

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
PROFESSOR DR. HANS J. SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PERIANALE FISTELN BEI PATIENTEN MIT MORBUS
CROHN – KRANKHEITSVERLAUF, THERAPIE,
LANGZEITPROGNOSE**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Heidi Glaß

2010

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
PROFESSOR DR. HANS J. SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PERIANALE FISTELN BEI PATIENTEN MIT MORBUS
CROHN – KRANKHEITSVERLAUF, THERAPIE,
LANGZEITPROGNOSE**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Heidi Glaß

2010

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Pompiliu Piso

2. Berichterstatter: PD Dr. Frank Klebl

Tag der mündlichen Prüfung: 01.04.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	2
1.1 Demographie/Epidemiologie	2
1.2 Ätiologie/Pathogenese.....	2
1.3 Anatomie/pathologische Anatomie	4
1.4 Behandlungsformen	7
1.4.1 Konservative Behandlung.....	7
1.4.2 Operative Behandlung.....	8
1.5 Komplikationen	10
2. Fragestellung.....	13
3. Patienten und Methoden	14
3.1 Datenerhebung.....	14
3.2 Klassifikation der Fistelanatomie	14
3.3 Perianales fistelassoziertes Adenokarzinom (PFA)	16
3.4 Systematisches Review.....	16
3.5 Statistische Analyse	17
3.6 Operationstechniken im eigenen Patientengut.....	18
4. Ergebnisse	23
5. Diskussion	34
6. Zusammenfassung.....	53
7. Literaturverzeichnis	55
8. Anlage Fragebogen „Operative Behandlung des M. Crohn“	61
9. Danksagung	68
10. Lebenslauf.....	69

1. Einleitung

1.1 Demographie/Epidemiologie

Von dem amerikanischen Gastroenterologen Dr. Burrill Bernard Crohn (1884-1983) wurde erstmals 1932 eine Entzündung in Segmenten des Ileums beschrieben, heute ist dieses Krankheitsbild unter dem Namen Morbus Crohn bekannt. Dieses stellt eine chronisch-entzündliche Darm-erkrankung dar, welche durch das Auftreten einer diskontinuierlichen segmentalen transmuralen Entzündung aller Wandabschnitte des gesamten Gastrointestinaltraktes gekennzeichnet ist. Am häufigsten betroffen sind jedoch das terminale Ileum und das Kolon. Die Erkrankung tritt schubweise mit Phasen der Remission auf.

Die Inzidenz des Morbus Crohn liegt in Deutschland bei 5,2 pro 100.000 Einwohner, die Prävalenz bei etwa 1/500 bis 1/800^{1,2}. Das Manifestationsalter liegt im Mittel bei 30 Jahren², wobei beide Geschlechter in etwa gleich häufig betroffen sind. Man beobachtet sowohl eine familiäre Häufung als auch eine ethnische, wobei häufiger Weiße erkranken. Insgesamt nahm die Zahl der Erkrankungen in den letzten 20 Jahren zu.

1.2 Ätiologie/Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese des Morbus Crohn sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Es wird eine ganze Reihe von Faktoren diskutiert welche für die Entstehung ursächlich sein sollen. Vor allem familiäre,

genetische, infektiöse, immunologische und psychische Faktoren, sowie Umwelteinflüsse sind zu nennen.

Die familiäre Häufung von Morbus Crohn Erkrankungen, sowie das gehäufte Auftreten in bestimmten ethnischen Gruppen (Juden) ließen schon lange eine genetische Ursache vermuten. Durch Erbgutanalysen in diesen Familien bzw. Gruppen konnten inzwischen einige Gene wie z.B. CARD15 (NOD2) isoliert werden, die in ursächlichen Zusammenhang mit Morbus Crohn gebracht werden^{3,4}.

Durch das entzündliche Erscheinungsbild wurde auch oft eine infektiöse Ursache vermutet. Es konnten jedoch keine Bakterien, Viren oder Pilze, die häufig Auslöser akuter Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes darstellen, für diese chronische Entzündung verantwortlich gemacht werden.

Eine weitere häufig vertretene Theorie für die Entstehung eines Morbus Crohn ist eine Autoimmunerkrankung. Dafür spricht das gute Ansprechen auf immunhemmende Medikamente wie Kortison und Azathioprin. Ein Auslöser für die Autoimmunreaktion ist bisher nicht bekannt. Diagnostisch kann seit einiger Zeit die Bestimmung der Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper (ASCA), die beim Morbus Crohn in mehr als 50 % der Fälle auftreten, hilfreich sein. Die Konstellation ASCA-positiv und pANCA negativ (pANCA positiv in 70 % der Colitis ulcerosa Fälle) spricht dann mit gewisser Wahrscheinlichkeit für einen Morbus Crohn⁵.

Eine überschießende Immunantwort auf Antigene, beispielsweise aus der Nahrung stammend oder in der Darmflora vorhanden, bewirken bei gestörter T-Zell-Reaktion die Aktivierung spezifischer Entzündungs-

kaskaden. Die beteiligten T-Helferzellen produzieren wiederum Zytokine, die ihrerseits Makrophagen aktivieren welche die T-Helferzell-Antwort weiter stimulieren und zudem Tumornekrosefaktor Alpha (TNF- α), einen Botenstoff zur Entzündungsvermittlung, produzieren. Hier setzt nun eine weitere Morbus Crohn Therapie an, der Anti-TNF- α -Antikörper Infliximab⁶.

Nach einer Studie in den 70er Jahren wurden chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie der Morbus Crohn zeitweise als eine psychosomatische Erkrankung angesehen⁷. Heute werden psychische Ursachen für die Erkrankung ausgeschlossen. Dennoch ist es unbestritten, dass sich die psychische Befindlichkeit des Patienten auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Erhöhte Stressbelastung, Depression und Ängste können durchaus Auslöser von Schüben bzw. auch einer Erstmanifestation sein^{8,9}.

Zudem ist das Risiko bei Rauchern an einem Morbus Crohn zu erkranken etwa doppelt so hoch. Die Aufgabe des Rauchens verringert eindeutig den Schweregrad der Erkrankung¹⁰.

1.3 Anatomie/pathologische Anatomie

Makroskopisch stellt sich der Morbus Crohn als transmurale Entzündung der segmental betroffenen Darmabschnitte dar („skip lesions“). Es zeigen sich ödematöse und fibrotische Verdickungen der Darmwand mit segmentalen Strikturen/Stenosen. Durch fissurale Ulcera zwischen ödematös aufgetriebener Schleimhaut zeigt sich das für den Morbus Crohn typische Pflastersteinrelief. Die Erkrankung kann an jeder Stelle

des Verdauungstraktes vom Mund bis zum Anus auftreten. Überwiegend ist sie jedoch im terminalen Ileum sowie im Kolon lokalisiert. In 50 % der Fälle sind Dünn- und Dickdarm, zu 30 % isoliert das Ileum und zu 25 % isoliert das Kolon betroffen.

Histologisch erkennt man ein Ödem und eine entzündliche Infiltration der Schleimhaut und der Submukosa. Die regionären Lymphknoten zeigen sich vergrößert. Je nach Krankheitsstadium finden sich ferner Ulzera, Fissuren, transmurale Wandfibrosen, sowie epitheloidzellige Granulome mit mehrkernigen Riesenzellen.

Durch das Vordringen der Schleimhautulzera in die tieferen Darmwandschichten können durch das Aneinanderliegen der Darmschlingen Fissuren und Fisteln entstehen. Die Fisteln gehen vom Darm aus und bilden Abszesse oder dringen zu benachbarten Organen und Strukturen vor. Dadurch entstehen z.B. entero-enterale, entero-vesikale, entero-vaginale oder entero-kutane Fisteln. Sie können aber auch blind im Peritoneum bzw. Retroperitoneum enden.

Besonders häufig sind jedoch Fistelbildungen im perianalen Bereich. Diese kommen nach Angaben in der Literatur mit einer Inzidenz zwischen 17 % bis 43 % vor¹¹⁻²², wobei Patienten mit einem auf das Kolon begrenzten Morbus Crohn eine höhere Inzidenz für perianale Fisteln aufweisen^{13,21} und die Rate der perianalen Fisteln auf fast 100% bei Patienten mit einem rektalen Crohn Befall steigt²¹.

Der Analkanal wird im Wesentlichen aus zwei muskulären Zylindern gebildet. Zum einen aus dem inneren Analsphinkter (Musculus sphincter ani internus), der aus der Ringmuskelschicht des Rektums hervorgeht und den unwillkürlichen glattmuskulären Anteil darstellt.

Zum anderen aus dem äußeren Analsphinkter (Musculus sphincter ani externus) welcher aus quergestreifter Muskulatur den willkürlichen Anteil

bildet. Er umschließt den inneren Schließmuskel trichterförmig und setzt sich nach kranial in den Musculus puborektalis und weiter in den Musculus levator ani fort. Zwischen den beiden Schließmuskeln liegt der intersphinkteräre Raum.

Die Linea dentata, eine im mittleren Bereich gelegene wellenförmige Grenzlinie die von den Ausführungsgängen der Analdrüsen gebildet wird, zeigt den Übergang von der kranial gelegenen hochprismatischen Rektumschleimhaut in das Plattenepithel des kaudalen Analkanals auf. (Abbildung 1)

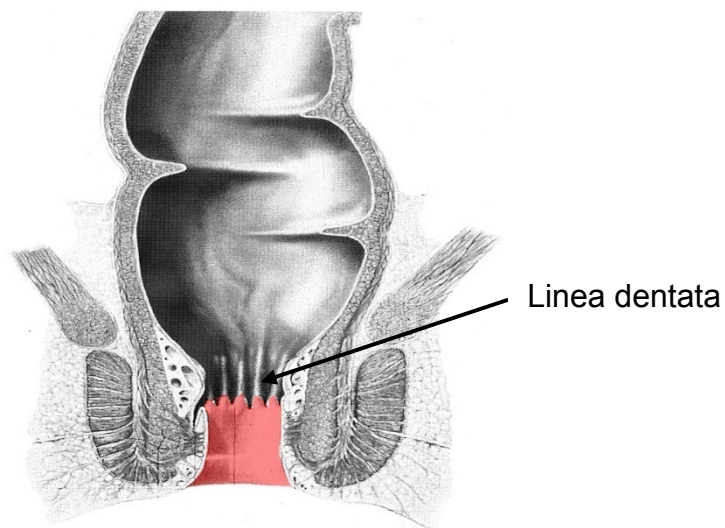


Abbildung 1

Insbesondere bei der Pathogenese der perianalen Fisteln werden zwei unterschiedliche Theorien diskutiert. Zum einen wird vermutet, dass die Fisteln aus einer tiefer gehenden Ulzeration entstehen, in der sich Faeces sammelt und durch den hohen Druck der Defäkation sich die Ulzera in das umgebende Gewebe ausdehnen und dadurch Fisteln entstehen²³. Zum anderen stehen Entzündungen der Proktodealdrüsen mit daraus resultierenden Abszessen im Verdacht, perianale Fisteln zu begründen²⁴. Tatsächlich befinden sich die inneren Fistelöffnungen fast

ausnahmslos auf Höhe der Linea dentata, ähnlich wie bei Patienten ohne Morbus Crohn.

1.4 Behandlungsformen

Bei der Wahl des Therapieverfahrens sind der Schweregrad des Schubes, die Lokalisation der erkrankten Darmabschnitte sowie das Vorliegen von Komplikationen wie Fisteln, Abszesse und auch extraintestinale Manifestationen zu berücksichtigen. In Kooperation zwischen den behandelnden Internisten und Chirurgen sollte das individuelle Therapieverfahren festgelegt werden²⁵.

1.4.1 Konservative Behandlung

Abhängig von der Schwere des Schubes stehen bei Patienten ohne stattgefundene Komplikationen (Stenosen, Perforationen, Abszesse) verschiedene Behandlungsstrategien zur Verfügung.

Bei leichteren Schüben haben sich 5-Aminosalizylsäurepräparate, wie Mesalazin oder Sulfasalazin, als wirksam erwiesen. Je nach Befallsmuster können diese Präparate oral oder topisch angewendet werden⁶. Zusätzlich können noch topische Glukokortikoide, wie das vorwiegend bei ileozökalem Befall oral angewendete bzw. bei rektalem Befall als Klysma angewendete Budesonid, eingesetzt werden.

Bei schwereren Schüben stellen systemisch wirksame Glukokortikoide, wie Prednisolon, das Mittel der Wahl dar. Bei häufig auftretenden Schüben, Steroidabhängigkeit oder Steroidunwirksamkeit sollte über eine zusätzliche immunsuppressive Therapie nachgedacht werden. Die

Purinanaloga Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zeigen hier eine gute Wirksamkeit. Mit diesen Substanzen kann eine Verringerung der Entzündungsaktivität erreicht werden und es ergibt sich ein steroideinsparender Effekt. Unter Dauertherapie kann, bei relativ geringem Nebenwirkungsspektrum, ein Remissionserhalt erzielt werden. Zudem zeigt sich in verschiedenen Studien ein positiver Effekt bei Crohn Fisteln und hier speziell bei den perianalen Fisteln^{26,27}.

Zur Behandlung perianaler Fisteln werden oft initial die Antibiotika Metronidazol und Ciprofloxacin eingesetzt. Die Ansprechraten liegen hier bei 50 - 70%. Eine dauerhafte Symptombefreiheit alleine mit einem Antibiotikum kann jedoch im Besten Fall bei 25% der Patienten erreicht werden²⁸. Von vielen wird hier ein frühzeitiger Einsatz von den Immunsuppressiva Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin empfohlen^{28,73,74}.

1.4.2 Operative Behandlung

Die Operationsindikationen bei Morbus Crohn wurden in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) erarbeitet²⁵: Stenosen, auf konservative Therapie refraktärer Subileus, die Diagnose einer Kolon-Dysplasie, ein therapie-refraktärer fulminanter Schub mit septischem Krankheitsbild, blind endende retroperitoneale Fisteln, enterocutane Fisteln mit Hautirritationen, stark symptomatische enterovaginale Fisteln, intra-abdominelle Abszesse die durch interventionelle Drainage nicht beherrschbar sind, sowie perianale Abszesse oder Fistelverhalt stellen absolute Operationsindikationen dar. Allerdings müssen diese generellen Angaben im Einzelfall kritisch überprüft werden¹¹².

Zur klaren Indikationsstellung ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von internistischer, radiologischer und chirurgischer Seite erforderlich.

Trotz zunehmender Erfahrung in der operativen Behandlung des Morbus Crohn, finden in Einzelfällen stets Diskussionen bezüglich der Operationsindikationen und -techniken statt. Die Entscheidung ob beispielsweise eine Stenose mittels einer Strikturoplastik oder mittels einer Darmresektion behoben wird, kann meist erst intraoperativ gefällt werden, wenn das makroskopische Ausmaß des Befalls erkennbar ist. Auch die verschiedenen Anastomosierungsarten nach durchgeführten Resektionen geben immer wieder Anlass zu Diskussionen. Eindeutige Studien für oder wider einer bestimmten Anastomosierungsart liegen bisher nicht vor^{29,30,31}.

In die Entscheidungsfindung für oder wider einer Operation bei perianaler Fistelung sollte auch das jeweilige Ziel der Operation mit einfließen. Auf der einen Seite stehen Operationsverfahren, deren Ziel die Beherrschung/Verbesserung der Beschwerden (Schmerzen und putride Sekretion) ist. Hier ist vor allem eine Abszessspaltung und Faden-drainagen zu nennen. Auf der anderen Seite stehen Operationsmethoden zur Verfügung, die zu einem kompletten Ausheilen (Verschluss) der Fisteln führen sollen: Fistelspaltung, Mucosaflap (Endorectal Advancement Flap), Gracilis-Plastik, Levatorplastik, Einlage eines Fistula-Plugs, etc.

Durch die neuerliche Erweiterung des konservativen Behandlungsspektrums, vor allem durch das Einführen der Anti-TNF-alpha-Antikörper, wird die chirurgische Therapie bei perianaler Fistelung bei Morbus Crohn in der Literatur heute zunehmend kontrovers diskutiert.

