

Aus der Medizinischen Klinik I  
der Universität zu Lübeck  
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. T. Wagner

**Dopplersonographische Analyse des mesenterialen Blutflusses  
bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen  
zur Einschätzung der Prognose unter immunsuppressiver  
Therapie**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von:  
Ute Marie Katharine Klarmann  
aus Hamburg

Lübeck 2007

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Diether Ludwig

2. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Hodjat Shekarriz Foumani

Tag der mündlichen Prüfung:

03.08.2007

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

03.08.2007

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach  
- Dekan der Medizinischen Fakultät-

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	9
1.2 Immunsuppressive Therapie	12
1.3 Dopplersonographische Analyse der Mesenterialgefäße	15
1.3.1 Grundlagen	15
1.3.2 Anwendung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	17
1.4 Einschätzung des Rezidivrisikos bei chronisch entzündlichen Darm- erkrankungen	19
<b>2. Fragestellung</b>	<b>21</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>22</b>
3.1 Patienten	22
3.1.1 Auswahlkriterien	22
3.1.2 Charakteristika der Patienten mit Morbus Crohn	23
3.1.3 Charakteristika der Patienten mit Colitis ulcerosa	23
3.2 Medikation	23
3.2.1 Immunsuppressive Therapie	23
3.2.2 Steroide	24
3.2.3 Weitere Medikamente	24
3.3 Untersuchungsablauf	25
3.4 Messungen	25
3.5 Verlaufsbeurteilung	26
3.6 Statistik	26
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>27</b>
4.1 Morbus Crohn	27
4.1.1 Patienten	27
4.1.2 Messergebnisse	27
4.1.2.1 Arteria mesenterica superior	27
4.1.2.2 Arteria mesenterica inferior	28
4.1.3 Krankheitsaktivität	28



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Crohn's Disease Activity Index	59
Tabelle 2:	Truelove-Index	59
Tabelle 3:	Charakteristika der Studienpatienten	60
Tabelle 4:	Medikation der Patienten mit Morbus Crohn	61
Tabelle 5:	Medikation der Patienten mit Colitis ulcerosa	61
Tabelle 6:	Flussparameter und Entzündungsaktivität bei Patienten mit Morbus Crohn	62
Tabelle 7:	Messparameter der A. mesenterica superior bei Patienten mit Morbus Crohn unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs über 12 Monate	62
Tabelle 8:	Messparameter der A. mesenterica superior bei Patienten mit Morbus Crohn in Abhängigkeit richtiger oder falscher Remissionsvorhersage über 12 Monate	62
Tabelle 9:	Messparameter der A. mesenterica superior bei Patienten mit Morbus Crohn in Abhängigkeit richtiger oder falscher Rezidivvorhersage über 12 Monate	63
Tabelle 10:	Messparameter der A. mesenterica inferior bei Patienten mit Morbus Crohn unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs über 12 Monate	63
Tabelle 11:	Zusammenhang zwischen Pulsatilitätsindex (AMS basal) und Aktivitätsparametern bei Patienten mit Morbus Crohn in Abhängigkeit richtiger oder falscher Prognose des therapeutischen Ansprechens	63
Tabelle 12:	Flussparameter und Entzündungsaktivität bei Patienten mit Colitis ulcerosa	64
Tabelle 13:	Messparameter der A. mesenterica superior bei Patienten mit Colitis ulcerosa unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs über 12 Monate	64
Tabelle 14:	Messparameter der A. mesenterica superior bei Patienten mit Colitis ulcerosa in Abhängigkeit richtiger oder falscher Remissionsvorhersage über 12 Monate	64
Tabelle 15:	Messparameter der A. mesenterica superior bei Patienten mit Colitis ulcerosa in Abhängigkeit richtiger oder falscher Rezidivvorhersage über 12 Monate	65
Tabelle 16:	Messparameter der A. mesenterica inferior bei Patienten mit Colitis ulcerosa unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs über 12 Monate	65

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Pulsatilitätsindex (AMS basal) und Aktivitätsparametern bei Patienten mit Colitis ulcerosa in Abhängigkeit richtiger oder falscher Prognose des therapeutischen Ansprechens

65

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Basale Messung der A. mesenterica superior bei Morbus Crohn	66
Abbildung 2: Postprandiale Messung der A. mesenterica superior bei Morbus Crohn	66
Abbildung 3: Basale Messung der A. mesenterica inferior bei Morbus Crohn	67
Abbildung 4: Postprandiale Messung der A. mesenterica inferior bei Morbus Crohn	67
Abbildung 5: Basale Messung der A. mesenterica superior bei Colitis ulcerosa	68
Abbildung 6: Postprandiale Messung der A. mesenterica superior bei Colitis ulcerosa	68
Abbildung 7: Basale Messung der A. mesenterica inferior bei Colitis ulcerosa	69
Abbildung 8: Postprandiale Messung der A. mesenterica inferior bei Colitis ulcerosa	69

