Caysa H, Metz H, et al. Benchtop-MRI for in vivo imaging using a macromolecular contrast agent based on hydroxyethyl starch (HES). *Int J Pharm.* 2011;417(1-2):196-203. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.10.051.
 115. Walldorf J, Hermann M, Porzner M, et al. In-vivo monitoring of acute DSS-Colitis using Colonoscopy, high resolution Ultrasound and bench-top Magnetic Resonance Imaging in Mice. *Eur Radiol.* 2015;25(10):2984-2991. doi:10.1007/s00330-015-3714-3.
 116. Statistisches Bundesamt. Staat & Gesellschaft - Geburten - Durchschnittliche Kinderzahl - Statistisches Bundesamt (Destatis). Press Nr 371 vom 07.11.2013. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/AktuellGeburtenentwicklung.html>.
 117. Daten Zu Geburten, Kinderlosigkeit Und Familien Ergebnisse Des Microzensus 2012. Berlin: Statistisches Bundesamt; 2013.
 118. Walldorf J, Michl P. Sexual Dysfunction in Patients With Inflammatory Bowl Disease is not just a Matter of Quality of Life. *J Crohn's Colitis.* 2017;1:2.
 119. Schreyer AG, Ludwig D, Koletzko S, et al. Updated German S3-Guidline regarding the Diagnosis of Crohn's Disease – Implementation of Radiological Modalities. 2010:116-121.

120. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-444.
121. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the mayo score to assess clinical response in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(12):1660-1666. <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20520>.
122. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: Executive summary. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1922-1929. doi:10.1167/iovs.10-6997a.
123. Agrawal R, Keane PA, Singh J, et al. Classification of semi-automated flare readings using the Kowa FM 700 laser cell flare meter in patients with uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(2):e135-e141. doi:10.1111/aos.12833.
124. Porzner M, Walldorf J, Hermann M, et al. Der neurotrophe Serotoninrezeptoragonist SR 57746A fördert mucosal healing und verhindert mucosale Läsionen im Intestinaltrakt. *Z Gastroenterol*. 2013;51(8):K34.
125. Porzner M, Walldorf J, Hermann M, et al. Der Serotoninagonist Xaliproden (SR 57746A) als neuer Therapieansatz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED). *Z Gastroenterol*. 2011;49(8):P091.
126. Whitem CG, Williams AD, Williams CS. Murine Colitis modeling using Dextran Sulfate Sodium (DSS). *J Vis Exp*. 2010;(35):1652. doi:10.3791/1652.
127. Wirtz S, Becker C, Blumberg R, et al. Treatment of T cell-dependent experimental colitis in SCID mice by local administration of an adenovirus expressing IL-18 antisense mRNA. *J Immunol*. 2002;168(1):411-420.
128. Limberg B. Diagnosis of chronic inflammatory bowel disease by ultrasonography. *Z Gastroenterol*. 1999;37(6):495-508..
129. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods*. 2012;9(7):671-675.
130. Manosa M, Navarro-Llavat M, Marin L, et al. Fecundity, pregnancy

- outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(4):427-432. doi:10.3109/00365521.2013.772229.
131. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira. 2015:1-20.
 132. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Remicade 100 mg. 2015:1-18.
 133. Aspen Pharma I. Imurek®, Fachinformation Azathioprin. 2013:1-8.
 134. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, et al. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(4):513-533. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03397.x.
 135. Khan N, Asim H, Lichtenstein GR. Safety of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(12):1699-1708. doi:10.1517/14740338.2014.973399.
 136. Hyrich KL, Verstappen SMM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(8):1377-1385. doi:10.1093/rheumatology/ket409.
 137. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2014;9(2):107-124. doi:10.1093/ecco-jcc/jju006.
 138. Şenateş E, Çolak Y, Erdem ED, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels are lower in reproductive-age women with Crohn's disease compared to healthy control women. *J Crohn's Colitis.* 2013;7(2). doi:10.1016/j.crohns.2012.03.003.
 139. Fréour T, Miossec C, Bach-Ngohou K, et al. Ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(8):1515-1522. doi:10.1002/ibd.21872.
 140. Peyrin-Biroulet L, Loftus E V, Colombel J-F, et al. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *Am J Gastroenterol.* 2009;105(2):289-297. doi:10.1038/ajg.2009.579.
 141. Pigneur B, Seksik P, Viola S, et al. Natural history of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(6):953-961. doi:10.1002/ibd.21152.

142. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996-1006. doi:10.1053/j.gastro.2013.07.041.
143. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, et al. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:72–82. doi:10.3238/arztebl.2016.0072.
144. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-597. doi:10.1136/gutjnl-2013-304636.
145. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut*. 2014;63(10):1607-1616. doi:10.1136/gutjnl-2013-305607.
146. Safroneeva E, Vavricka SR, Fournier N, et al. Prevalence and Risk Factors for Therapy Escalation in Ulcerative Colitis in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1348-1358. doi:10.1097/MIB.0000000000000368.
147. Ng SW, Mahadevan U. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(2):161-73. doi:10.1586/eci.12.103.
148. Waljee A, Waljee J, Morris AM, et al. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55(11):1575-1580. doi:10.1136/gut.2005.090316.
149. Wardle RA, Mayberry JF. Patient knowledge in inflammatory bowel disease: the Crohn's and Colitis Knowledge Score. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(1):1-5. doi:10.1097/MEG.0b013e328365d21a.
150. Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis*. 2013;7(6):e206-13. doi:10.1016/j.crohns.2012.09.010.

151. Huang VW, Chang H-J, Kroeker KI, et al. Does the level of reproductive knowledge specific to inflammatory bowel disease predict childlessness among women with inflammatory bowel disease? *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015;29(2):95-103. doi:10.1155/2015/715354.
152. Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol.* 2014;27(4):294-303.
153. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(7):968-976. doi:10.1002/ibd.20380.
154. Ferguson CB, Mahsud-Dornan S, Patterson RN. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *BMJ.* 2008;337:a427.
155. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut.* 1984;25(1):52-56.
156. BiB - Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung - Abbildungen - Alleinstehende nach Geschlecht in Deutschland, 1996 bis 2013. <http://www.bib-demografie.de/DE/ZahlenundFakten/>.
157. Muller KR, Prosser R, Bampton P, et al. Female gender and surgery impair relationships, body image, and sexuality in inflammatory bowel disease: patient perceptions. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(4):657-663. doi:10.1002/ibd.21090.
158. Marín L, Mañosa M, Garcia-Planella E, et al. Sexual function and patients' perceptions in inflammatory bowel disease: a case-control survey. *J Gastroenterol.* 2013;48(6):713-720. doi:10.1007/s00535-012-0700-2.
159. Borum ML, Igiehon E, Shafa S. Physicians may inadequately address sexuality in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(2):181. doi:10.1002/ibd.20955.
160. Timmer A, Kemptner D, Bauer A, et al. Determinants of female sexual function in inflammatory bowel disease: a survey based cross-sectional analysis. *BMC Gastroenterol.* 2008;8(1):45. doi:10.1186/1471-230X-8-45.
161. Toomey D, Waldron B. Family planning and inflammatory bowel disease:

- the patient and the practitioner. *Fam Pract.* 2013;30(1):64-68. doi:10.1093/fampra/cms035.
162. Bernard A, Langille M, Hughes S, et al. A systematic review of patient inflammatory bowel disease information resources on the World Wide Web. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2070-2077. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01325.x.
 163. Kirchgatterer A, Wenzl HH, Aschl G, et al. Examination, prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease: recommendations and reality. *Acta Med Austriaca.* 2002;29(4):120-123.
 164. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, et al. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *Bmj.* 1996;313(7053):344-346.
 165. Etzel JP, Larson MF, Anawalt BD, et al. Assessment and management of low bone density in inflammatory bowel disease and performance of professional society guidelines. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(10):2122-2129.
 166. Boubaker J, Feki M, Hsairi M, et al. Osteoporosis and inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors in Tunisian patients. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27(10):901-7.
 167. Kanis JA, Johnell O, Odén A, et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385-397.
 168. Robinson RJ, Al Azzawi F, Iqbal SJ, et al. Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1998;43(11):2500-2506.
 169. Van Schaik FDM, Verhagen MAMT, Siersema PD, et al. High prevalence of low bone mineral density in patients with Inflammatory Bowel Disease in the setting of a peripheral Dutch hospital. *J Crohn's Colitis.* 2008;2(3):208-213.
 170. Klaus J, Haenle MM, Schröter C, et al. A single dose of intravenous zoledronate prevents glucocorticoid therapy-associated bone loss in acute flare of Crohn's disease, a randomized controlled trial. *Am J*