Die vorliegende Studie befasst sich mit den Ergebnissen der Behandlung der perianalen Fisteln in der Ära vor dem flächendeckenden Einsatz der Anti-TNF-alpha-Antikörper (z.B. Infliximab, Adalimumab). Vor allem sollten die Langzeitergebnisse eruiert werden.

1.5 Komplikationen

Eine der häufigsten Komplikationen des Morbus Crohn stellen die Fistelbildungen dar. Für perianale Fisteln wird die Prävalenz mit 20 bis 26% aller Crohn-Erkrankten angegeben^{21,32}. In fast der Hälfte der Fälle der an perianalen Fisteln leidenden Patienten, stellen diese die Erstmanifestation des Morbus Crohn dar³². Die Einteilung in subkutane, intersphinkteräre, transsphinkteräre, suprasphinkteräre und extrasphinkteräre Fisteln, basierend auf deren Verlauf in Bezug auf die Sphinktermuskulatur, erfolgt entsprechend der Klassifikation nach Parks et al.³³. Da die Fisteln nicht immer einen einfachen Verlauf nehmen, sondern häufig mit ausgeprägten Verzweigungen sehr komplex („fuchsbauartig“) vorliegen, sind Operationen in diesem Bereich stets mit dem Risiko der postoperativen Inkontinenz assoziiert. Fistelverhalte können zu einer weiteren häufigen Komplikation, den perianalen Abszessen führen. Diese stellen immer die Indikation einer operativen Sanierung dar. Bei langjährigem Morbus Crohn mit Kolonbefall steigt mit Dauer der Erkrankung und Ausdehnung der Entzündung das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken³⁴. Bislang scheint das Karzinomrisiko beim Morbus Crohn noch relativ wenig untersucht zu sein. Es handelt sich meist um Studien mit nur einer geringen Anzahl an Patienten bzw. um Metaanalysen. Winkler et al. berichten über insgesamt 12 Patienten mit Karzinomen bei Morbus Crohn Erkrankung. In

der Mehrzahl handelt es sich um muzinöse Adenokarzinome auf Grund anorektaler Fisteln. Als Risikofaktoren werden hier ein früher Krankheitsbeginn, eine Krankheitsdauer über 10 Jahre, das Auftreten von chronischen Fisteln und Stenosen, sowie eine hohe Entzündungsaktivität angegeben³⁷.

Eine Metaanalyse von Jess et al. bestätigt ein erhöhtes Risiko von kolorektalen Karzinomen bzw. Dünndarmkarzinomen bei Patienten mit Morbus Crohn³⁸.

In einer 2005 veröffentlichten Metaanalyse über das mit Morbus Crohn assoziierte Karzinom konnte festgestellt werden, dass das höchste Risiko für Patienten mit kombiniertem Crohnbefall von Dick- und Dünndarm besteht³⁵.

Man kann also sagen, dass drei verschiedene Typen von Karzinomen häufiger bei Patienten mit Morbus Crohn auftreten als im Rest der Bevölkerung: Dünndarmkarzinome, kolorektale Karzinome^{38,62} und Karzinome die aus perianalen Fisteln entstehen^{47,63,64}.

Ein besonderes Augenmerk sollte in unserer Arbeit auf die perianalen Fistelkarzinome gelegt werden. Während der letzten 25 Jahre wurde in der Literatur zunehmend über zwei Arten von Fistelkarzinomen berichtet: das perianale fistelassoziierte Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom.

Einige Studien schildern nur Einzelfallberichte^{75,76,77} oder aber es handelt sich um Studien mit nur geringer Patientenzahl^{37,47,63,78}, zudem wird oft keine Unterscheidung zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinom getroffen und über beide gemeinsam berichtet^{47,63,79}, was die sorgfältige Beschreibung der jeweiligen Entität erschwert. Die Diagnose des perianalen fistelassoziierten Adenokarzinoms wird als schwierig beschrieben, da es inmitten der Fisteln entsteht und eine Untersuchung

der Patienten oft schmerzbedingt nur eingeschränkt möglich bzw. durch Stenosen und perineale Verhärtungen erschwert ist⁴⁷. Oft sei die Diagnose auch eine Zufallsdiagnose bei langjährig bestehendem perianal fistulierendem Morbus Crohn⁹².

Das Ziel unserer Arbeit war es, die perianalen fistelassoziierten Adenokarzinome als eigenständige Entität zu charakterisieren und, wenn möglich, die Prognose und Risikofaktoren zu definieren.

Bei den extraintestinalen Manifestationen sind als häufigste die Gelenkmanifestationen (Arthritiden, Arthralgien) zu nennen. Zudem ist die Assoziation des Morbus Crohn mit der primär sklerosierenden Cholangitis klinisch bedeutungsvoll. Weiterhin sind Hautveränderungen in Form eines Pyoderma gangraenosum oder Erythema nodosum nicht selten. Auch Augenentzündungen (Uveitis, Iritis, Episkleritis) können auftreten.

2. Fragestellung

Ziel dieser Studie war, die gesamte Population der Patienten mit perianalen Fisteln darzustellen, den Krankheitsverlauf, die Therapien und die Langzeitprognose zu analysieren.

Die Häufigkeit, Ursachen sowie eventuelle Risikofaktoren für temporäre bzw. definitive Stomaanlagen darzustellen.

Außerdem wurde die Untergruppe der Patienten mit Karzinom auf dem Boden perianaler Crohn-Fisteln untersucht. Hier wurde neben der Darstellung der eigenen Ergebnisse auch eine systematische Literaturrecherche unternommen.

3. Patienten und Methoden

3.1 Datenerhebung

In die Auswertung wurden alle Patienten mit M. Crohn eingeschlossen, die zwischen 1992 und 8/2005 wegen perianaler Fisteln operiert wurden. Um über eine für die Analyse möglichst große Patientengruppe zu verfügen, wurden bei der Suche nach perianalen Fistelkarzinomen auch Fälle aus den Jahren 2006-2008 eingeschlossen. Anhand der Patientenakten wurde mit Hilfe des in der Anlage dargestellten Fragebogens retrospektiv eine Datenbank generiert.

3.2 Klassifikation der Fistelanatomie

Die Klassifikation nach Parks et al. wurde für die Einteilung der Fisteln verwendet. Diese unterscheidet die einfachen und die komplexen perianalen Fisteln³³.

Die einfachen Fisteln sind: (Abbildung 2)

- tiefe intersphinktare (a, b)
- tiefe transsphinktare (h)

Die komplexen Fisteln sind:

- hohe intersphinktare (e)
- hohe transsphinktare (i)
- suprasphinktare (n, o)
- extrasphinktare (p, q)
- Fisteln mit mehreren äußeren Öffnungen
- Fisteln mit inneren Öffnungen oberhalb der *linea dentata*

- Fisteln mit „blinden“ Abzweigungen
- Rezidivfisteln

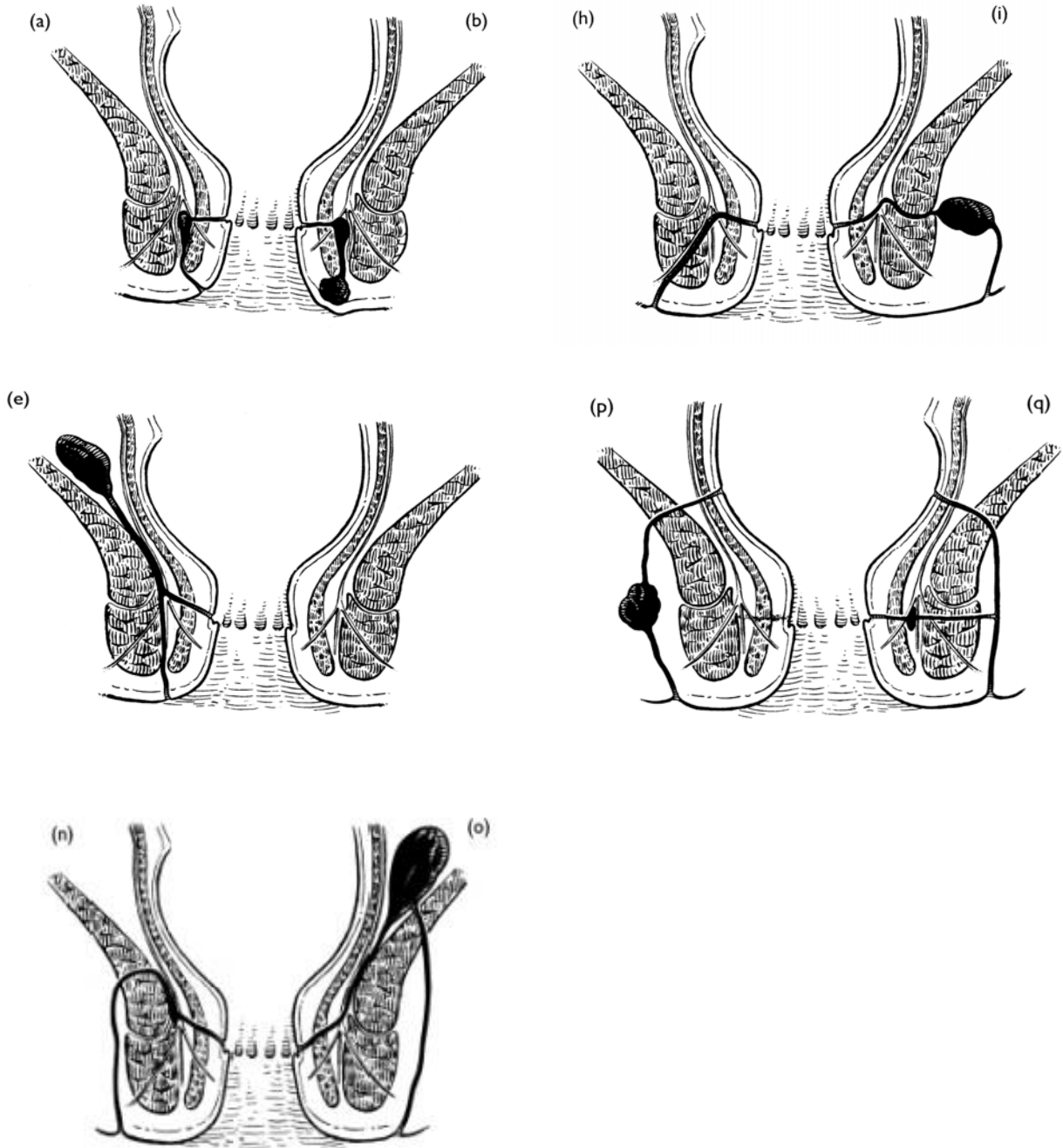


Abbildung 2

Die Nachsorgeinformationen wurden durch ein standardisiertes Telefoninterview im Zeitraum Juni bis Juli 2006 erhoben (Anlage). Bei Patienten, die telefonisch nicht erreicht werden konnten, erfolgte eine Nachfrage beim Hausarzt. Für die Fälle, bei denen auch der Hausarzt keine aktuellen Informationen hatte, wurde das Follow up anhand des letzten ambulanten Besuches bzw. der letzten vorliegenden Information des Universitätsklinikums erstellt.

3.3 Perianales fistelassoziertes Adenokarzinom (PFA)

Neben der Auswertung der Therapieergebnisse bei Patienten mit perianalen Crohn-Fisteln, führten wir eine gesonderte Untersuchung der vorhandenen Daten zu perianalem fistelassozierten Adenokarzinom durch. Es wurden Patienten mit PFA im eigenen Patientengut identifiziert und alle vorhandenen Daten erhoben. Diese wurden mit allen zugänglichen Daten aus der Literatur kombiniert und in eine gesonderte Datenbank für ein systematisches Review eingeschlossen. Dies sollte die statistische Aussage bestärken.

3.4 Systematisches Review

Es wurde eine MEDLINE-Suche durchgeführt. Die Suchwörter waren: "Crohn's disease", "perianal fistula", "anal fistula", "adenocarcinoma", "carcinoma", "cancer" and "rectal cancer", entweder einzeln oder kombiniert. Publikationen zu anderen Fistel-Karzinomen als Adenokarzinome, sowie Fälle mit Rektumkarzinomen ohne Vorliegen perianaler Crohn-Fisteln wurden ausgeschlossen. Die Referenzlisten der einzelnen Publikationen wurden ebenfalls durchsucht, um weitere Studien in die

Auswertung einschließen zu können. Alle berichteten klinischen, histopathologischen und die Follow-Up Daten wurden in die Datenbank eingeschlossen.

Zudem wurde in Zusammenarbeit der Chirurgischen Klinik und der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg 2005 eine interdisziplinäre Sprechstunde für Patienten mit perianalen Crohnfisteln eingerichtet. Diese Patienten wurden ab diesem Zeitpunkt von einem spezialisierten Chirurgen (Proktologe mit mehrjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der chirurgischen Behandlung perianaler Crohnfisteln) gemeinsam mit einem Gastroenterologen betreut.

Im Zeitraum zwischen Mai 2005 und Mai 2008 wurden alle Behandlungsdaten dieser spezialisierten interdisziplinären Sprechstunde prospektiv erfasst.

3.5 Statistische Analyse

Für die univariate Analyse kategorischer Variablen wurde ein exakter Test nach Fischer verwendet. Die Variablen, die in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis hatten, wurden in eine multivariate logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. Eine schrittweise rückwärtige Elimination wurde durchgeführt. Die kumulative Häufigkeit der Stomaanlage über die Zeit seit Beginn der Erkrankung bzw. seit dem Beginn des perianalen Fistelleidens wurde nach der Methode von Kaplan und Meier berechnet.

Der Log rank Test wurde eingesetzt, um die prognostische Bedeutung einzelner Variablen in der univariaten Analyse einzuschätzen. Der p-Wert

von <0.05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die Multivariate Analyse der prognostisch bedeutenden Faktoren wurde mit Hilfe des Cox proportional hazards Modells durchgeführt.

3.6 Operationstechniken im eigenen Patientengut

Die Operationen werden in Intubationsanästhesie bzw. rückenmarksnaher Anästhesie und in Steinschnittlage durchgeführt.

Da die Auswertung einen langen Zeitraum beinhaltet und die Eingriffe von verschiedenen Chirurgen durchgeführt wurden, ist eine Standardisierung retrospektiv kaum möglich. Weiter unten sollen die Begrifflichkeiten, die in der Arbeit verwendet werden, dargestellt werden.

- Fistelspaltung (Fistulotomie)

Bei der Fistelspaltung werden Haut und Subcutangewebe der distal und oberflächlich liegenden (der „tiefen“) Fisteln über der liegenden Sonde mit der Diathermie gespalten. Der Fistelgang wird komplett freigelegt.

- Fistelexzision

Bei der Fistelexzision wird der Fistelkanal komplett in-toto entfernt. Dadurch wird das Fistelgewebe vollständig entfernt und auch hier findet keine Naht statt, sondern die Wunde heilt sekundär indem sie von innen nach außen epithelialisiert.

- Fadeneinlage (Abbildungen 3 und 4)

Liegt die Fistel transsphinkitär, so dass eine Spaltung oder Exzision aufgrund der Gefahr der Inkontinenz bei intraoperativer Verletzung des

Sphinkterapparates nicht möglich ist, kann in die Quelfistel ein nicht-resorbierbarer Faden eingelegt werden.

Mittels einer Knopfsonde wird durch den Fistelgang der Faden gezogen und geknotet.

Im Unterschied zu den oben genannten Verfahren handelt es sich hierbei jedoch lediglich um eine symptomatische Behandlung. Eine Ausheilung kann hierdurch nicht erreicht werden, es erfolgt lediglich eine Symptomkontrolle. Somit soll ein Sekretstau in der Fistel verhindert werden.

Die Methode des sogenannten „Schneidenden Fadens“ („Cutting seton“), bei dem der eingelegte Faden über Wochen stets zusammengezogen wird, bis der unter der Fistel liegende Schließmuskel durchtrennt wird, wurde nicht verwendet.

