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


Die Inzidenz des Morbus Crohn liegt in Deutschland bei 5,2 pro 100.000 Einwohner, die Prävalenz bei etwa 1/500 bis 1/8001,2. 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\textsuperscript{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 Crohn\textsuperscript{5}.

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.


1.3 Anatomie/pathologische Anatomie

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.


Besonders häufig sind jedoch Fistelbildungen im perianalen Bereich. Diese kommen nach Angaben in der Literatur mit einer Inzidenz zwischen 17 % bis 43 % vor\textsuperscript{11-22}, wobei Patienten mit einem auf das Kolon begrenzten Morbus Crohn eine höhere Inzidenz für perianale Fisteln aufweisen\textsuperscript{13,21} und die Rate der perianalen Fisteln auf fast 100% bei Patienten mit einem rektalen Crohn Befall steigt\textsuperscript{21}.

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

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)

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 werden.

1.4.1 Konservative Behandlung

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\textsuperscript{26,27}.

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

1.4.2 Operative Behandlung

Die Operationsindikationen bei Morbus Crohn wurden in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erarbeitet\textsuperscript{25}: 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, intraabdominelle 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 werden\textsuperscript{112}.
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\textsuperscript{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 putrider 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: Fistelsspaltung, 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.

1.5 Komplikationen

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.


Man kann also sagen, dass drei verschiedene Typen von Karzinomen häufiger bei Patienten mit Morbus Crohn auftreten als im Rest der Bevölkerung: Dünndarmkarzinome, kolorektale Karzinome³⁸,⁶² und Karzinome die aus perianalen Fisteln entstehen⁴⁷,⁶³,⁶⁴.


Einige Studien schildern nur Einzelfallberichte⁷⁵,⁷⁶,⁷⁷ oder aber es handelt sich um Studien mit nur geringer Patientenzahl³⁷,⁴⁷,⁶³,⁷⁸, zudem wird oft keine Unterscheidung zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinom getroffen und über beide gemeinsam berichtet⁴⁷,⁶³,⁷⁹, was die sorgfältige Beschreibung der jeweiligen Entität erschwert. Die Diagnose des perianalen fistelassozierten 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 ist. Oft sei die Diagnose auch eine Zufallsdiagnose bei langjährig bestehendem perianal fistulierendem Morbus Crohn. Das Ziel unserer Arbeit war es, die perianalen fistelassozierten Adenokarzinome als eigenständige Entität zu charakterisieren und, wenn möglich, die Prognose und Risikofaktoren zu definieren.

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


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 Fisteln.

Die einfachen Fisteln sind: (Abbildung 2)
- tiefe intersphinktäre (a, b)
- tiefe transsphinktäre (h)

Die komplexen Fisteln sind:
- hohe intersphinktäre (e)
- hohe transsphinktäre (i)
- suprasphinktäre (n, o)
- extrasphinktäre (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)


3.4 Systematisches Review

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


### 3.5 Statistische Analyse


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)**
Beim Vorgehen 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**
Beim Vorgehen 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 transsphinktär, so dass eine Spaltung oder Exzision aufgrund der Gefahr der Inkontinenz bei intraoperativer Verletzung des

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.

- **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

- 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”)
Die äußere Öffnung der Fistel wird unter Schonung des Schließmuskels exzidiert und heilt sekundär. (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 Grazilisplastik 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)
4. Ergebnisse


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 Grazilisplastik 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 Grazilisplastik: 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.


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 kolo- rektales 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

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.


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)

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

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

Hohe transsphinktäre 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 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).


**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\(^\text{37,47,63,64,75-93}\). Die Studienergebnisse dieser Artikel wurden mit den Daten unserer sechs Patienten kombiniert und in eine Datenbank eingegeben. Die Gesamtzahl der Patienten...

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 nachgewiesenem Adenokarzinom vor, auch wenn explizit ein muzinöses Adenokarzinom nur bei 42 Patienten erwähnt wurde.


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 1 Jahr, 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

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 Patienten\textsuperscript{11-22}.

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 weiterentwickelt\textsuperscript{40-44}.

Wie bereits erwähnt, hat sich für die Einteilung der perianalen Fisteln die Klassifikation nach Parks et al. durchgesetzt\textsuperscript{33}. 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 erfolgversprechende Operationsmethode wählen.