## Abkürzungsverzeichnis

A.	=	Arteria
Aa.	=	Arteriae
Abb.	=	Abbildung
AMI	=	Arteria mesenterica inferior
AMS	=	Arteria mesenterica superior
b	=	basal
CDAI	=	Crohn's Disease Activity Index
CED	=	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CRP	=	C-reaktives Protein
CU	=	Colitis ulcerosa
DNA	=	Desoxyribonukleinsäure
IFN	=	Interferon
IL	=	Interleukin
IL-1ra	=	Interleukin-1-Rezeptorantagonist
MC	=	Morbus Crohn
MW	=	Mittelwert
NPV	=	Negativ prädiktiver Wert
n	=	Anzahl
PI	=	Pulsatilitätsindex
pp	=	postprandial
PPV	=	Positiv prädiktiver Wert
RI	=	Widerstandsindex
RNA	=	Ribonukleinsäure
SD	=	Standardabweichung
Tab.	=	Tabelle
TGF	=	Tumor-Growth-Faktor
TL	=	Truelove-Index
TNF	=	Tumor-Nekrose-Faktor
$V_{\max}$	=	maximale systolische Flussgeschwindigkeit
$V_{\text{mean}}$	=	mittlere Flussgeschwindigkeit
$V_{\min}$	=	minimale diastolische Flussgeschwindigkeit
vs.	=	versus



# 1. Einleitung

## 1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Unter dem Begriff chronisch entzündliche Darmerkrankungen werden die Krankheitsbilder Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zusammengefasst. Beide Erkrankungen verursachen entzündliche Vorgänge im Gastrointestinaltrakt, die chronisch rezidivierend und mit schubweisem Verlauf auftreten. Obwohl sich beide Krankheiten im histologischen und endoskopisch makroskopischen Erscheinungsbild stark unterscheiden, ist bei Erstdiagnose in ca. 10-20% der Fälle eine genaue Zuordnung zu einer der beiden Erkrankungen nicht möglich (Stange et al., 1999; Joossens et al., 2002; Ochsenkühn et al. 2003). Dieser Sachverhalt bedingt die Frage, ob es sich um unterschiedliche Manifestationen der gleichen Erkrankung oder um zwei verschiedene Krankheiten handelt.

Ätiologie und Pathogenese dieser Krankheiten sind noch weitestgehend ungeklärt. Die Forschung beschäftigt sich zurzeit intensiv mit der Aufklärung der Entstehungsmechanismen, unter anderem mit dem Ziel, neue Therapieansätze zu finden oder gar einen Ausbruch der Krankheit bei disponierten Personen zu verhindern. Sehr wahrscheinlich sind verschiedene Mechanismen, die erst im Zusammenspiel zum Ausbruch von Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa führen.

Die genetische Disposition spielt dabei eine Rolle. In den Familien Betroffener kommt es bei Verwandten 1. Grades zu einem zehnfach erhöhten Erkrankungsrisiko und auch bei Verwandten 2. Grades zu einem gehäuften Auftreten der Erkrankung (Orholm et al., 1991). In Zwillingsstudien wurde eine erhöhte Konkordanz zwischen den Zwillingspartnern festgestellt, die bei eineiigen Zwillingen mit Morbus Crohn bei 58,3%<sup>1</sup> (25%)<sup>2</sup> und bei Colitis ulcerosa bei 6,3%<sup>1</sup> (18,8%)<sup>2</sup> lag (<sup>1</sup>Tysk et al., 1988; <sup>2</sup>Thompson et al., 1996). Der Erbgang folgt somit nicht den Mendelschen Regeln.

Es wird angenommen, dass die Defekte auf mehreren Genen (polygen) verteilt sind und dass erst das Zusammentreffen mehrerer Gendefekte zur Krankheitsveranlagung führen kann (Satsangi et al., 1996; Stange et al. 1999, Ochsenkühn et al., 2003). Es wurden mittlerweile auf den Chromosomen 1, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 16, 22 und auf dem X-Chromosom Genloci identifiziert, die zur Prädisposition beitragen können. Einige dieser Genloci wurden nur bei Morbus Crohn oder nur bei Colitis ulcerosa als anfällig identifiziert, andere wiederum konnten mit beiden Erkrankungen in Verbindung gesetzt werden (Satsangi et al., 1996; Hampe et al. 1999). Einzig relevantes Gen bei Morbus Crohn ist derzeit das NOD-2-

Gen auf Chromosom 16. Es wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen dessen Genotyp und dem Erscheinungsbild der Erkrankung gefunden (Hampe et al., 2002).