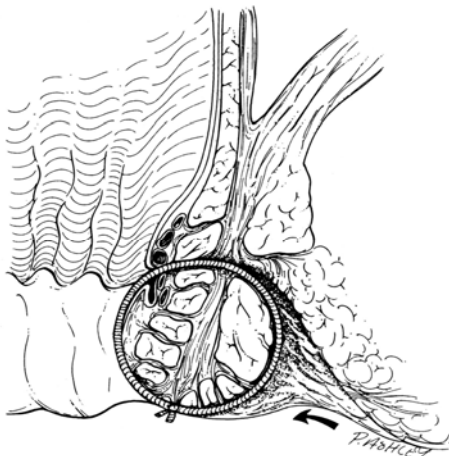


Abbildung 3



Abbildung 4

- **Grazilisplastik**

Besteht bereits aufgrund von Voroperationen eine Insuffizienz des Sphinkterapparates oder ist aufgrund der komplexen Fisteln bzw. insbesondere auch bei Vorliegen von rektovaginalen Fisteln eine der oben genannten Operationsmethoden nicht möglich, besteht die

Möglichkeit der Durchführung einer Graziisplastik. Hierbei wird unter Stomaschutz der M. gracilis von der Innenseite des Oberschenkels aus dem Muskelverbund gelöst und schlingenförmig um den Analkanal geschlungen. So soll eine biologische Barriere zwischen dem Analkanal und dem umgebenden Gewebe geschaffen werden. Das Verfahren wird vor allem bei rektovaginalen und rektourethralen Fisteln angewendet.

- Levatorplastik

Auch dieser Eingriff wurde bei komplexen anterioren Fisteln in Einzelfällen verwendet. Dabei werden die Levatorschenkel mobilisiert und zwischen der inneren und der äußeren Fistelöffnung platziert. Dies soll durch Vorhandensein eines gut durchbluteten Gewebes den Fistelverschluss verstärken.

- Mucosaflap (“rectal advancement flap”)

Nach Lokalisation der inneren Fistelöffnung wird diese exzidiert, sowohl innerer als auch äußerer Schließmuskel bleiben vollständig erhalten. Anschließend erfolgt der zweischichtige Verschluss des inneren Fistelostiums. Die primäre Naht ist eine Internus-Internus Naht im Bereich des exzidierten Fistelostiums. Diese wird im Folgenden noch mittels Mucosaflap gedeckt. Zur Bildung des Lappens werden die Mucosa, Submucosa sowie einige Fasern des M. sphinkter ani internus mobilisiert und als gestielter Lappen nach kaudal über das Fistelostium gezogen und unterhalb der Internus-Internus Naht mit der Analhaut vernäht.

Die äußere Öffnung der Fistel wird unter Schonung des Schließmuskels exzidiert und heilt sekundär³⁹. (Abbildung 5)

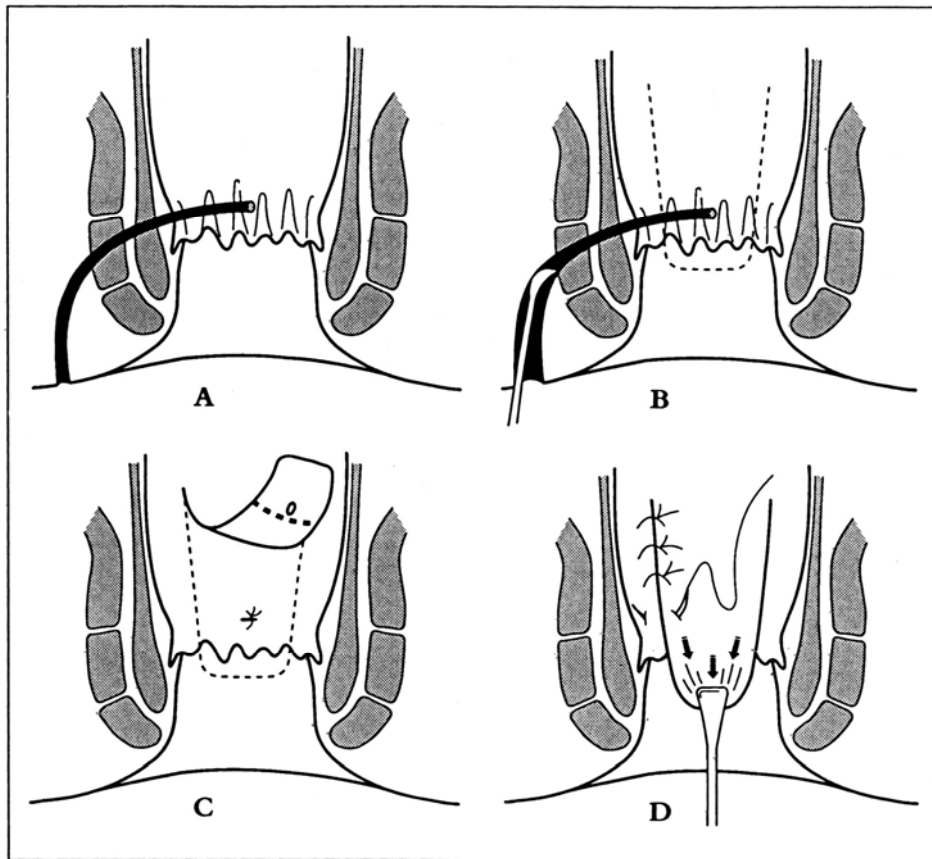


Abbildung 5

- abdominoperineale Rektumexstirpation (APR)

Hier wird das Sigma, das Rektum sowie der Anus einschließlich des Sphinkterapparates reseziert. Zudem erfolgt die Anlage eines endständigen Deszendostomas.

- Stomaanlage (Ileostoma/Kolostoma)

Die Stomaanlage kann als protektive Maßnahme erfolgen wie z.B. bei der Graziplastik oder als definitive Stomaanlage nach einer Rektumexstirpation bei nicht therapierbaren perianalen Fisteln. Die Stomaanlage kann endständig, mit nur zuführendem Schenkel bzw. doppelläufig, mit zu- und abführendem Schenkel erfolgen.

Exemplarisch soll hier die Anlage eines doppelläufigen Ileostomas beschrieben werden. An der präoperativ markierten Stelle wird eine distale Ileumschlinge vor die Bauchdecke luxiert. Durch eine Lücke im Mesenterium wird ein Reiter eingebracht, über diesem kann die zuführende Schlinge des Darmes eröffnet und prominent an der Haut mit Einzelknopfnähten fixiert werden. Der abführende Schenkel wird im Hautniveau vernäht. (Abbildungen 6,7 und 8)



Abbildung 6

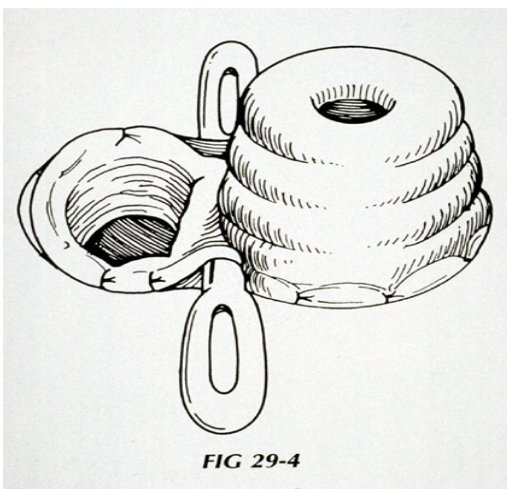


Abbildung 7

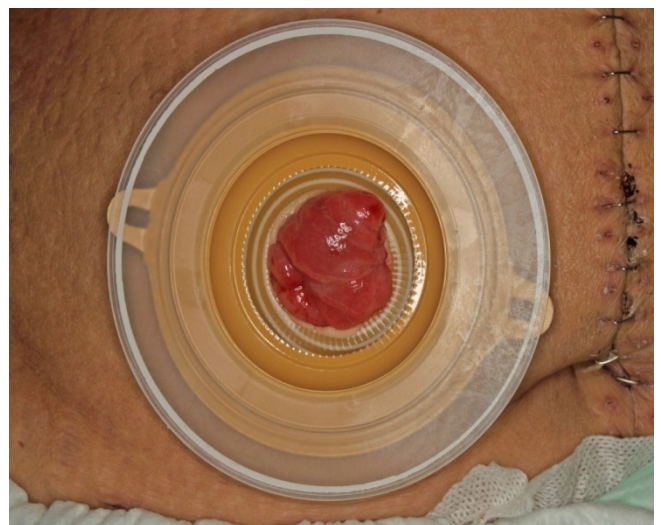


Abbildung 8

4. Ergebnisse

Im Zeitraum zwischen 1992 und 2005 wurden an der Universitätsklinik Regensburg in der chirurgischen Abteilung insgesamt 184 Operationen bei 92 Patienten (51 Frauen und 41 Männer) wegen perianaler Fisteln auf dem Boden eines Morbus Crohn durchgeführt. Von diesen 92 Patienten unterzogen sich in diesem Zeitraum 44 Patienten einer Operation bei 25 Patienten wurden 2 Operationen, bei 10 Patienten 3 Operationen, bei jeweils 5 Patienten 4 und 5 Operationen, bei 2 Patienten 6 Operationen und bei 1 Patienten wurden 9 Operationen durchgeführt. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 36 Jahren (Spannbreite 17 - 73 Jahre). Zum Zeitpunkt der Operation waren 63 Patienten (69 %) bereits wegen perianaler Fisteln voroperiert. Das mittlere Alter bei der Primäroperation lag bei 30 Jahren (Spannbreite 12-70 Jahre). Bei 18 Patienten (20 %) erfolgte die erste Operation bereits vor Diagnosestellung Morbus Crohn. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Morbus Crohn lag bei 28 Jahren (Spannbreite 8 - 71 Jahre). Das Alter zum Zeitpunkt der Erstsymptomatik lag im Mittel bei 25 Jahren (Spannbreite 6 - 69 Jahren), also im Schnitt 3 Jahre vor Diagnosestellung. Bei 11 Patienten (12 %) wurde zunächst eine Colitis ulcerosa diagnostiziert, im Verlauf wurde Morbus Crohn diagnostiziert, häufig erkannt durch Ausbildung perianaler Fisteln. Bei 26 Patienten (28 %) manifestierte sich der Morbus Crohn primär in Form perianaler Fisteln. Bei 47 Patienten war die Erstmanifestation im Ileum und bei 36 Patienten im Kolon (Doppelnennungen möglich). Eine positive Familienanamnese für chronisch entzündliche Darmerkrankungen wiesen 13 Patienten (14 %) auf. Bei 50 Patienten (54 %) handelte es sich um Raucher, bei weiteren 10 Patienten (11 %) um Ex-

Raucher. Einen extraintestinalen Befall (Gelenk-, Augen- bzw. Hautmanifestationen) zeigten 15 Patienten (16 %).

Follow-up Information lag nach 176 Operationen bei 88 Patienten vor. Die durchschnittliche Follow-Up Zeit betrug 70 Monate (Spannbreite 2-161 Monate).

Während des gesamten Zeitraumes der Studie waren 43 der 92 Patienten (47 %) Stomaträger.

Wo die entsprechende Information vorlag, waren zum Zeitpunkt der Operation 118 (76 %) der Fisteln hoch und 27 tief. Der Rest konnte anhand der Beschreibung in den vorliegenden OP-Berichten nicht eindeutig zugeordnet werden.

Eine synchrone aktive intestinale Crohnentzündung bezogen auf die Gesamtanzahl der Operationen zeigte sich im Ileum zum Zeitpunkt von 32 Operationen (17 %), im Kolon von 26 Operationen (14 %) und im Rektum von 35 Operationen (19 %).

Von den 184 durchgeführten Operationen wurden 49 (27 %) mit dem Ziel einer definitiven Behandlung durchgeführt. Wobei auf die Fistelspaltungen 29, auf den Mucosaflap 14, auf die Graziisplastik 1, auf einen Direktverschluss 3 und auf Rektumexstirpationen 6 Operationen entfallen.

Rezidive nach den definitiven Operationen:

- 29 Fistelspaltungen: davon 13 Rezidive
- 14 Mucosaflaps: davon 11 Rezidive
- 1 Graziisplastik: kein Rezidiv
- 3 Direktverschlüsse: davon 2 Rezidive

Eine symptomatische Behandlung stellten 139 der Operationen dar. Hier entfielen auf die Abszessspaltungen 83, auf Fadeneinlagen 81, auf Fensterungen 4, auf die Exzision externer Fistelanteile ohne Versorgung der inneren Fistelöffnung 21 und auf im Ansatz temporäre Stomaanlagen 17 Operationen.

Zum Zeitpunkt der perianalen Operationen wurden gleichzeitig 11 intestinale Resektionen durchgeführt.

Von 51 Frauen litten 31 an rektovaginalen Fisteln, weshalb diesbezüglich 62 Operationen durchgeführt wurden, welche sich in 24 Stomaanlagen und 38 definitive Versorgungen aufteilen. Die letzteren verteilen sich wiederum auf 3 Rektumexstirpationen (wovon 1 mit Proktokolektomie durchgeführt wurde), 5 versuchte Direktverschlüsse, 20 Mucosaflaps, 6 Grazilisplastiken und 5 Levatorplastiken. Zum Operationszeitpunkt waren die Patientinnen im Mittel 39 Jahre (Spannbreite 24 - 60 Jahre) alt. 17 von ihnen (55 %) waren Raucherinnen und 1 Ex-Raucherin.

Zu irgendeinem Zeitpunkt im Laufe der Studie wurden 29 (93%) der Frauen mit rektovaginalen Fisteln Stomaträgerinnen.

Simultan zeigten sich bei 10 Patientinnen Analfisteln an anderen Lokalisationen als rektovaginale Fisteln, bei 8 ein aktiver Ileumbefall, bei 8 ein Kolonbefall und bei 3 Patientinnen ein Rektumbefall.

4 Patientinnen (13 %) entwickelten zu einem späteren Zeitpunkt ein kolorektales Karzinom (Rektum 3, Zökum 1).

Wir untersuchten zunächst das Risiko, für einen Patienten mit perianalen Crohn-Fisteln am Ende des Follow-Up's Stomaträger zu sein. Es wurde ein exakter Fischer's Test verwendet.

Folgende Faktoren hatten keinen Einfluss auf das Risiko am Ende der

Studie Stomaträger zu sein: positive Familienanamnese, Notfalloperation, Immunsuppression, Analstenose, gleichzeitig bestehende Fissuren, gleichzeitige intestinale Resektion, extraintestinale Manifestationen, Versuch einer definitiven Behandlung (z.B. Mucosaflap, Grazilisplastik, direkter Fistelverschluß usw.) und Rauchen.

Folgende Faktoren erhöhten zum Zeitpunkt der Operation das Risiko am Ende der Studie Stomaträger zu sein signifikant:

1. Vorliegen einer Crohn-Kolitis. Dies traf bei 54 Operationen zu, wobei am Ende der Studie davon 25 (46 %) Stomaträger waren. Im Gegensatz dazu, lag die Zahl der Stomaträger die keinen kolorektalen Befall aufwiesen, bei 31 % (38 von 122 Operationen) ($p=0,04$).
2. Vorliegen einer Crohn-Proktitis erhöhte ebenfalls das Risiko, am Ende der Studie Stomaträger zu sein: 51 % (18 von 35 Operationen) ($p=0,047$).
3. Bei Rektumstenose lag die Häufigkeit bei 100 % (4 von 4 Operationen) ($p=0,015$).
4. Diagnosewechsel Colitis ulcerosa zu M. Crohn (73 % vs. 30 %) ($p=0,014$).
5. Ebenso zeigte sich ein höheres Risiko am Ende der Studie Stomaträger zu sein, wenn die primäre Krankheitsmanifestation kolorektal bzw. perianal war: 20 von 42 Patienten waren dann am Ende der Studie Stomaträger (48 %), im Gegensatz zu 11 von 46

Patienten (24 %) ($p=0,026$) mit primärer Krankheitsmanifestation im Ileum.

6. Vorliegen einer rektovaginalen Fistel zum Zeitpunkt der aktuellen OP erhöhte das Risiko am Ende der Studie Stomaträger zu sein signifikant: 55 % vs. 32 %, $p=0,016$.