Leider können die genauen Fistelverläufe in einer retrospektiven Studie nicht mit letzter Sicherheit festgestellt werden. Dennoch sind wohl ¾ 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


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 Rezidiven\(^5^2\). 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 auftrat\(^5^3\) (Tabelle 2):

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Anzahl der Patienten</th>
<th>Fistelspaltungen</th>
<th>Rezidive absolut</th>
<th>Rezidive in %</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Eigenes Patientengut 2005</td>
<td>92</td>
<td>29</td>
<td>13</td>
<td>45</td>
</tr>
<tr>
<td>Scott et al. 1996(^5^2)</td>
<td>59</td>
<td>27</td>
<td>5</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>Williams et al. 1991(^5^3)</td>
<td>55</td>
<td>41</td>
<td>3</td>
<td>7</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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“ definiert\(^5^2\).

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):

<table>
<thead>
<tr>
<th>Operationsmethode</th>
<th>Anzahl OPs</th>
<th>Rezidiv</th>
<th>Follow up</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>abdominoperineale Rektumexstirpation (APR)</td>
<td>3</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Direktverschluß</td>
<td>5</td>
<td>5 (= 100 %)</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Mucosaflap</td>
<td>20</td>
<td>17 (= 94 %)</td>
<td>für 2 Pat. keine Information</td>
</tr>
<tr>
<td>Grazilisplastik</td>
<td>6</td>
<td>2 (= 34 %)</td>
<td>für 1 Pat. keine Information, 1 Pat. noch mit Stoma</td>
</tr>
<tr>
<td>Levatorplastik</td>
<td>5 (1 x mit Mucosaflap)</td>
<td>4 (= 80 %)</td>
<td>1 Pat. noch mit Stoma</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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) lag. In anderen Untersuchungen lag die Rezidivrate nach Mucosaflap-Operationen bei 50 – 60 %. 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

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 abheilten. Erneute Fadendrainage oder gar ein Fistelverschluss kann im Einzelfall im Intervall diskutiert werden.


Andere Autoren empfehlen die Anlage eines protektiven Stomas vor einer lokalen Operation wie z.B. den Verschluss perianaler Fisteln mittels Mucosaflap. 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 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
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\textsuperscript{110,111}. Bei Patienten mit zwar ausgeprägten akuten Symptomen (ausgedehnte schmerzhafte 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

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


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 Stomas. Auch die weiteren ermittelten Risikofaktoren (komplexe perianale Fisteln,

- subkutane Fisteln: einfache Spaltung (Fistulotomie), keine medikamentöse Therapie
- tiefe intersphinktäre Fisteln: einfache Spaltung (Fistulotomie), keine medikamentöse Therapie
- hohe intersphinktäre Fisteln: einfache Spaltung (Fistulotomie), Beginn der immunmodulatorischen Behandlung mit Azathioprin (1,5-2 mg/kg)
- tiefe transsphinktäre Fisteln: einfache Spaltung (Fistulotomie), keine medikamentöse Therapie
- hohe transsphinktäre 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 wurden.
Perianales fistelassoziertes Adenokarzinom (PFA)


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
6. Zusammenfassung


Obwohl die absoluten Zahlen nicht hoch sind, konnten wir doch demonstrieren, dass ein perianales fistelassoziertes 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


39. Willis S., Rau M., Schumpelick V. Chirurgische Therapie hoher anorectaler und
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
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
44. Schwandner O, Stadler F, Dietl O et al. (2008) Initial experience on efficacy in
closure of cryptoglandular and Crohn’s transsphtincteric 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
various grades of atypia in association with Crohn’s disease: a case report and
47. Ky A, Sohn N, Weinstein MA, Korelitz BI. Carcinoma arising in anorectal
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
51. Ying LT, Hurlbut DJ, Depew WT et al. (1998) Primary adenocarcinoma in an
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
AM, Nogueras JJ. Endorectal advancement flaps. Are there predictors of
failure? Dis Colon Rectum 2002; 45:1616-1621
Chirurg 1991; 62:306-313
58. Buchmann P. Anale und perianale Eingriffe bei Colitis ulcerosa und Morbus


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 Erstsymptomatik:
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:  ..................
### Operation