- Gastroenterol. 2011;106(4):786.
171. Klaus J, Reinshagen M, Herdt K, et al. Intravenous Ibandronate or Sodium-Fluoride-a 3.5 Years Study on Bone Density and Fractures in Crohn's Disease Patients with Osteoporosis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011;20(2).
 172. Klaus J, Reinshagen M, Herdt K, et al. Bones and Crohn's: no benefit of adding sodium fluoride or ibandronate to calcium and vitamin D. *World J Gastroenterol WJG.* 2011;17(3):334.
 173. Van Hogezaand RA, Hamdy NAT. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(sup243):59-64.
 174. Thederan L, Steinmetz S, Kampmann S, et al. The Prevalence of Visual Impairment in Retirement Home Residents. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(18):323-327. doi:10.3238/arztebl.2016.0323.
 175. Cury DB, Moss AC. Ocular manifestations in a community-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(8):1393-1396. doi:10.1002/ibd.21180.
 176. Black RJ, Hill CL, Lester S, et al. The Association between Systemic Glucocorticoid Use and the Risk of Cataract and Glaucoma in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Wallace GR, ed. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166468. doi:10.1371/journal.pone.0166468.
 177. Cloché V, Bigard M, Peyrin-Biroulet L, et al. Ocular symptoms are not predictive of ocular inflammation in inflammatory bowel disease. A large cross-sectional survey. *Acta Ophthalmol.* 2012;90. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.T018.x.
 178. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Ärzteblatt Int.* 2015;112(5):71-81; quiz 82. doi:10.3238/arztebl.2015.0071.
 179. Palm O, Moum B, Gran JT, et al. Estimation of Sjögren's syndrome among IBD patients. A six year post-diagnostic prevalence study. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(3):140-145. doi:10.1080/rhe.31.3.140.145.
 180. Hoffmann JC, Preiss JC, Autschbach F, et al. Clinical practice guideline

on diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Z Gastroenterol.* 2008;46(9):1094-1146. doi:10.1055/s-2008-1027796.

181. Emanuela S, Elisabetta MM, Domenica DV, et al. Color Doppler Ultrasonography and Diffusion Weighted Magnetic Resonance Enterography in Pediatric Ibd: Comparison with Histology in the Evaluation of Disease Severity. *OALib.* 2016;3(2):1-12. doi:10.4236/oalib.1102406.
182. Haber HP, Busch A, Ziebach R, et al. Ultrasonographic Findings Correspond to Clinical, Endoscopic, and Histologic Findings in Inflammatory Bowel Disease and Other Enterocolitides. *J Ultrasound Med.* 2002;21(4):375-382. doi:10.7863/jum.2002.21.4.375.
183. Novak KL, Jacob D, Kaplan GG, et al. Point of Care Ultrasound Accurately Distinguishes Inflammatory from Noninflammatory Disease in Patients Presenting with Abdominal Pain and Diarrhea. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:1-7. doi:10.1155/2016/4023065.