In der Multivariaten-Analyse blieben folgenden Faktoren statistisch signifikant mit erhöhtem Risiko am Ende der Studie Stomaträger zu sein assoziiert:

- rektovaginale Fisteln ($p=0,003$)
- der Diagnosewechsel ($p=0,02$)
- die kolorektale bzw. perianale Erstmanifestation ($p=0,005$)
- Vorliegen einer Crohn-Kolitis ($p=0,04$)

Die Variablen Rektumstenose und Rektumbefall verloren ihre statistische Bedeutung.

Sollte zum Zeitpunkt der Operation ein vermeintlich temporäres Stoma angelegt werden, so waren 81 % dieser Patienten am Ende der Studie immer noch Stomaträger im Gegensatz zu 31 %, die kein „temporäres Stoma“ erhielten ($p=0,00013$).

Perianales Fistelassoziertes Adenokarzinom (PFA)

Im Zeitraum zwischen 1992 und 2008 wurden an der Universitätsklinik Regensburg von der chirurgischen Abteilung insgesamt 474 Patienten aufgrund eines Morbus Crohn operiert. Davon entwickelten elf Patienten

(2,3 %) ein kolorektales Karzinom, wiederum davon, sieben Patienten ein Analkarzinom, zwei Patienten ein Zökumkarzinom, ein Patient ein Doppelkarzinom des Kolon transversum und descendens, ein Patient entwickelte ein Rektumkarzinom.

Alle sieben Analkarzinome entwickelten sich aus Crohnfisteln. Die histologische Untersuchung zeigte bei sechs Patienten ein muzinöses Adenokarzinom und bei einem Patienten ein Plattenepithelkarzinom.

Außerdem konnten in diesem Patientenkollektiv weitere maligne Karzinome anderer Lokalisationen gefunden werden: Zervix-Karzinom (3 Patienten), peritoneales Mesotheliom (2 Patienten), Vulva-Karzinom (1 Patientin), Melanom (1 Patient), papilläres Schilddrüsen-Karzinom (1 Patient), Prostata-Karzinom (1 Patient), Pankreas-Karzinom (1 Patient) und Lymphom (1 Patient).

Die sechs Patienten (4 Männer, 2 Frauen) mit muzinösem Adenokarzinom repräsentieren 4,3 % der 138 Patienten welche operativ aufgrund von perianalen Crohnfisteln behandelt wurden. (Tabelle1)

<i>Fall Nr.</i>	<i>Geschl Alter</i>	<i>Erkrankungs-dauer (in a)</i>	<i>Fistel seit Jahren</i>	<i>Lokalisation</i>	<i>Raucher</i>	<i>TNM</i>	<i>Rezidiv</i>	<i>Outcome nach APR</i>
1	M, 44	24	23	transsphinktär	Ja	T3N2 M0	peritoneal	verstorben nach 35 Monaten
2	W, 49	33	16	transsphinktär	Ja	T3N1 M0	lokal	verstorben nach 12 Monaten
3	M, 45	26	26	transsphinktär, rektourethral	Ja	T4N2 M0	lokal + peritoneal	verstorben nach 16 Monaten
4	W, 46	25	10	transsphinktär, rektovaginale	Ja	T4N0 M0	lokal	Rezidiv nach 55 Monaten
5	M, 37	26	26	transsphinktär	Nein	T3N0 M0	-	rezidiv frei 19 Monate
6	M, 66	42	28	transsphinktär	Nein	T3N0 M0	lokal	verstorben nach 26 Monaten

Tabelle 1: muzinöses Adenokarzinom bei 6 Morbus Crohn Patienten mit perianalen Fisteln

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung PFA betrug 45,5 Jahre. Die Erkrankungsdauer des Morbus Crohn bei Diagnosestellung des Karzinoms lag im Mittel bei 26 Jahren, die Dauer der perianalen Crohn-Manifestation im Mittel bei 24,5 Jahren (Spannbreite 10 – 28 Jahre). Bei drei Patienten war die Erstmanifestation des Morbus Crohn die perianale Fistelung.

Hohe transsphinkterische Fisteln konnten bei allen sechs Patienten nachgewiesen werden, wobei eine Patientin zudem eine rektovaginale Fistel und ein Patient eine rektourethrale Fistel hatte.

Ein Patient entwickelte ein Karzinom im Rektumstumpf nach einer neun Jahre zurückliegenden Kolektomie mit Ileostoma-Anlage.

Alle Patienten hatten zunehmende Symptome während des letzten Jahres vor Diagnosestellung, am häufigsten zunehmende Sekretion aus den Fisteln, Gewichtsverlust und Schmerzen, mit Ausnahme eines Patienten, welcher seit mehreren Jahren keine Fistelsymptomatik mehr hatte.

Allen Patienten gemeinsam war wiederum, dass zum Diagnosezeitpunkt eine Therapie mit Azathioprin durchgeführt wurde, über die Dauer der Azathioprintherapie lagen nur für 4 Patienten Daten vor (3, 12 und 14 Monate bzw. 9 Jahre).

Zwei Patienten hatten Angehörige mit bekanntem Morbus Crohn.

Alle sechs Patienten mit einem muzinösen Adenokarzinom unterzogen sich im Zeitraum zwischen 2002 bis 2008 einer abdominoperinealen Rektumexstirpation (APR).

Bei beiden Patientinnen erfolgte eine Resektion der vaginalen Hinterwand bzw. bei einer Patientin zusätzlich eine Hysterektomie.

Bei fünf Patienten entwickelten sich postoperativ Komplikationen: drei perineale Wundinfektionen, ein intraabdominaler Abszess und eine Stomaischämie. Vier Patienten litten postoperativ unter einer Blasendysfunktion.

Bei allen Patienten wurde ein muzinöses Adenokarzinom in fortgeschrittenem Tumorstadium (T3-T4) diagnostiziert und drei der Patienten hatten einen perirektalen Lymphknotenbefall.

Bei fünf von den sechs Patienten entwickelte sich im Mittel 12 (Spannbreite 7-55) Monate nach Operation ein Tumorrezidiv.

Vier Patienten zeigten ein lokales Rezidiv (drei davon hatten eine postoperative Wundinfektion) und zwei Patienten entwickelten peritoneale Metastasen (1 Patient wies beides auf).

Insgesamt starben vier Patienten im fortgeschrittenem Stadium nach 22 (Spannbreite 12-35) Monaten. Ein Patient lebt mit lokalem Rezidiv nach 55 Monaten und ein Patient ist nach 19 Monaten rezidivfrei.

Systematisches Review

In der mit den Suchwörtern “Crohn’s disease”, “perianal fistula”, “anal fistula”, “adenocarcinoma”, “carcinoma”, “cancer” and “rectal cancer”, entweder einzeln oder kombiniert, durchgeführten MEDLINE-Suche fanden sich 23 Artikel die Ergebnisse zu 59 Patienten mit PFA aufgrund eines Morbus Crohn’s beschrieben^{37,47,63,64,75-93}. Die Studienergebnisse dieser Artikel wurden mit den Daten unserer sechs Patienten kombiniert und in eine Datenbank eingegeben. Die Gesamtzahl der Patienten

betrug also 65 (37 Frauen) mit einem mittleren Alter von 53 (Spannbreite 19-79) Jahren. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer an Morbus Crohn belief sich auf 24 (Spannbreite 0 – 53) Jahre und die durchschnittliche Dauer der perianalen Fistelmanifestation betrug 14 (Spannbreite 0,34 – 50) Jahre. 34 Patienten (52 %) hatten in den letzten 10 Jahren fortwährende perianale Crohn Manifestationen. Bei 14 Frauen wurde über rektovaginale Fisteln berichtet. Zudem litten 2 Männer unter rektourethralen Fisteln.

Für 36 Patienten konnten Daten zu klinischen Symptomen erhoben werden. Das häufigste Symptom war hierbei perianaler Schmerz (n=26). Die meisten Patienten berichteten zudem über eine Verschlechterung ihrer perianalen Crohn Symptomatik. Bei 17 Patienten zu denen Informationen verfügbar waren, vergingen im Mittel 11 (Spannbreite 0 – 24) Monate vom Beginn der Beschwerden bis zur Diagnose des Karzinoms.

Präoperative Biopsien waren in 20 Fällen positiv und in 10 Fällen negativ. Von den 20 beschriebenen positiven Biopsien wurden 12 von der externen Fistelöffnung entnommen und 3 von der internen Fistelöffnung (zu 5 Fällen lagen keine Daten vor).

Eine präoperative Bildgebung wurde bei 22 Fällen beschrieben, wovon bei 4 Patienten Malignität vermutet wurde.

Bei 43 von 45 Patienten, für welche Informationen vorliegen, lag bereits ein Tumorstadium T3 oder T4 vor. 18 Patienten (42 %) zeigten eine dokumentierte Beteiligung der perirektalen Lymphknoten und 2 Patienten wiesen einen Befall der inguinalen Lymphknoten auf. Bei 6 der Patienten

lagen zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose bereits Fernmetastasen vor. Bei allen Patienten lag ein histologisch nachgewiesenes Adenokarzinom vor, auch wenn explicit ein muzinöses Adenokarzinom nur bei 42 Patienten erwähnt wurde.

Einer APR unterzogen sich 56 Patienten, wovon 11 (20 %) Patienten gleichzeitig proktokolektomiert wurden. Bei 11 der 33 Patientinnen wurde zudem eine Resektion der vaginalen Hinterwand durchgeführt. Eine prä- oder postoperative Radiochemotherapie erhielten 32 Patienten. Ein Tumorrezidiv trat nach durchgeführter APR in 27 von 50 Fällen (54 %), nach im Mittel 16,6 (Spannbreite 2 – 55) Monaten auf. Bei 10 Patienten handelte es sich um ein Lokalrezidiv im Becken. Postoperativ nicht heilende perianale Wunden waren bei 9 Patienten dokumentiert, fünf dieser Patienten entwickelten Rezidive im Beckenbereich.

Die oben beschriebenen Fernmetastasen betrafen die Leber (n = 2), das Peritoneum (n = 2) und die Knochen (n = 2).

Nachsorgedaten lagen für 59 Patienten vor. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 20,5 (Spannbreite 3 - 60) Monaten waren 30 Patienten verstorben, davon 25 Patienten nach APR (42 %). Die Gesamtüberlebensrate nach APR betrug 88 % nach 1Jahr, 54 % nach 3 Jahren und 26 % nach 5 Jahren. In der univariaten Analyse zeigte sich, dass N-Status und Rauchen statistisch signifikant mit einem schlechteren Überleben assoziiert waren ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,015$).

In der multivariaten Analyse blieb der perirektale Lymphknotenbefall als prognostisch ungünstiger Faktor erhalten ($p = 0,01$). (Abbildung 9)

Nach APR entwickelten 14 von 15 Patienten mit positivem Lymphknotenbefall ein Tumorrezidiv, wovon 13 Patienten an der fortgeschrittenen Erkrankung verstarben. Von den 23 Patienten ohne peri-

rektalen Lymphknotenbefall starben nur 3 (13 %) Patienten an der fortgeschrittenen Erkrankung. Bei den Rauchern wiesen 6 von 9 Patienten positive Lymphknoten auf, wohingegen nur 3 von 16 Nicht-Rauchern einen perirektalen Lymphknotenbefall aufwiesen ($p = 0,03$). Alter, Geschlecht, Dauer der Morbus Crohn Erkrankung, Dauer der perianalen Erkrankung, Zeit bis zu Diagnosestellung, Radiochemotherapie und Zeitpunkt der Diagnose (prä- bzw. postoperativ) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose.

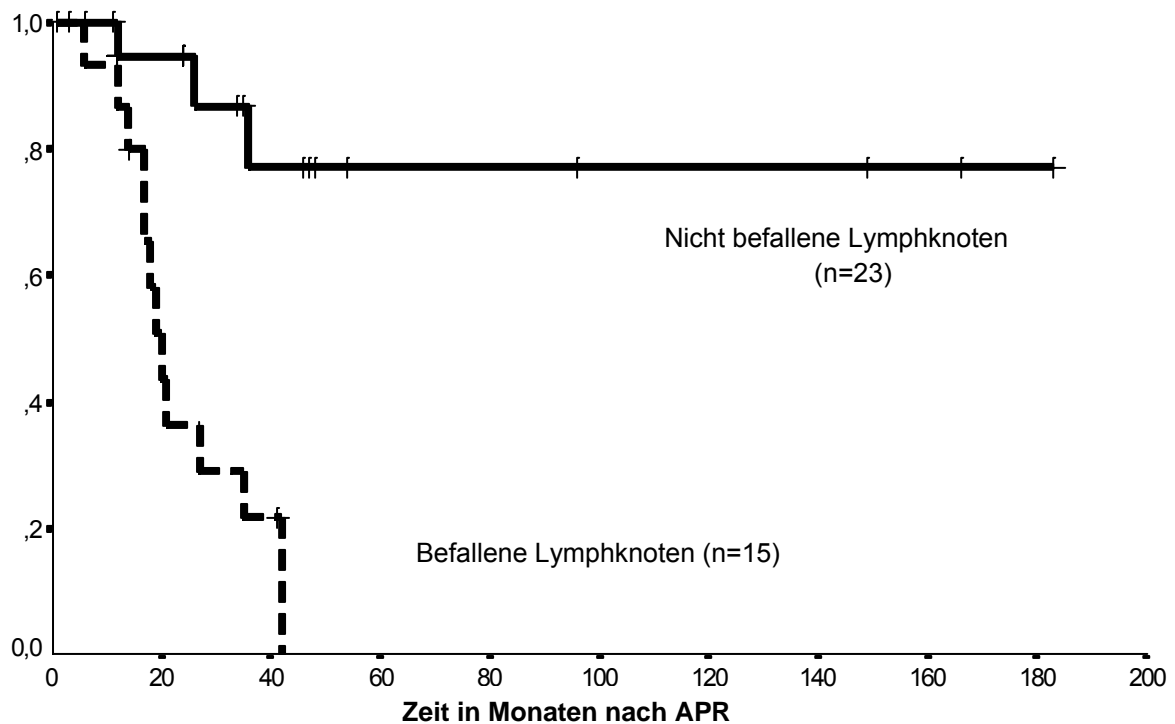


Abbildung 9: Einfluss des Lymphknotenbefalls auf das Gesamtüberleben bei M. Crohn: Patienten mit perianalem fistelassoziertem Adenokarzinom nach abdominoperinealer Rektumexstirpation

5. Diskussion

Der Morbus Crohn ist eine in Schüben verlaufende chronisch entzündliche Darmerkrankung deren Ätiologie bis heute nicht eindeutig geklärt ist. Als besonders häufige Komplikation treten Fistelbildungen im perianalen Bereich mit rezidivierenden Abszessen, chronischer Sekretion und Stuhlinkontinenz auf, mit einer Inzidenz zwischen 17 bis 43 % aller Morbus Crohn Patienten¹¹⁻²².

In den letzten 20 Jahren haben sich die Möglichkeiten der konservativen und chirurgischen Behandlungen der perianalen Crohn-Fisteln durch die Einführung der Medikamente Azathioprin, Infliximab und Adalimumab, sowie die zunehmende Erfahrung mit der Fadendrainage, zunehmender Bereitschaft die Fistelverschlüsse zu unternehmen und dem neueren Fistula-Plug weiterentwickelt⁴⁰⁻⁴⁴.

Wie bereits erwähnt, hat sich für die Einteilung der perianalen Fisteln die Klassifikation nach Parks et al. durchgesetzt³³. Da sich dieses System am Verlauf der Fisteln in Bezug auf den externen Analsphinkter orientiert, kann man nach Einteilung der Fisteln auch gleich die Beste und damit erfolversprechende Operationsmethode wählen.