25. Aktuelle Nummer der Operation: ……

26. Dringlichkeit:  □ akut (1) □ elektiv (2)

27. Diagnose für die Operation:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Intestinale Indikation:</th>
<th>□ nicht stenosierend/nicht perforierend (1)</th>
<th>□ stenosierend (2)</th>
<th>□ penetrierend (3)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Stenose Dünndarm:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Stenose terminaler Dünndarm:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Stenose Kolon:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Fistel enterokutan:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Fistel kolokutan:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Fistel enterovesikal:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Fistel kolovesikal:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Fistel enterovaginal:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Fistel kolovaginal:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Fistel enteroenteral:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Intraabdomineller Abszess:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Retroperitonealer Abszess:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bauchdeckenabszess:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Dünndarmfistel zum Abszess:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Dickdarmfistel zum Abszess:</td>
<td>□ ja (1)</td>
<td>□ nein (0)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

| Perianale Fistel:      | □ ja (1)                                  | □ nein (0)        |

| □ Intersphinktär (1)   | □ Transspinktär (2)                  |
| □ Subanodermal (3)     | □ anders(4)                               | □ unbekannt (9) |

| Periproktitischer Abszess: | □ ja (1)                                  | □ nein (0)        |
| Analstenose:              | □ ja (1)                                  | □ nein (0)        |
| Rektumstenose:            | □ ja (1)                                  | □ nein (0)        |
| Rektovaginale Fistel:     | □ ja (1)                                  | □ nein (0)        |
| Analfissur:               | □ ja (1)                                  | □ nein (0)        |

| Kolonkarzinom rechts:    | □ ja (1)                                  | □ nein (0)        |
| Kolonkarzinom links:     | □ ja (1)                                  | □ nein (0)        |
| Transversumkarzinom:     | □ ja (1)                                  | □ nein (0)        |
| Rektumkarzinom:          | □ ja (1)                                  | □ nein (0)        |
| Analkarzinom (Platten-):  | □ ja (1)                                  | □ nein (0)        |
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: □ ja (1) □ nein (0)
   Anastomoseninsuffizienz: □ ja (1) □ nein (0)
   Ileus: □ ja (1) □ nein (0)
   Abszess: □ ja (1) □ nein (0)
   Nachblutung: □ ja (1) □ nein (0)
   Stomakomplikationen: □ ja (1) □ nein (0)
   Dünn darmfistel: □ ja (1) □ nein (0)
   Dick darmfistel: □ ja (1) □ nein (0)
   Andere: □ ja (1) □ 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 entrovaginale 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. Igos 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 unterstütze.

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

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:**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Datum</th>
<th>Tätigkeit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>01.01.2006 –</td>
<td>Assistenzärztin im Klinikum Fichtelgebirge gGmbH, Marktredwitz</td>
</tr>
<tr>
<td>31.12.2006</td>
<td>in der Abteilung für Innere Medizin unter der Leitung von Chefarzt PD Dr. med. Müller</td>
</tr>
<tr>
<td>01.01.2007 -</td>
<td>Assistenzärztin im Krankenhaus St. Barbara, Schwandorf in</td>
</tr>
<tr>
<td>31.12.2007</td>
<td>der Abteilung Kardiologie unter der Leitung von Chefarzt Dr. med. Ulrych</td>
</tr>
<tr>
<td>01.01.2008 -</td>
<td>Assistenzärztin bei Dr. med. Pritsch Facharzt für Kinder- und</td>
</tr>
<tr>
<td>31.12.2008</td>
<td>Jugendmedizin, Bad Kötzting</td>
</tr>
<tr>
<td>Seit 01.01.2009</td>
<td>Assistenzärztin in der Gemeinschaftspraxis</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Dres. Hofmann/Meinhart, Hausärztliche Fachpraxis für</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Allgemeinmedizin, Burglengenfeld</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Zusatzqualifikationen:**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Jahr</th>
<th>Qualifikation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>2000 – 2002</td>
<td>Semesterbegleitend Grundausbildung der Ergänzungsausbildung in EDV der Universität Regensburg</td>
</tr>
<tr>
<td>2003 – 2004</td>
<td>Semesterbegleitender Kurs „Propädeutik der Akupunktur“</td>
</tr>
<tr>
<td>2006</td>
<td>Lehrgang für Feuerwehrarzt, Staatl. Feuerwehrschule Regensburg</td>
</tr>
<tr>
<td>2007</td>
<td>Kompaktkurs „Notfallmedizin“, Bayerische Landesärztekammer</td>
</tr>
<tr>
<td>2007</td>
<td>Erwerb der Fachkunde im Strahlenschutz (Notfalldiagnostik)</td>
</tr>
<tr>
<td>2008</td>
<td>Erwerb des Fachkundenachweises „Rettungsdienst“</td>
</tr>
</tbody>
</table>