7. Thesen

1. Kinderlosigkeit ist bei Patientinnen mit CED häufiger als bei Frauen in der allgemeinen Bevölkerung, dieser Unterschied nimmt mit dem Alter zu.
2. Familienplanung und Kinderwunsch sind wichtige Themen insbesondere für jüngere Patientinnen mit CED: häufige Sorgen in diesem Kontext betreffen die Erbllichkeit der CED, den Einfluss der medikamentösen Therapie auf die Schwangerschaft bzw. das Kind und Fehlgeburten.
3. Die ärztliche Beratung zur Familienplanung hat ungeachtet umfangreicher anderer Möglichkeiten der Informationsbeschaffung eine hohe Relevanz. Es ist problematisch, dass Patientinnen mit CED ärztlicherseits nicht selten von einer Schwangerschaft oder einer effektiven Therapie bei Kinderwunsch abgeraten wird, ohne dass sich dies mit den vorliegenden Erfahrungen und Empfehlungen in aktuellen Leitlinien rechtfertigen ließe.
4. Ein krankheitsbedingt gestörtes Körperbild hat einen ungünstigen Einfluss auf die Sexualität betroffener Patientinnen mit CED und ist mit einer erhöhten Kinderlosigkeit assoziiert.
5. In der Betreuung von Patienten mit extraintestinalen Manifestationen der CED an Auge oder Knochen besteht deutliches Verbesserungspotential. Insbesondere könnten durch eine höhere Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte und entsprechend frühere Diagnostik Komplikationen verhindert werden.
6. Sekundäre extraintestinale Manifestationen werden besonders häufig bei Patienten mit langer Krankheitsdauer und einer kumulativen Dauer der Kortikosteroidtherapie von mehr als 6 Monaten beobachtet.
7. Eine verminderte Knochendichte ist bei Patienten mit CED nicht selten. Wichtig ist ein konsequentes Screening bei Männern *und* Frauen mit CED; nach Diagnosestellung kann durch eine Therapie mit Bisphosphonaten eine Stabilisierung oder Besserung des Befunds erreicht werden.
8. Das Risiko für Osteoporose ist bei (jungen) Männern mit CED höher als erwartet und vergleichbar mit dem Osteoporose-Risiko postmenopausaler Frauen.

9. Aufgrund der Häufigkeit von Augenerkrankungen ohne klare Assoziation zu den ebenfalls sehr häufigen, aber unspezifischen Augensymptomen sollte in Zweifelsfällen ein Augenarzt zur Mitbeurteilung und Mitbehandlung hinzugezogen werden.
10. Bei Patienten unter intensiver Therapie sind primäre okuläre Manifestationen selten, wesentlich häufiger sind sekundäre okuläre Manifestationen, insbesondere Störungen der Tränensekretion oder – zusammensetzung, Katarakt und Blepharitis.
11. Die hochauflösende Darmwandsonographie mit Dopplersonographie ist eine gut verfügbare Diagnostik, die eine Differenzierung unterschiedlich ausgeprägter entzündlicher Aktivität der experimentellen Colitis am Mausmodell erlaubt. Die sonographischen Befunde korrelieren gut mit dem *post mortem* erhobenen histologischen Befund der Colitis.
12. Die Ergebnisse der hochauflösenden Darmwandsonographie im experimentellen Setting unterstreichen den potentiellen Nutzen der Diagnostik auch beim Menschen.
13. Aspekte zur Verbesserung der Versorgung, sei es in der Verlaufskontrolle, der Diagnostik hinsichtlich extraintestinaler Manifestationen der CED oder bei der Beratung zur Familienplanung, sollten vom behandelnden Arzt aktiv angesprochen werden, um irreversible Folgen (Kinderlosigkeit, Knochenfrakturen, Sehschäden, spät erkannte Komplikationen) durch rechtzeitige Information vorzubeugen.

8. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Habilitation selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der darin angegeben Mittel angefertigt habe.

9. Erklärung über frühere Habilitationsversuche

Hiermit erkläre ich, nur diesen Antrag auf Eröffnung eines Habilitationsverfahrens eingereicht zu haben. Frühere Habilitationsverfahren wurden von mir nicht unternommen.

10. Lebenslauf

Geburtstag	12.10.1971 in Aurich
Abitur	11.06.1991 Ludwig Georgs-Gymnasium, Darmstadt
Ärztliche Prüfung	16.04.1999 Humboldt Universität Berlin
Praktisches Jahr	1998 - 1999 Humboldt Universität Berlin
Promotion	2000 bei Prof. Dr. P. Neuhaus, Klinik für Allgemein- und Transplantationschirurgie, Virchow Klinikum, Charité Berlin „Perioperatives Monitoring von sVCAM-1, sICAM-1, sE-Selectin und TGF β -1 bei abdominalchirurgischen Eingriffen“
1999-2000	Jüdisches Krankenhaus Berlin, Innere Klinik III (Gastroenterologie und Diabetologie), Dr. J. Singer
2000-2001	Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I (Gastroenterologie und Hepatologie), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Prof. Dr. W.E. Fleig
2001-2002	Wilhelm Roux-Stipendium der Medizinischen Fakultät der Martin Luther Universität Halle Wittenberg (Projekt 1/10) <ul style="list-style-type: none">- Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Department of Pathology, University of Pittsburgh, Prof. Dr. med. S. Strom- Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Liver Research Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, Prof. Dr. med. Roy Cowdhury
2002-2003	Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Department of Radiation Oncology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, Prof. Dr. Ch. Guha