Leider können die genauen Fistelverläufe in einer retrospektiven Studie nicht mit letzter Sicherheit festgestellt werden. Dennoch sind wohl $\frac{3}{4}$ aller Fisteln hoch verlaufend und/oder rektovaginal. In unserem Patientengut konnten 118 (76 %) als hohe Fisteln und 27 (17 %) als oberflächliche (tiefe) Fisteln eingestuft werden. Die hohen Fisteln sind einer einfachen Fistulotomie (Spaltung) nicht zugänglich, da dieser Eingriff zu einem relevanten Sphinkterschaden führen würde. Diese hohe Inzidenz der

hohen (sprich, komplexer) Fisteln kristallisiert das Hauptproblem bei Patienten mit perianalen M. Crohn: ein definitiver Verschluss der Fistel im potenziell entzündetem Gewebe ist nicht möglich und/oder wird nicht gewagt, gleichzeitig besteht hoher Leidensdruck wegen rezidivierenden Abszessen und Sekretion. Die behandelnden Ärzte haben sich zu entscheiden: wagt man einen definitiven Verschluss (z.B. mittels Mukosaflap) oder beschränkt man sich auf Symptomkontrolle (durch Fadendrainage oder Immunsuppression). Wegen der hohen Heterogenität an möglichen Endpunkten einer Auswertung in diesem Patientengut, entschieden wir uns die Stomaanlage als Gradmesser des Therapieerfolges bzw. -scheiterns heranzuziehen. Nicht erreichte Symptomkontrolle, gescheiterte Verschlussversuche, Inkontinenz und Planung komplexer Eingriffe wie Graziisplastik werden allesamt das Risiko der Stomaanlage erhöhen. Ein beträchtlicher Anteil der Patienten wird Stomaträger bleiben.

In unserer Studie konnten wir demonstrieren, dass Patienten mit Crohn-Fisteln zumindest vorübergehend ein Stoma brauchen werden. Wir konnten auch zeigen, welche Patienten ein besonders hohes Risiko haben: Patientinnen mit rektovaginalen Fisteln und mit Dickdarmbefall durch Morbus Crohn, besonders, wenn die Krankheit primär im Dickdarmbereich sich manifestiert hat. Die Tatsache, dass Patienten mit Diagnosewechsel Colitis-Crohn ein besonders hohes Risiko Stomaträger zu werden haben, erklärt sich durch ausschließlich von Anfang an präsenten distalen Kolonbefall in diesem Patientengut. Oft kann die richtige Diagnose erst durch Auftreten der perianalen Fisteln gestellt werden.

Von den 184 durchgeführten Operationen wurden 49 Operationen mit dem Ziel einer definitiven Versorgung durchgeführt. Dazu gehörten Fistelspaltung, Mucosaflap, Graziisplastik, Direktverschluß und Rektumexstirpation.

139 Operationen erfolgten mit dem Ziel einer symptomatischen Behandlung. Dazu gehörten: Abszessspaltung, Fadeneinlage, Fensterung, Exzision externer Anteile, Stomaanlagen.

Auffällig war die hohe Rate an Rezidiven nach einfacher Fistelspaltung. Möglicherweise liegt hier ein Benennungsproblem von Seiten des Operateurs vor. Ein Teil der Operationen wurde durch nicht-spezialisierte Chirurgen durchgeführt. Sicherlich entstehen hier Probleme bei genauer Klassifikation der Fistelanatomie und des Operationsverfahrens. Die Begriffe „transsphinktär“, „intersphinktäre“, „suprasphinktär“, „hohe“ und „tiefe“ Fisteln sind oft nicht geläufig. Der Begriff „tiefe Fistel“ wird von vielen Ärzten eher als schwerwiegender empfunden, als „irgendwas tief im Gewebe“. Die Park'sche Klassifikation sieht dagegen „tiefe“ und „hohe“ Fisteln vor. Zweifelsohne ist es wichtig, dass Chirurgen, die Fisteloperationen unternehmen, sich an der international anerkannten Park'schen Klassifikation orientieren. Dies würde eine Auswertung der Behandlungsergebnisse deutlich verbessern, speziell bei Patienten mit Morbus Crohn, die ja einen überdurchschnittlich hohen Anteil an komplexen Fisteln aufweisen.

Aus einer unzureichenden präoperativen Klassifizierung der Fisteln können zudem weitere Komplikationen entstehen, z.B. durch nicht adäquat behandelte äußere Fistelverzweigungen bzw. auch nicht erkannte innere Fistelöffnungen. Da sich die Operationsmethode nach der

Komplexität des Fistelleidens richten sollte kann man annehmen, dass bei unzureichender bzw. uneinheitlicher prä- bzw. intraoperativer Klassifikation nicht immer die optimale Operationsmethode für jeden Patienten gefunden wird.

Im Vergleich zu unserer Studie zeigen sich in der Literatur weniger häufig Rezidive. So beschreiben Scott et al. bei 59 Patienten mit perianalen Fisteln 27 durchgeführte Fistelspaltungen mit lediglich 5 Rezidiven⁵². Zu einem noch besseren Ergebnis kommen Williams et al. bei 55 Patienten, mit 64 perianalen Fisteln. Davon 41, operativ durch Fistelspaltung behandelte Fisteln, wobei nur bei 3 Fisteln ein Rezidiv auftrat⁵³ (Tabelle 2):

	Anzahl der Patienten	Fistelspaltungen	Rezidive absolut	Rezidive in %
Eigenes Patientengut 2005	92	29	13	45
Scott et al. 1996 ⁵²	59	27	5	19
Williams et al. 1991 ⁵³	55	41	3	7

Tabelle 2: Rezidivhäufigkeit nach operativer Fistelspaltung

Eine mögliche Erklärung der differierenden Ergebnisse besteht in der unterschiedlichen Definition von „Rezidiv“. Bei Scott et al. wurde erfolgreiche Behandlung, also Rezidivfreiheit, als „Zufriedenheit des Patienten mit dem Ergebnis“ definiert⁵².

Als Besonderheit bei den weiblichen Patienten zeigen sich häufig zusätzlich rektovaginale Fisteln, deren Behandlung schwierig ist und

durch die häufigen Rezidive nicht selten in einer abdominoperinealen Rektumexstirpation endet.

In unserem Patientengut litten 31 Patientinnen (von insgesamt 51 Frauen) also 61 % der Fistelpatientinnen unter rektovaginalen Fisteln. Deshalb wurden diesbezüglich 62 Operationen durchgeführt, davon 24 Stomaanlagen und 38 definitive Versorgungen welche sich wie folgt verteilen (Tabelle 3):

Operationsmethode	Anzahl OPs	Rezidiv	Follow up
abdominoperineale Rektumexstirpation (APR)	3	-	-
Direktverschluß	5	5 (= 100 %)	-
Mucosaflap	20	17 (= 94 %)	für 2 Pat. keine Information
Grazilisplastik	6	2 (= 34 %)	für 1 Pat. keine Information 1 Pat. noch mit Stoma
Levatorplastik	5 (1 x mit Mucosaflap)	4 (= 80 %)	1 Pat. noch mit Stoma

Tabelle 3: Rezidive nach operativer Versorgung rektovaginaler Fisteln

Betrachten wir also alle Patientinnen, welche mit dem Ziel einer definitiven Versorgung operiert wurden, so persistierte bei 74 % (28 von 38 Operationen) das Fistelleiden.

Am Ende der Studie war eine Patientin an den Folgen ihrer Morbus Crohn Erkrankung verstorben, für 3 Patientinnen liegen keine Informationen vor. Von den restlichen 27 Patientinnen sind 19 Stoma-

trägerinnen, eine Patientin hat eine Stenose jedoch keine Fistel mehr, fistelfrei sind 6 Patientinnen und bei 2 Patientinnen persistiert die rektovaginale Fistel. 4 Patientinnen (13 %) entwickelten zu einem späteren Zeitpunkt ein kolorektales Karzinom.

Diese Ergebnisse demonstrieren klar den teilweise dramatischen Verlauf des perianalen Morbus Crohn bei betroffenen Patientinnen.

Im Vergleich zur Literatur zeigen sich nun auch hier, ähnlich wie schon bei den vorbeschriebenen Rezidivraten bezüglich der perianalen Fisteln, in unserem Patientengut hohe Rezidivraten, wobei sich ein direkter Vergleich aufgrund des sehr unterschiedlichen Patientengutes in der Literatur schwierig gestaltet.

Willis et al. beschreiben in einer Untersuchung an 37 Patienten mit hohen anorektalen und rektovaginalen Fisteln, welche mittels eines Mucosaflaps behandelt wurden, lediglich eine Rezidivrate von 19 %. Wobei sich im von ihm beschriebenen Patientengut nur 12 Patienten mit Morbus Crohn befanden und hier die Rezidivrate bei 33 % (4 von 12 Patienten; 2 rektovaginal, 2 anorektal) lag³⁹. In anderen Untersuchungen lag die Rezidivrate nach Mucosaflap-Operationen bei 50 – 60 %^{54,55}. Eine genaue Trennung in rektovaginale und nicht rektovaginale Fisteln findet durch die Autoren jedoch nicht statt.

Erneut muss diskutiert werden, wie die vorgezeigten Unterschiede zwischen den eigenen Daten und der Literatur entstehen. Vor allem dürften die Unterschiede in der Patientenselektion entscheidend sein. In den Publikationen werden meist Ergebnisse vorgezeigt, die bei genau ausgewählten, meist anatomisch günstigeren Fällen erzielt werden. Unsere Studie zeigte dagegen einen Querschnitt der Population der

Patienten, die wegen Morbus Crohn operiert werden. Patientinnen, die voroperiert wurden, Patientinnen mit Rektumbefall, Analstenose etc. werden genauso in die Auswertung eingeschlossen, wie Fälle mit einer primär operierten Fistel und einem normalen Rektum/Sphinkter. Außerdem könnte auch die Benennung der Endpunkte und die Dauer der Nachsorge eine Rolle spielen. Nicht selten, wird eine rektovaginale Fistel als „verschlossen“ betrachtet, während das protektive Stoma noch nicht zurückverlagert ist. Desweiteren dürfte die gleichzeitige immunsuppressive Behandlung eine wichtige Rolle vor allem bei Crohn-Patienten spielen. Allein durch Immunsuppression^{42,94-96} können die Fisteln, auch die rektovaginalen, über einen längeren Zeitraum kaum Beschwerden verursachen.

Die Fadendrainage spielt heutzutage eine zentrale Rolle in der Behandlung der Patienten mit perianalen Crohn-Fisteln. Dabei differieren die möglichen Strategien erheblich. Von einem Teil der Autoren wird die Fadendrainage kurzfristig bis zur Einleitung der Immunsuppression empfohlen. Dies soll den Fistelverschluss ermöglichen, was ja naturgemäß bei liegendem Faden nicht möglich ist. In einer Kombination von Infliximabinfusionen (anschließend Fortführung der immunsuppressiven Therapie mit Methotrexat oder Azathioprin) und vorheriger Fadeneinlage konnte bei 67 % der Patienten mit perianalen Fisteln bei Morbus Crohn eine komplette Heilung und bei 19 % der Patienten zumindest eine teilweise Heilung erreicht werden¹⁰⁷. Allerdings ist bei Patienten, deren Fisteln nicht verschlossen sind und nicht mit einem Faden versorgt sind früher oder später mit einem Wiederauftreten der Symptomatik, meist in Form von Abszessen zu rechnen. Erneute Operationen werden die Folge sein. Die andere Strategie, die verwendet wird, ist die langfristige Fadendrainage¹⁰⁸. Der Faden wird bis auf Weiteres in situ belassen.

Zweifelsohne, ist dieses Verfahren in vielen Fällen eine sichere Maßnahme gegen die Rezidivabszesse, da ja die Sekret drainage stets gewährleistet wird. Der Nachteil dieser Strategie ist die stets präsente Sekretion aus der Fadenaustrittsstelle. Zwar kann diese durch die Immunsuppression in vielen Fällen gering gehalten werden, doch können komplett trockene Verhältnisse nur selten erreicht werden. Bei Patienten mit anterior liegenden Fisteln, vor allem bei Frauen, kann es außerdem im Laufe der Zeit zum „ausleiern“ der Fistelöffnung kommen, da die anterioren Sphinkteranteile vor allem bei Frauen dünner sind, als die dorsalen. Stuhl- und Luftabgang über die Fistelöffnung können die Folge sein. In diesen Fällen ist zu diskutieren, ob bei anterioren Fisteln eine kurzfristige Fadendrainage, nur als akute lokale Sepsiskontrolle bis zur Wirkung der Immunsuppression, einer langfristigen Drainage vorzuziehen wäre. Bei den Fadeneinlagen sind die vorherige Kenntnis der genauen Fistelanatomie, sowie das Aufsuchen der Quelfistel entscheidend für die optimale Symptomkontrolle. Alle äußeren Fistelöffnungen müssen bis zum Sphinkter, unter besonderer Schonung der Sphinktermuskulatur, eröffnet werden. Die Einlage des Fadens muss unter Einbeziehung der inneren Fistelöffnung geschehen. Bilden iatrogenen Fistelöffnungen ist besonders sorgfältig zu vermeiden. Dieses Risiko dürfte bei Crohn-Patienten teilweise erheblich sein, da in einem veränderten, oft entzündeten Analkanal die Suche nach der inneren Fistelöffnung sich schwer gestalten kann. Ein übereifriges „auf-jeden-Fall-drainieren-Wollen“ kann hier zu schwerwiegenden Folgen führen. Selbst in Fällen, wo die innere Fistelöffnung eindeutig identifizierbar ist, kann das Durchschieben der Sonde in dem verzweigten, hoch verlaufenden Fistelgang schwer sein. Bei solchen Patienten sollte die Operation auf die Exzision der äußeren Fistelgänge bis zum Sphinkter beschränkt werden. Dies wird zumindest die akute Entzündung

reduzieren. Die weitere Behandlung sollte dann zunächst mit Antibiose und/oder Immunsuppression durchgeführt werden, da ja auch damit doch ein Anteil der Patienten dauerhaft symptomarm gehalten werden kann. Present et al. konnten zeigen dass unter einer optimalen Dosis von 5 mg/kg KG Infliximab 55 % der Fisteln abheilten⁴². Erneute Fadendrainage oder gar ein Fistelverschluss kann im Einzelfall im Intervall diskutiert werden

Das Anlegen sogenannter „schneidender“ Fäden ist dagegen heutzutage weitgehend aus der Praxis verschwunden, da diese Methode stets mit erheblichen Raten an Sphinkterschäden verbunden ist¹⁰⁹. Dies dürfte bei Patienten mit komplexen Crohn-Fisteln ganz besonders der Fall sein.

Diskutiert man über die Behandlung der Patienten mit perianalen Crohn-Fisteln, so ist das Thema „Stoma“ stets präsent. Einige Autoren sehen ein schweres perianales Fistelleiden als führende Indikation für die Anlage eines Stomas⁵⁶. Grundsätzlich stehen zwei Strategien zur Verfügung: Anlage eines temporären Stomas für die Zeit bis die perianale Entzündung abklingt bzw. bis die im Analbereich durchgeführte Rekonstruktion verheilt, und Stoma als endgültiger Zustand bei unkontrollierbaren lokalen Verhältnissen. Die Strategie der Anlage eines temporären Stomas wird häufig verwendet, so auch in unserem Patientengut. Allerdings ist zu befürchten, dass nach Abheilung der perianalen Fisteln und einer Stomarückverlagerung wieder Rezidive auftreten werden.

Andere Autoren empfehlen die Anlage eines protektiven Stomas vor einer lokalen Operation wie z.B. den Verschluss perianaler Fisteln mittels Mucosaflap⁵⁷⁻⁵⁹. In unserer Studie konnten wir allerdings zeigen, dass lediglich 19 % der als temporär angelegten Stomata in der Tat zurückverlagert werden können. Dies wirft zweifelsohne Fragen über die

grundsätzliche Sinnhaftigkeit dieses Vorgehens auf.

Welche Gründe hat die Tatsache, dass ein „temporäres“ Stoma dann doch nicht zurückverlagert wird?

Ein Anteil der Patienten dürfte den Zustand mit einem Stoma als eine sehr deutliche Erleichterung im Vergleich zu den oft sehr langwierigen Problemen mit den Fisteln empfinden. Nach Jahren, die von Schmerzen, Ausfluss und häufigen Operationen begleitet wurden, sorgt das Stoma für Schmerzfreiheit, hygienische lokale Verhältnisse, Reduktion der Medikamenteneinnahme etc. Einige Patienten dürften dann einer Stomarückverlagerung, selbst wenn diese möglich erscheint, nicht einwilligen. Im mittels Telefoninterview durchgeführten Follow-up zeigte sich interessanterweise, dass manche Patienten ein Stoma vorziehen, um nicht erneut unter perianalen Fisteln leiden zu müssen. Hier scheint die Lebensqualität mit Stoma besser zu sein als die eingeschränkte Lebensqualität bei einem erneuten Aufflammen des perianalen Fistelleidens. Dies konnte auch in einer Studie von Andersson et al. bestätigt werden⁹⁷.

Ein weiterer, wahrscheinlich häufigerer Grund, warum ein „temporäres Stoma“ nicht zurückverlagert wird, ist die Befürchtung des Arztes, dass die lokalen Verhältnisse nicht sicher genug sind. Eine Proktitis wird meist trotz liegenden Stomas noch klar nachweisbar sein. Dies könnte den behandelnden Arzt dazu bewegen, den Patienten eher zum Gastroenterologen zu überweisen, der dann eben die Proktitis „in den Griff bekommen sollte“, was bei Patienten mit distaler Crohn-Colitis teilweise kaum machbar ist. Außerdem ist eine alleinige Stomaanlage oft nicht ausreichend um Symptome komplett zu kontrollieren – Ausfluss und Schmerzen bleiben teilweise erhalten, besonders, wenn ein doppelläufiges Kolostoma angelegt wurde, das im Laufe der Zeit immer

mehr überläuft. Diese Bemerkung ist nicht unwichtig, da ja die „temporären Stomata“ meist doppelläufig sind. Das sollte die Rückverlagerungsoperation vereinfachen.

Schließlich wird bei einem Teil der Patienten trotz liegendem Stoma die innere Fistelöffnung noch so eindeutig als offen nachweisbar sein, dass der Chirurg, der das Stoma angelegt hat stets dazu neigen wird die baldige Rückverlagerung hinauszuschieben.

Einige Patienten dürften aus Frust über des Nicht-Zurückverlagern des Stomas den Chirurgen wechseln, doch der neue behandelnde Arzt würde im Einzelfall nicht weniger dazu bewegt sein, das Stoma zurück zu verlagern, da ihm die Verhältnisse unter denen das Stoma angelegt wurde nicht bekannt waren. Die Befürchtung „eine vom Kollegen als sinnvoll eingestufte Maßnahme rückgängig zu machen“ ist teilweise sehr groß.

Das Konzept des „temporären“ Stomas sollte daher gründlich diskutiert werden, da ja dieses allzu oft nicht „temporär“ ist. Auch Daten aus der Literatur zeigen, dass stets weniger als die Hälfte der Stomata bei Patienten mit perianalen Crohn-Fisteln zurückverlagert werden. In einer Studie von Mueller et al. konnten von den 51 als temporär angelegten Stomata lediglich 24 (47 %) zurückverlagert werden⁶⁰. Sicherlich sollte bei einzelnen Patienten mit sehr fortgeschrittenen lokalen Schädigungen (Abbildung 10) mit dem Patienten diskutiert werden, ob eine abdominoperineale Exstirpation nicht die beste Behandlungsoption ist. Dieser Eingriff würde zu einer kompletten Sanierung des lokalen Befundes führen.



Abbildung 10

Allerdings wäre der Patient unbedingt über drohende Veränderung im urogenitalen Bereich aufzuklären: verminderte Kontinenzleistung und Blasenentleerungsstörung, sowie Sexualfunktionsstörungen (Impotenz, erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation, gestörte Vaginallubrikation) können nach APR auftreten. Im Einzelfall dürfte eine Hartmannsituation mit Belassen des Rektumstumpfes und Anlage eines endständigen (!) Kolostomas eine Alternative sein (Abbildung 11).



Abbildung 11: gleicher Patient wie in Abbildung 10 nach Anlage eines endständigen Kolostomas

Dem Patienten muss jedoch erklärt werden, dass eine bestimmte Sekretion aus den Fisteln weiterbestehen kann, besonders wenn eine Proktitis vorliegt. Außerdem sind jährliche Stumpfkontrollen indiziert, da das Karzinomrisiko mit einem von chronischen Fisteln befallenen Rektum nicht unerheblich ist. In der Literatur wird von mehreren Fällen berichtet in denen auch Jahre nach einer Kolektomie bei Morbus Crohn Patienten ein Karzinom im Rektumstumpf entstanden ist^{110,111}. Bei Patienten mit zwar ausgeprägten akuten Symptomen (ausgedehnte schmerzhaft Abszesse), doch ohne Vorliegen dauerhafter Schäden, sollte die Entscheidung für oder gegen ein „temporäres“ Stoma stets pragmatisch getroffen werden. Zwar wird die Stomaanlage die lokalen Verhältnisse schnell verbessern, doch die oben erwähnte Problematik

mit der Rückverlagerung kann langfristig doch erheblich sein. So sollte der Patient der sich mit ausgedehnten, wenn auch rezidivierend auftretenden Abszessen vorstellt, zunächst eine Abszessspaltung, evtl. mit postoperativer Antibiose erhalten. Nachdem die akute Symptomatik eingedämmt wurde, kann dann, je nach Situation eine Fadendrainage durchgeführt und Immunsuppression eingeleitet werden. Bei einem Teil der Patient wird sich das Thema „Stomaanlage“ evtl. erübrigen, bei anderen wird man unter Umständen mit klareren Argumenten über die Notwendigkeit einer definitiven Lösung, d.h. einer Hartmann-Operation oder APR sprechen können.

Trotz jeglichen therapeutischen Anstrengungen wird ein Teil der Patienten eine APR benötigen. In der Literatur der letzten 20-30 Jahre ist der Anteil der Patienten mit perianalen Crohn-Fisteln, die eine APR erhalten, stets bei 10-20 % geblieben. Die Ursachen sind: nicht kontrollierbare lokale Verhältnisse, Inkontinenz, schwerer Kolon- bzw. Rektumbefall, Karzinom, oft kombiniert. Offensichtlich muss zum heutigen Zeitpunkt ein Teil der Patienten a priori als therapierefraktär angesehen werden, die leider trotz aller Bemühungen nicht kontinenz-erhaltend behandelt werden können. Unsere Analyse zeigt, wenn auch indirekt, welche Patienten hier besonders betroffen sind: Patienten mit Crohn-Kolitis und Frauen mit rektovaginalen Fisteln, besonders in Kombination beider Faktoren.

In einer Studie von Mueller et al., welche das Gesamtrisiko für ein permanentes Stoma bei kompliziertem perianalem Morbus Crohn untersuchte, zeigte sich ebenso ein erhöhtes Risiko bei Vorliegen rektovaginaler Fisteln, sowie der Anlage eines temporären Stomas⁶⁰. Auch die weiteren ermittelten Risikofaktoren (komplexe perianale Fisteln,

subtotale Kolonresektion, linksseitige Kolektomie, Rektumresektion, Stuhlinkontinenz) konnten mit unseren erhobenen Daten verglichen werden. Zum einen zeigten diese das Vorliegen einer schweren Crohn-Kolitis, zum anderen das Vorliegen hoher Fisteln.

Aufgrund der bisher genannten Ergebnisse, die sich aus den erhobenen Patientendaten bis 2005 ergaben, wurde an der Universitätsklinik Regensburg eine spezialisierte Ambulanz für Morbus Crohn Patienten mit perianalen Fisteln eingerichtet. Ab Mai 2005 wurden alle Patienten, welche diese Ambulanz aufsuchten, durch spezialisierte Chirurgen und Internisten behandelt. Ein Ärztechsel wurde damit weitgehend verhindert. Aufgrund der bereits vorgestellten Ergebnisse wurden Behandlungsleitlinien erstellt. Die Patienten konnten am selben Tag sowohl von einem Chirurgen, als auch von einem Internisten untersucht werden. Ziel der primären Untersuchung war die Klassifikation der Fisteln nach Parks et al. in subkutane, hohe und tiefe intersphinktere, hohe und tiefe transsphinktere, suprasphinktere und extrasphinktere Fisteln³³. Das Vorliegen einer Proktitis, Fisteln im Rektum oder rektovaginal, sowie Anal- und Rektumstenosen wurden ebenfalls erfasst. War schmerzbedingt eine adäquate proktologische Untersuchung nicht möglich, wurde eine vom selben Chirurgen durchgeführte Untersuchung in Narkose veranlasst. Falls nötig, konnte dabei auch gleich eine chirurgische Behandlung der Fisteln bzw. bei Vorliegen von perianalen Abszessen diese gleich gespalten werden. Die Behandlung der einzelnen Fisteltypen war wie folgt:

- subkutane Fisteln: einfache Spaltung (Fistulotomie), keine medikamentöse Therapie
- tiefe intersphinktere Fisteln: einfache Spaltung (Fistulotomie), keine medikamentöse Therapie

- hohe intersphinktere Fisteln: einfache Spaltung (Fistulotomie), Beginn der immunmodulatorischen Behandlung mit Azathioprin (1,5-2 mg/kg)
- tiefe transsphinktere Fisteln: einfache Spaltung (Fistulotomie), keine medikamentöse Therapie
- hohe transsphinktere Fisteln: Fadendrainage; Behandlung mit Azathioprin (1,5-2 mg/kg)
- rektovaginale Fisteln: M. gracilis-Plastik unter Stomaschutz und Behandlung mit Azathioprin (1,5-2 mg/kg)

Es wurden also alle symptomatischen Fisteln primär chirurgisch behandelt. Bei den Fadendrainagen wurde darauf geachtet nur den Hauptfistelgang mit einem nicht zu langen Faden zu drainieren.

Vor allem postoperativ kamen bei verstärkter putrider Sekretion aus den fadenversorgten oder gespaltenen Fisteln Antibiotika zum Einsatz, primär Metronidazol (15-20 mg/kg) bzw. bei Unverträglichkeit Ciprofloxacin (500-1000 mg/d).

Die Indikation für eine abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) ergab sich bei:

- irreversibler Inkontinenz durch das Fistelleiden
- nicht dauerhaft erreichbarer Symptomkontrolle trotz Fadendrainage und Immunsuppression
- Patienten mit einer Crohn-Colitis und perianalen Fisteln die eine Proktokolektomie erhielten
- Patienten mit Fistelkarzinom

Die Anlage temporärer Stomata wurde aufgrund der oben beschriebenen Ergebnisse vermieden, außer bei Patientinnen deren rektovaginale Fisteln mittels einer M. gracilis-Plastik verschlossen wurden⁹⁸.

Perianales fistelassoziertes Adenokarzinom (PFA)

Ein weiteres Ziel dieser Studie bestand darin, die Häufigkeit des Auftretens von muzinösen Adenokarzinomen auf dem Boden perianaler Fisteln bei Morbus Crohn im eigenen Patientengut darzustellen.

Besonders in den letzten Jahren wurde eine steigende Zahl von Fällen mit malignen Entartungen bei Morbus Crohn publiziert^{45-51,61,62}. Drei verschiedene Karzinomarten treten bei Patienten mit Morbus Crohn häufiger auf als in der Normalbevölkerung: Dünndarmkarzinome, kolorektale Karzinome und Karzinome mit Assoziation zu perianalen Fisteln^{36,38,47,62-64}. Das Auftreten von Analkarzinomen bei Morbus Crohn ist von der Dauer des perianalen Fistelleidens abhängig⁴⁷. Perianale fistelassozierte Adenokarzinome bei nicht Morbus Crohn bedingten perianalen Fisteln scheinen viele Gemeinsamkeiten zu den Adenokarzinomen auf dem Boden perianaler Crohn-Fisteln zu haben. Diese sind: langjährig bestehende Fistelerkrankung (10-20 Jahre), eine erhöhte Inzidenz von muzinösen Adenokarzinomen, sowie eine hohe lokale Rezidivrate nach abdominoperinealer Rektumexstirpation. Allerdings wird in der Literatur bei nicht Morbus Crohn abhängigen perianalen fistelassozierten Adenokarzinomen in der Mehrheit von männlichen Patienten berichtet⁶⁵⁻⁶⁸.

Die meisten Patienten haben eine wenigstens 10-jährige Krankheitsdauer bezüglich ihrer perianalen Fisteln, bevor das perianale fistelassozierte Adenokarzinom auftritt. Da das Adenokarzinom meist erst in einem sehr fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, sollte diskutiert werden, bei Patienten mit perianalen Crohn-Fisteln 10 Jahre nach Auftreten der Fisteln, jährliche Krebsvorsorgeuntersuchungen anzubieten. Biopsien sollten bei Patienten gemacht werden, welche nach mehrjährigem stabilem Krankheitsverlauf plötzlich sich verschlechternde

perianale Verhältnisse bzw. zunehmende Symptome wie Sekretion aus den Fisteln, Gewichtsverlust und Schmerzen zeigen.

Besondere Aufmerksamkeit sollte auch Patienten mit vorhandenem Stoma mit Rektumstumpf nach Kolektomie und chronischen perianalen Fisteln gelten, da ein erhöhtes Krebsrisiko bei Patienten mit Rektumstumpf beschrieben wurde⁶². Zudem besteht bei Stoma-Patienten das Risiko verspäteter Diagnosestellung, da diese sehr spät klinische Symptome zeigen. Falls die Anlage eines permanenten Stomas in Erwägung gezogen wird, sollte gleichzeitig auch über eine Prokto-kolektomie nachgedacht werden.

Das Rauchen ist ein Faktor, welcher den natürlichen Verlauf eines Morbus Crohn verschlechtert, zudem erhöht es das Risiko für das Auftreten perianaler Fisteln, steigert den Bedarf an Operationen und führt zu häufigeren Rezidiven nach intestinaler Resektion^{69,70}. Bei unseren sechs Patienten mit perianalem fistelassoziertem Adenokarzinom waren alle Raucher. Außerdem konnte das Rauchen als ein Risikofaktor für eine erhöhte Inzidenz und Mortalität bei kolorektalen Karzinomen in der Normalbevölkerung nachgewiesen werden^{71,72}. Natürlich kann daraus nicht geschlossen werden, dass das Rauchen von Zigaretten das Langzeitergebnis von Morbus Crohn Patienten mit perianalem fistelassoziertem Adenokarzinom beeinflusst, da die Anzahl von Patienten in unserer Studie zu klein ist, jedoch sollte dieser Tatsache bei Morbus Crohn Patienten besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Aufgrund der geringen Patientenzahl und dem retrospektivem Charakter der vorliegenden Studie kann kein Rückschluss bezüglich der Wirksamkeit einer adjuvanten Radiochemotherapie bei Morbus Crohn Patienten mit perianalem fistelassoziertem Adenokarzinom gezogen

werden. Muzinöse Adenokarzinome sprechen auf eine Radiochemotherapie weniger gut an als nicht-muzinöse Adenokarzinome⁹⁹⁻¹⁰¹. Sengul et al. verglichen die Ergebnisse nach präoperativer Radiochemotherapie bei 16 Patienten mit muzinösem Adenokarzinom mit 55 Patienten mit nicht-muzinösem Adenokarzinom. Die Patienten mit muzinösen Tumoren wiesen nach durchgeführter Radiochemotherapie signifikant mehr fortgeschrittenere Tumorstadien auf. Nur 18 % der Patienten mit muzinösem Adenokarzinom, im Vergleich zu 74 % der Patienten mit nicht-muzinösem Adenokarzinom, zeigten eine Verbesserung hin zu früheren T- bzw. N-Stadien⁹⁹. Vergleichbar hierzu zeigten Grillo-Ruggieri et al. bei Patienten mit muzinösem Adenokarzinom nach 5-wöchiger Radiochemotherapie ebenfalls ein nur geringes down-staging. Die makroskopische Responserate lag bei 0 % bei Patienten mit muzinösem Adenokarzinom im Vergleich zu 40 % bei Patienten mit nicht-muzinösem Adenokarzinom. Allerdings war die Gesamtüberlebensdauer bei Patienten mit muzinösem und auch mit nicht-muzinösem Adenokarzinom, welche eine präoperative Radiochemotherapie erhielten, gleich¹⁰¹. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von früher veröffentlichten Ergebnissen von retrospektiven Studien, welche einheitlich eine geringere Gesamtüberlebensdauer bei Patienten mit muzinösem Adenokarzinom im Vergleich zu Patienten mit nicht-muzinösem Adenokarzinom zeigten¹⁰²⁻¹⁰⁶.