2003-2004	Wilhelm Roux-Stipendium der Medizinischen Fakultät der Martin Luther Universität Halle Wittenberg; Juniorguppenleiter (Projekt 3/26) in der Forschergruppe Hepatozytentransplantation, Prof. Dr. B. Christ, Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2004-2011	Assistenzarzt, Universitätsklinikum Halle- Wittenberg, Klinik für Innere Medizin I (Gastroenterologie und Hepatologie), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Prof. Dr. T. Seufferlein
24.09.2008	Facharztprüfung „Innere Medizin“
seit 2008	Leiter der Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen
seit 2011	Berufsbegleitendes Studium „Master of Medical Education“ (MME), Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, mit Unterstützung der Medizinischen Fakultät Halle-Wittenberg, Abschluss 2015
seit 2011	Lehrbeauftragter der Klinik für Innere Medizin I Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Februar 2012	Facharztprüfung „Gastroenterologie“
seit Juli 2012	Oberarzt der Klinik für Innere Medizin I

11. Danksagung

Mein Dank gilt allen meinen Weggefährten, die mich im Laufe der vergangenen Jahre bei den wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema CED innerhalb und außerhalb der Klinik und der CED-Ambulanz unterstützt haben. Ganz besonderer Dank gilt dem Studienteam unserer Klinik unter der Leitung von Frau Dipl. math. Susanne Behl und ihrem Team, Frau Ina Rieth und Birgit Weymar – ohne die kompetente und ausdauernde Unterstützung dieses Teams wäre ein Großteil der wissenschaftlichen Arbeit nicht möglich gewesen.

Bedanken möchte ich mich bei den Doktorandinnen und Doktoranden, deren Arbeiten wichtiger Bestandteil einiger der zur Habilitation führenden Projekte sind, namentlich Frau Juliane Busch, Kristin Engler, Tina Jähnert, Maria Twarz und Martin Hermann.

Prof. Wolfgang Fleig und der Medizinischen Fakultät Halle-Wittenberg danke ich für die Unterstützung meiner Arbeiten im Rahmen des Wilhelm-Roux-Programms der Fakultät zum Thema Hepatozytentransplantation, mit der alles seinen Anfang nahm, sowie Prof. Stephen Strom – damals in Pittsburgh - für sein exzellentes Rollenvorbild als Leiter einer wissenschaftlichen Gruppe, und Prof. Roy Chowdhury und Prof. Chandan Guha, beide in New York, für die Ausbildung in der molekularen Gastroenterologie, ebenso wie Prof. Bruno Christ für seine Unterstützung der experimentellen Arbeiten in Halle.

Bei Prof. Thomas Seufferlein und der Medizinischen Fakultät Halle-Wittenberg möchte ich mich für die Förderung insbesondere im Bereich Lehre bedanken – ohne deren institutionelle und finanzielle Unterstützung wäre meine Teilnahme am MME-Studiengang nicht möglich gewesen. Meinem Mentor im Bereich Lehre, Prof. Martin Fischer, München, danke ich für seine hervorragende konstruktive und kompetente Unterstützung im MME-Studium und den daraus hervorgegangenen Arbeiten.

Besonderer Dank für seine vorbehaltlose Unterstützung gilt Prof. Patrick Michl, der die notwendigen Freiheiten zur wissenschaftlichen Tätigkeit in der CED-Ambulanz förderte und ohne dessen kritische Betreuung und konsequente Unterstützung das Verfassen wesentlicher Arbeiten im Bereich CED und Lehre, sowie der Habilitationsschrift an sich, nicht möglich gewesen wären.

Ganz besonders herzlich möchte ich schließlich meiner Frau Nicole und unseren Kindern Hannah, Fabius, Jonathan und Emil für ihre große Geduld und Liebe, sowie die fortdauernde Motivation danken, und das unschätzbare große Verständnis, mit dem sie mich in den letzten Jahren begleitet haben.

.