Weitere Studien sind nötig, welche das onkologische Ergebnis der Patienten mit muzinösem Adenokarzinom mit adjuvanter Radiochemotherapie einerseits und radikaler Operation andererseits vergleichen.

6. Zusammenfassung

Unsere Studie konnte all die Problematik der Behandlung der Patienten mit perianalen Crohn-Fisteln aufzeigen. Trotz erheblichen therapeutischen Entwicklungen wird ein hoher Anteil (47 %) der betroffenen Patienten ein Stoma benötigen. Die meisten Patienten müssen mehrfach operiert werden. Etwa $\frac{3}{4}$ aller Patienten präsentieren sich mit den sog. „hohen“ Fisteln. Bei diesen Patienten gilt auch heute zwischen Symptomkontrolle durch Abszesspaltungen, Fadeneinlage und/oder Immunsuppression auf der einen Seite und Versuch, die Fistel definitiv zu verschließen auf der anderen Seite zu wählen. Eine relativ hohe Rate an Rezidiven und Stomaanlagen bei Patienten mit versuchter definitiver Therapie betont die Notwendigkeit einer strengen Indikationsstellung. Um die Prognose eines Patienten mit perianalen Crohn-Fisteln zu ermitteln, wurde „Stoma am Ende der Studie“ als Endpunkt verwendet. Wir konnten zeigen, dass das Vorliegen einer Crohn-Colitis, besonders mit Rektumbefall und das Vorliegen einer rektovaginalen Fistel prognostisch besonders ungünstig sind.

Obwohl die absoluten Zahlen nicht hoch sind, konnten wir doch demonstrieren, dass ein perianales fistelassoziiertes Adenokarzinom (PFA) ein nicht zu vernachlässigendes Problem ist, besonders an einem Zentrum mit einer hohen Zahl an Patienten. Etwa 4 % aller Patienten, die an unserer Klinik wegen perianalen Crohn-Fisteln operiert wurden, entwickelten im Laufe der Zeit ein PFA! Die Karzinome werden relativ spät erkannt, da die Symptome unspezifisch sind. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind die meisten Tumore fortgeschritten, die Prognose ist nach wie vor äußerst ernst. Basierend auf unseren und Ergebnissen aus der

Literatur empfehlen wir eine jährliche (Krebs-)Vorsorge bei Patienten mit mehr als 10 Jahren bestehenden perianalen Crohn-Fisteln.

Sollte eine Untersuchung schmerzhaft sein, so empfehlen wir eine großzügige Anwendung der Untersuchung in Narkose.

7. Literaturverzeichnis

1. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenite A, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe. Is there a difference between North and South. *Gut* 1996; 39:690-7
2. Timmer A, Breuer-Katschinsky B, Goebell H. Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:79-84
3. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. (2001) Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411:599-603
4. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. (2001) A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411:603-606
5. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K, Bossuyt X, Vandewalle P, Oberhuber G, Vogelsang H, Rutgeerts P, Colombel JF (2002) The Value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 122:1242-1247
6. Podolsky DK (2002) inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 347:417-429
7. Sheffield BF, Carney MW (1976) Crohn's disease: a psychosomatic illness? *Br J Psychiatry* 128:446-450
8. Mayer LI. Current Concepts of Inflammatory Bowel Disease Etiology and Pathogenesis. In: Kirsner, J.B. (Hrsg.): *Inflammatory Bowel Disease*, 5. Aufl. Saunders, Philadelphia-London-Toronto-Sydney (2000) 280-296
9. Drossman DA. Psychosocial factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Kirsner JB. (Hrsg.). *Inflammatory Bowel Disease*, 5. Aufl. Saunders, Philadelphia-London-Toronto-Sydney (2000) 342-357
10. Cosnes J, Beaugerie L, Carbornel F, Gendre JP (2001) Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 120:1093-1099
11. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77:914-20
12. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68:627-35.
13. Williams DR, Collier JA, Corman ML, Nugent FW, Veidenheimer MC. Anal complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1981; 24:22-4.
14. Buchmann P, Keighley MR, Allan RN, Thompson H, Alexander-Williams J. Natural history of perianal Crohn's disease. Ten year follow-up: a plea for conservatism. *Am J Surg.* 1980; 140:642-4.
15. Greenstein AJ, Kark AE, Dreiling DA. Crohn's disease of the colon. I. Fistula in Crohn's disease of the colon, classification presenting features and management in 63 patients. *Am J Gastroenterol.* 1974; 62:419-29.
16. Hobbiss JH, Schofield PF. Management of perianal Crohn's disease. *J R Soc Med.* 1982; 75:414-7
17. van Dongen LM, Lubbers EJ. Perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Arch Surg.* 1986; 121:1187-90.
18. Goebell H. Perianal complications in Crohn's disease. *Neth J Med.* 1990; 37Suppl 1:S47-51
19. Fielding JF. Perianal lesions in Crohn's disease. *J R Coll Surg Edinb.* 1972; 17:32-7.

20. Marks CG, Ritchie JK, Lockhart-Mummery HE. Anal fistulas in Crohn's disease. *Br J Surg.* 1981; 68:525-527.
21. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut.* 1980; 21:525-527.
22. Schwartz D, Loftus E, Tremain W, Panaccione R, Sandborn W. The natural history of fistulizing Crohn's disease [Abstract]. *Gastroenterology.* 2000; 118:A337.
23. Hughes LE. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *J R Soc Med.* 1978; 71:644-51.
24. Parks A. The pathogenesis and treatment of fistula-in-ano. *Br Med J.* 1961; 1:463-9.
25. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten im Konsens mit der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2003; 41:19-68 (Sonderdruck)
26. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurin in Crohn disease. *Ann Intern Med* 1995; 123:132-142
27. Present DH, Korrelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurin. *N Engl J Med* 1980; 302:81-87
28. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001; 135:906-918
29. Hashemi M, Novell JR, Lewis AA. Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1293-6.
30. Scott NA, Sue-Ling HM, Hughes LE. Anastomotic configuration does not affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Int J Colorectal Dis* 1995; 10: 67-9.
31. Yamamoto T, Bain IM, Mylonakis E, Allan RN, Keighley MR. Stapled functional end-to-end anastomosis versus sutured end-to-end anastomosis after ileocolonic resection in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 708-13.
32. Schwartz DA, Loftus EV, Tremain WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002; 122:875-880.
33. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63:1-12
34. Scherübl H, Wittig BM, Hoffmann JC, Zeitz M. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Dickdarmkarzinomrisiko und Überwachungsstrategien. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:96-98
35. Laukötter et al. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. München, 05.-08.04.2005. Düsseldorf, Köln: German Medical Science; 2005. Doc 05dgch2971
36. Ilesalnieks I, Gaertner W, Glaß H, Strauch U, Hipp M, Agha A, Schlitt HJ. Fistula-associated anal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Inflamm bowel Dis* 2010; Vol:16(10):p.1643-1648
37. Winkler R, Wittmer A, Heusermann U. Cancer and Crohn's disease. *Z Gastroenterol.* 2002 Aug;40(8):569-576
38. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TIA. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2724-2729

39. Willis S., Rau M., Schumpelick V. Chirurgische Therapie hoher anorectaler und rectovaginaler Fisteln mittels transanaler endorectaler Verschiebelappenplastik. *Chirurg* 2000; 71: 836-840
40. Lichtenstein GR (2000) Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 119(4):1132-1147
41. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T et al. (2003) Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 18(11-12):1113-1120
42. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. (1999) Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 340(18):1398-1405
43. Van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB et al. (2005) Anti-TNF-alpha (infliximab) used as induction treatment in case of active proctitis in a multistep strategy followed by definitive surgery of complex anal fistulas in Crohn's disease: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 48(4):758-767
44. Schwandner O, Stadler F, Dietl O et al. (2008) Initial experience on efficacy in closure of cryptoglandular and Crohn's transsphincteric fistulas by the use of the anal fistula plug. *Int J Colorectal Dis* 23(3):319-324
45. Jaskowiak NT, Michelassi F (2001) Adenocarcinoma at strictureplasty site in Crohn's disease: a report of case. *Dis Colon Rectum* 44(2):284-247
46. Koda K, Yoshino G, Honda S et al. (2000) Adenocarcinoma of the rectum with various grades of atypia in association with Crohn's disease: a case report and immunohistochemistry of p53 and Ki-67. *Pathol Int* 50(4):318-326
47. Ky A, Sohn N, Weinstein MA, Korelitz BI. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998; 4: 992-996
48. Rubio CA, Befrits R (1997) Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease: a retrospective histologic study. *Dis Colon Rectum* 40(9):1072-1078
49. Stahl TJ, Schoetz DJ, Roberts PF et al. (1992) Crohn's disease and carcinoma: increasing justification for surveillance? *Dis Colon Rectum* 35:850-856
50. Tislavicz L, Kapin M, Varkonyi A et al. (2001) Adenocarcinoma of the colon developing on the basis of Crohn's disease in childhood. *Eur J Pediatr* 160(3):168-172
51. Ying LT, Hurlbut DJ, Depew WT et al. (1998) Primary adenocarcinoma in an enterocutaneous fistula associated with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 12(4):265-269
52. Scott HJ, Northover JM (1996) Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. *Dis Colon Rectum* 39(9): 1039-1043
53. Williams JG, Rothenberger DA, Nemer FD, Goldberg SM (1991) Fistula-in-Ano in Crohn's disease. Results of aggressive surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 34(5):378-384
54. Makowiec F, Jehle EC, Becker HD, Starlinger M. Clinical course after transanal advancement flap repair of perianal fistula in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 1995; 82:603-606
55. Mizrahi N, Wexner SD, Zmora O, Da Silva G, Efron J, Weiss EG, Vernava AM, Nogueras JJ. Endorectal advancement flaps. Are there predictors of failure? *Dis Colon Rectum* 2002; 45:1616-1621
56. Post S, Schürmann G, Herfarth C. Das Enterostoma bei Morbus Crohn. *Chirurg* 1991; 62:306-313
57. Heyen F, Winslet MC, Andrews H, Alexander-Williams J, Keighley MRB. Vaginal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:379-383
58. Buchmann P. Anale und perianale Eingriffe bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. *Schweiz Med Wochenschrift* 1988; 118:749-755

59. Sher ME, Bauer JJ, Gelernt I. Surgical repair of rectovaginal fistulas in patients with Crohn's disease: transvaginal approach. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:641-648
60. Mueller MH, Geis M, Glatzle J, Kasperek M, Meile T, Jehle EC, Kreis ME, Zittel TT. Risk of Fecal Diversion in Complicated Perianal Crohn's Disease. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:529-537
61. Ullman TA. Dysplasia and colorectal cancer in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:S75-78
62. Sjö Dahl RI, Myrelid P, Söderholm JD. Anal and rectal cancer in Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2003;5:490-495
63. Connell WR, Sheffield JP, Kamm MA, Ritchie JK, Hawley PR, Lennard-Jones JE. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:347-352
64. Higashi D, Futami K, Kawahara K, Kamitani T, Seki K, Naritomi K, *et al.* Study of colorectal cancer with Crohn's disease. *Anticancer Res* 2007;27:3771-3774
65. Anthony T, Simmang C, Lee EL, Turnage RH. Perianal mucinous adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 1997;64:218-221
66. Hama Y, Makita K, Yamana T, Dodanuki K. Mucinous adenocarcinoma arising from fistula in ano: MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:517-521
67. Sierra EM, Villanueva Saenz E, Martínez PH, Rocha JR. Mucinous adenocarcinoma associated with fistula in ano: report of a case. *Tech Coloproctol* 2006;10:51-53
68. Sato H, Maeda K, Maruta M, Kuroda M, Nogaki M, Nogaki M. Mucinous adenocarcinoma associated with chronic anal fistula reconstructed by gracilis myocutaneous flaps. *Tech Coloproctol* 2006;10:249-252
69. Lindberg E, Järnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut* 1992;33:779-782
70. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:1123-1128
71. Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, Henley SJ, Rodriguez C, Calle EE. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1888-1896
72. Munro AJ, Bentley AH, Ackland C, Boyle PJ. Smoking compromises cause-specific survival in patients with operable colorectal cancer. *Clin Oncol* 2006;18:436-440
73. Herrlinger K, Stange EF. Immunsuppressive und biologische Therapieoptionen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Gastroenterologie up2date* 1 2005;DOI 10.1055/s-2005-870589:145-160
74. Lecomte T, Contou J-F, Beaugerie L, Carbonnel F, Cattan St, Gendre J-P, Cosnes J. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Dis Colon rectum* 2003;46:1469-1475
75. Inamdar NV, Schwarz P, Bailey HR, Skibber JM, Rich TA, Sellin J. Development of mutinous adenocarcinoma in chronic Crohn's disease fistulae without luminal involvement. *Inflammatory Bowel Disease* 1995, 1: 280-283
76. Slater G, Greenstein A, Aufses AH Jr. Anal carcinoma in patients with Crohn's disease. *Ann Surg.* 1984 Mar;199(3):348-350.
77. Buchmann P, Allan RN, Thompson H, Alexander-Williams J. Carcinoma in a rectovaginal fistula in a patient with Crohn's disease. *Am J Surg.* 1980 Sep;140(3):462-463.

78. Korelitz BI. Carcinoma arising in Crohn's disease fistulae: another concern warranting another type of surveillance. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2337-2339.
79. Devon KM, Brown CJ, Burnstein M, McLeod RS. Cancer of the anus complicating perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(2):211-216.
80. Wong NA, Shirazi T, Hamer-Hodges DW, Corfield AP, Lessells AM. Adenocarcinoma arising within a Crohn's-related anorectal fistula: a form of anal gland carcinoma? *Histopathology* 2002;40:302-304.
81. Ball CS, Wujanto R, Haboubi NY, Schofield PF. Carcinoma in anal Crohn's disease: discussion paper. *J R Soc Med*. 1988;81:217-219.
82. Kyle J, Ewen SW. Two types of colorectal carcinoma in Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1992;74:387-390.
83. Vernava AM 3rd. Cancer in chronic perianal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1999;42:282-283.
84. Gyde SN, Prior P, Macartney JC, Thompson H, Waterhouse JA, Allan RN. Malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1980;21:1024-1029.
85. Kazama S, Hiramatsu T, Kobayashi R, Takabayashi N, Niwa H, Isono T, *et al.* Cancer in the anal canal, and in an anal fistula, that developed during a longstanding course of Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2005;40:1000-1001.
86. Chaikhouni A, Regueyra FI, Stevens JR. Adenocarcinoma in perineal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1981;24:639-643.
87. Church JM, Weakley FL, Fazio VW, Sebek BA, Achkar E, Carwell M. The relationship between fistulas in Crohn's disease and associated carcinoma. Report of four cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1985;28:361-366.
88. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Mucinous adenocarcinoma arising in rectovaginal fistulas associated with Crohn's disease. *Gynecol Oncol* 2004;93:266-268.
89. Birkenmeier G, Goullon JE, Niedobitek F. Mucinous adenocarcinomas of the large intestine in Crohn disease. *Chirurg* 1997;68:51-56.
90. Gilbert JM, Mann CV, Scholefield J, Domizio P. The aetiology and surgery of carcinoma of the anus, rectum and sigmoid colon in Crohn's disease. Negative correlation with human papillomavirus type 16 (HPV 16). *Eur J Surg Oncol* 1991;17:507-513.
91. Smith R, Hicks D, Tomljanovich PI, Lele SB, Rajput A, Dunn KB. Adenocarcinoma arising from chronic perianal Crohn's disease: case report and review of the literature. *Am Surg* 2008;74:59-61.
92. Gaertner WB, Hagerman GF, Finne CO, Alavi K, Jessurun J, Rothenberger DA, *et al.* Fistula-associated anal adenocarcinoma: good results with aggressive therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1061-1067.
93. Nelson RL, Prasad ML, Abcarian H. Anal carcinoma presenting as a perirectal abscess or fistula. *Arch Surg*. 1985;120(5):632-635.
94. Sandborn W *et al.* Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000545
95. Sandborn WJ *et al.* Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;125:380-388
96. Sands BE *et al.* Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease: *N Engl J Med* 2004;350:876-885

97. Andersson P, Olaison G, Bodemar G, Nyström P-O, Sjö Dahl R. Surgery for Crohn colitis over a twenty-eight-year period: Fewer stomas and the replacement of total colectomy by segmental resection. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:68–73.
98. Ilesalnieks I, Glaß H, Kilger A, Ott C, Klebl F, Agha A, Schlitt HJ, Strauch U. Perianale Crohn-Fisteln. Ergebnisse der Behandlung in einer interdisziplinären Sprechstunde. *Der Chirurg* 2009;Vol:80(6):p.549-558
99. Sengul N, Wexner SD, Woodhouse S, et al. Effects of radiotherapy on different histopathological types of rectal carcinoma. *Colorectal Dis.* 2006;8:283–288.
100. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results — EORTC 22921. *J Clin Oncol.* 2005;23:5620–5627.
101. Grillo-Ruggieri F, Mantello G, Berardi R, et al. Mucinous rectal adenocarcinoma can be associated to tumor downstaging after preoperative chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1594–1603.
102. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, et al. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study. *J Surg Oncol.* 2000;73:70–74.
103. Secco GB, Fardelli R, Campora E, et al. Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology.*1994;51:30–34.
104. Nozoe T, Anai H, Nasu S, et al. Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum. *J Surg Oncol.* 2000;75:103–107.
105. Symonds DA, Vickery AL. Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer.* 1976;37:1891–1900.
106. Chen JS, Hsieh PS, Hung SY, et al. Clinical significance of signet ring cell rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2004;19:102–107.
107. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, Johnson DRE, Mac-Lean AR, Buie WD. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. *Dis Colon Rectum* 2003;46:577-583
108. Thornton M, Solomon MJ. Long-term indwelling seton for complex anal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005;48:459-463
109. Ritchie RD, Sackier JM, Hodde JP. Incontinence rates after cutting seton treatment for anal fistula. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2009; Vol: 11 (6):564-571
110. Freeman HJ. Colorectal cancer complicating Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2001;14:231-236
111. Ciricione E, Gorfine SR, Bauer JJ. Is Hartmann's procedure safe in Crohn's disease? Report of three cases. *Dis Colon Rectum* 2000;43:544-547
112. Ilesalnieks I, Kilger A, Glaß H, Obermeier F, Agha A, Schlitt HJ. Perforating Crohn's ileitis: delay of surgery is associated with inferior postoperative outcome. *Inflamm Bowel Dis* 2010;Vol:16(12):p.2125-2130

8. Anlage

Fragebogen „Operative Behandlung des M. Crohn“

1. **Name:**
2. **Vorname:**
3. **Geburtsdatum:**
4. **Geschlecht:** M W
5. **Telefon:**
6. **Hausarzt:**
Anschrift und Telefon:

7. **Datum der Erstersymptomatik:**

8. **Datum der Erstdiagnose:**

9. **Erstmanifestation:**

- Dünndarm
- ileokolisch
- Colon
- perianal
- sonstiges:

10. **Raucherstatus?**

Nichtraucher (0) Ex-Raucher (1) Raucher (2)

11. **Größe:** cm **Gewicht:** kg

12. **M. Crohn oder Colitis ulcerosa in der Verwandtschaft:**

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

13. **Bereits vor unserer Behandlung an M. Crohn operiert, Anzahl:**

Datum der Erstoperation:

14. **Art und Anzahl der Crohn-Operationen vor aktueller Behandlung:**

Anzahl der Dünndarmresektionen:

Anzahl der Resektionen ileokolisch:

Anzahl der Dickdarmresektionen:

Anzahl der Operationen an perianalen Fisteln/Abszesse:

Anzahl der Operationen an rektovaginalen Fisteln:

Anzahl der Stomaanlagen

Appendektomie: ja (1) nein (0)

Anzahl anderer Operationen:

Art anderer Operationen (Text)

15. Extraintestinale Crohn-Manifestationen bis zum jetzigen Zeitpunkt?

ja (1) nein (0)

Wenn ja, welche: Augen:

ja (1) nein (0)

Gelenke (außer Arthralgien): ja (1) nein (0)

Haut: ja (1) nein (0)

Gallenwege: ja (1) nein (0)

Andere: ja (1) nein (0)

Freitext:

16. Steroideinnahme zum jetzigen Zeitpunkt?

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

17. Infliximabeinnahme zum jetzigen Zeitpunkt?

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

18. Cyclosporin A (Sandimmun) oder FK506 (Tacrolimus, Prograf) zum jetzigen Zeitpunkt?

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

19. Azathioprineinnahme zum jetzigen Zeitpunkt?

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

20. 6-Mercaptopurin zum jetzigen Zeitpunkt?

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

21. Methotrexat (MTX) zum jetzigen Zeitpunkt?

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

22. Antibiotikaeinnahme zum jetzigen Zeitpunkt?

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

23. Aktuell liegendes Stoma?

nein (0) Ileostoma (1) Colostoma (2)

24. Wesentliche Nebenerkrankungen?

keine

Diabetes

Art. Hypertonus

KHK

Malignome

wenn ja, welche:

andere wesentliche:

wenn ja, welche:

Stomastenose: ja (1) nein (0)
Stomaprolaps: ja (1) nein (0)
Parastomale Hernie: ja (1) nein (0)
Parastomale Fistel oder Abszess: ja (1) nein (0)

Andere Diagnose: ja (1) nein (0)

Wenn ja, Text:

28. Andere gleichzeitige Crohn-Diagnosen, die nicht die OP-Indikation darstellen

ja (1) nein (0)

Wenn ja, welche:

29. Datum der Operation:

30. (Haupt-)Operateur:

31. Kombinationseingriff an verschiedenen Lokalisationen (außer protektives Stoma)?

ja (1) nein (0)

32. Anzahl der Dünndarmresektionen: Resektatlänge: cm

33. Resektion ileokolisch?

ja (1) nein (0) Resektatlänge: cm

34. Resektion im rechten Kolon?

ja (1) nein (0) Resektatlänge: cm

35. Resektion im Transversum?

ja (1) nein (0) Resektatlänge: cm

36. Resektion im linken Kolon?

ja (1) nein (0) Resektatlänge: cm

37. Rektumresektion?

ja (1) nein (0) Resektatlänge: cm

38. Anastomosenart 1 (von proximal nach distal):

End-zu-End (1) End-zu-Seit (2) Seit-zu-Seit (3)

39. Anastomosenart 2 (von proximal nach distal):

End-zu-End (1) End-zu-Seit (2) Seit-zu-Seit (3)

40. Anastomosenart 3 (von proximal nach distal):

End-zu-End (1) End-zu-Seit (2) Seit-zu-Seit (3)

41. Appendektomie?

ja (1) nein (0)

42. Rektumexstirpation?

ja (1) nein (0)

43. Strikturoplastik Dünndarm, Anzahl:

44. Strikturoplastik Dickdarm, Anzahl:

45. Spaltung eines periproktitischen Abszesses, Anzahl:

46. Spaltung einer perianalen Fistel, Anzahl:
47. Exzision einer „blinden Fistel“ oder Exzision lediglich einer äußeren Fistelöffnung, Anzahl:
48. Lappenplastik (z.B. Mucosaflap) einer perianalen Fistel, Anzahl:
49. Fadeneinlage in eine perianale Fistel, Anzahl:
50. Gracilisplastik:
 ja (1) nein (0)
 Wenn ja, dynamisiert? ja (1) nein (0)
51. Fissurexzision, Anzahl:
52. Dehnung einer Analstenose:
53. Dehnung einer Rektumstenose:
54. Ileostomaanlage:
 ja (1) nein (0)
55. Ileostomarückverlagerung:
 ja (1) nein (0)
56. Kolostomaanlage:
 ja (1) nein (0)
57. Kolostomarückverlagerung (z.B. Hartmannwiederanschluss):
 ja (1) nein (0)
58. Andere Operation:
 ja (1) nein (0)
 Wenn ja, welche:

Postoperativer Verlauf

59. Postoperativer stationärer Aufenthalt, Tage:
60. Aufenthalt auf Intensiv, Tage:
61. Komplikationen stationär oder unmittelbar danach?
 ja (1) nein (0)

Wenn ja, welche:

- | | | |
|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Wundheilungsstörungen: | <input type="checkbox"/> ja (1) | <input type="checkbox"/> nein (0) |
| Anastomoseninsuffizienz: | <input type="checkbox"/> ja (1) | <input type="checkbox"/> nein (0) |
| Ileus: | <input type="checkbox"/> ja (1) | <input type="checkbox"/> nein (0) |
| Abszess: | <input type="checkbox"/> ja (1) | <input type="checkbox"/> nein (0) |
| Nachblutung: | <input type="checkbox"/> ja (1) | <input type="checkbox"/> nein (0) |
| Stomakomplikationen: | <input type="checkbox"/> ja (1) | <input type="checkbox"/> nein (0) |
| Dünndarmfistel: | <input type="checkbox"/> ja (1) | <input type="checkbox"/> nein (0) |
| Dickdarmfistel: | <input type="checkbox"/> ja (1) | <input type="checkbox"/> nein (0) |
| Andere: | <input type="checkbox"/> ja (1) | <input type="checkbox"/> nein (0) |
| Andere Text: | | |

62. Schweregrad der schwersten Komplikation:

63. Stomaanlage als Komplikationsbehandlung?

ja (1) nein (0)

64. Tod postoperativ?

ja (1) nein (0)

Wenn ja, Todesdatum:

Follow-Up

65. Rezidiv des Befundes, für den die Operation durchgeführt wurde?

ja (1) nein (0)

Wenn ja, Rezidivdatum:

66. Follow-Up Datum:

67. Tod:

ja (1) nein (0)

Wenn ja, Todesdatum:

Todesursache:

M. Crohn (1)

Operationskomplikation (2)

Crohn-Karzinom (3)

Wenn ja, Lokalisation:

Anderes Malignom (4)

Wenn ja, Lokalisation:

Andere Ursache (5):

Wenn ja, welche:

68. Aktuell Stomaträger:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

69. Aktuell Perianale Fistel:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

70. Aktuell Inkontinenz:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

71. Aktuell Analstenose:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

72. Aktuell Rektumstenose:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

73. Aktuell rektovaginale Fistel:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

74. Aktuell Stenose Dünndarm:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

75. Aktuell Stenose terminaler Dünndarm:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

76. Aktuell Stenose Dickdarm:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

77. Aktuell enterokutane Fistel:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

78. Aktuell kolokutane Fistel:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

79. Aktuell enteroenterale Fistel:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

80. Aktuell enterovaginale Fistel:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

81. Aktuell enterovesikale Fistel:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

82. Aktuell andere Crohn-Manifestationen:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

Wenn ja, welche:

83. Neu aufgetretene extraintestinale Crohn-Manifestationen:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

Wenn ja, Lokalisation:

84. Aktuell Crohn-Karzinom:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

Wenn ja, Lokalisation:

Durchgeführte Therapie:

85. Aktuell andere Malignität:

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

Wenn ja, Lokalisation:

Durchgeführte Therapie:

86. Seit letzter Operation bei uns, noch Operationen wegen M. Crohn?

ja (1) nein (0) unbekannt (9)

Wenn ja, welche und Anzahl:

Anzahl der Dünndarmresektionen:

Anzahl der Resektionen ileokolisch:

Anzahl der Dickdarmresektionen:

Anzahl der Operationen an perianalen Fisteln/Abszesse:

Anzahl der Operationen an rektovaginalen Fisteln:

Anzahl der Stomaanlagen

Anzahl der Stomarückverlagerungen:

Anzahl anderer Operationen:

Art anderer Operationen (Text):

9. Danksagung

Vielen Dank an Herrn Professor Dr. Pompiliu Piso, für die Chance diese Arbeit in der chirurgischen Abteilung der Universität Regensburg erstellen zu dürfen.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei Dr. Igors Iesalnieks bedanken für seine intensive fachliche Betreuung und seine Geduld.

Vielen Dank auch an meine Doktoranden-Kollegin Alexandra Kilger, zusammen haben wir es geschafft die Daten für eine so umfangreiche Datenbank zu sammeln.

Ebenso möchte ich mich bei Fr. Bauer bedanken, die mich bei den Telefoninterviews unterstützte.

Zudem Danke ich meiner Mutter, meinem Ehemann Peter Glaß, sowie meinen Brüdern, ohne deren Unterstützung und Zuspruch mein Medizinstudium und damit auch diese Arbeit niemals möglich gewesen wären.

10. Lebenslauf

Name: Heidi Glaß geb. Kramhöller
Familienstand: verheiratet mit Peter Glaß
Geboren am: 04. Juni 1975 in Plattling
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: römisch-katholisch

Schulbildung:

1981 - 1990 Grund- und Hauptschule in Ruhmannsfelden
1990 - 1993 Berufsschule in Deggendorf
1993 - 1996 Berufsoberschule in Deggendorf
1996 - 1997 Fremdsprachenschule in Regensburg

Schulabschluß: Allgemeine Hochschulreife

Berufsbildung:

1990 - 1993 Ausbildung zur Bürokauffrau bei der Firma Semperit
Gummiwerk GmbH, Deggendorf

1998 - 2004 Studium der Humanmedizin, Universität Regensburg

2004 - 2005 Praktisches Jahr mit den Fächern Innere Medizin,
Chirurgie und Anästhesie am Universitätsklinikum
Regensburg

12.10.2005 3. Staatsexamen der Humanmedizin

Praktika:

1 Monat: Famulatur Anästhesie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder,
Regensburg

1 Monat: Famulatur Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Bihler, Regensburg

2 Wochen: Famulatur Dermatologische Praxis Dr. Stoll, Regensburg

2 Wochen: Famulatur Innere Medizin, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg

2 Wochen: Famulatur Gynäkologie, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg

2 Wochen: Famulatur Psychiatrie, Bezirksklinikum Regensburg

Promotion:

Seit 2005 „Perianale Fisteln bei Patienten mit Morbus Crohn –
Krankheitsverlauf, Therapie, Langzeitprognose“
Klinik und Poliklinik für Chirurgie an der Universität Regensburg,
Prof. Dr. med. Piso

Berufliche Tätigkeit:

01.01.2006 – Assistenzärztin im Klinikum Fichtelgebirge gGmbH, Marktredwitz
31.12.2006 in der Abteilung für Innere Medizin unter der Leitung von
Chefarzt PD Dr. med. Müller

01.01.2007 - Assistenzärztin im Krankenhaus St. Barbara, Schwandorf in
31.12.2007 der Abteilung Kardiologie unter der Leitung von Chefarzt
Dr. med. Ulrych

01.01.2008 - Assistenzärztin bei Dr. med. Pritsch Facharzt für Kinder- und
31.12.2008 Jugendmedizin, Bad Kötzing

Seit 01.01.2009 Assistenzärztin in der Gemeinschaftspraxis
Dres. Hofmann/Meinhart, Hausärztliche Fachpraxis für
Allgemeinmedizin, Burglengenfeld

Zusatzqualifikationen:

2000 – 2002 Semesterbegleitend Grundausbildung der Ergänzungsaus-
bildung in EDV der Universität Regensburg

2003 – 2004 Semesterbegleitender Kurs „Propädeutik der Akupunktur“
2006 Lehrgang für Feuerwehrarzt, Staatl. Feuerweherschule
Regensburg

2007 Kompaktkurs „Notfallmedizin“, Bayerische Landesärztekammer

2007 Erwerb der Fachkunde im Strahlenschutz (Notfalldiagnostik)

2008 Erwerb des Fachkundenachweises „Rettungsdienst“