In den letzten Jahren sind Inzidenz und Prävalenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen besonders in den westlichen Industrienationen um ca. 33% angestiegen (Montgomery et al., 1998). Die Inzidenz für Morbus Crohn in Europa liegt bei ca. 5,2 pro 100.000, für Colitis ulcerosa bei ca. 10,4 pro 100.000 (Shivananda S et al., 1996). Dem Einfluss von Umweltfaktoren, wie z.B. Rauchen, Medikamenteneinnahme, Ernährung, häusliche Hygiene usw., wird daher eine große Bedeutung zugeschrieben, wobei das Augenmerk vor allem auf die Interaktion mit genetischen Risikokomponenten gerichtet ist (Koutroubakis et al., 1996; Sartor, 1997<sup>1</sup>; Stange et al. 1999; Duerr, 2002).

Die eigentlich krankheitsauslösende Ursache wurde jedoch noch nicht entdeckt. Es werden zurzeit hauptsächlich mehrere Hypothesen diskutiert (Sartor, 1997<sup>1</sup>). Die Theorie einer persistierenden intestinalen Infektion als Ursache (Wakefield et al., 1995) konnte nicht bestätigt werden. Favorisiert wird heute eine möglicherweise genetisch bedingte Permeabilitätsstörung der Darmmukosa gegenüber luminaler Antigene und Bakterienprodukte (Sartor, 1997<sup>2</sup>; Schmitz et al., 1999; Linskens et al. 2001) und eine gestörte Immunantwort gegen luminal Antigen (Sartor, 1997<sup>1</sup>). So wurden Fehlfunktionen der intestinalen Abwehrbarriere (Defensine) (Fellermann und Stange, 2001) und unterschiedliche Prozessierung der Antigene bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beobachtet (Büning et al., 2006).

Als gesichert gilt, dass es als Folge eines noch unbekanntes Stimulus zu einer überschießenden Reaktion des intestinalen Immunsystems mit Einstrom von neutrophilen Granulozyten und Monozyten aus dem peripheren Blut ins Gewebe und nachfolgender Aktivierung aller Entzündungszellen kommt. Diese Vorgänge führen zu einer Steigerung der Synthese von Proteasen, Sauerstoffradikalen, Stickoxiden (NO) (Levine et al., 1998; Kimura et al., 1998), Leukotrienen und Zytokinen (Reinecker et al., 1993; Fais et al., 1994; Stange et al., 1999; Akazawa et al., 2002; Brown et al., 2002). Dort, wo normalerweise ein Gleichgewicht zwischen den entzündungsfördernden Zytokinen (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ ) und den entzündungshemmenden Zytokinen (TGF $\beta$ , IL-4, IL-10) und dem Interleukin 1-Rezeptorantagonist (IL-1ra) herrscht, existiert bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ein deutlicher Überschuss entzündungsfördernder Mediatoren (Sartor, 1994; Casini-Raggi et al., 1995; MacDermott et al., 1998; Nikolaus et al., 1998; Woywodt et al., 1999). Dieses Ungleichgewicht führt zu Gewebeschäden und Gefäßverletzungen, die als Verursacher der klinischen Symptomatik gelten (Sartor,

1997<sup>1</sup>). Einige Autoren sehen dieses Missverhältniss als ursächlich für eine Chronifizierung der Erkrankung an (Fais et al., 1994; Casini-Raggi et al., 1995; Nikolaus et al., 1998; Stange et al., 1999; Akazawa et al., 2002).

Der Morbus Crohn kann den gesamten Darm betreffen: bei 1/3 der Erkrankten befällt die Erkrankung den oberen Gastrointestinaltrakt (Mundhöhle bis Ileum), 1/3 leidet an einer Ileocolitis und bei 1/3 bleibt die Entzündung auf den Dickdarm beschränkt. Dabei breitet sich die Erkrankung diskontinuierlich aus, neben entzündeten Arealen finden sich gesunde Abschnitte (skip-lesions). Bei der endoskopischen Untersuchung finden sich typischerweise aphtöse Läsionen und bei schwerem Verlauf auch ein sogenanntes Pflastersteinrelief. Im histologischen Bild zeigt sich die Entzündung in allen Abschnitten der Darmwand. Die Colitis ulcerosa beschränkt sich auf den Dickdarm. Nur in seltenen Fällen finden sich auch entzündliche Läsionen im Ileum (backwash-ileitis). Die Entzündung beginnt immer im Rektum und breitet sich von dort kontinuierlich nach proximal aus. Bei 45% der Erkrankten sind nur Rektum und Sigma betroffen, bei 15% sind die Entzündungszeichen auch im Colon descendens zu finden und bei den restlichen 40% ist das gesamte Colon befallen. Im histologischen Bild bleibt die Entzündung mit den für diese Krankheit typischen Kryptenabszessen auf Mukosa und Submukosa der Darmwand beschränkt (Stange et al., 1999; Renz-Polster, 2000).

Symptomatisch äußert sich der Morbus Crohn mit einer Abnahme des Allgemeinzustandes, diffusen oder der Lokalisation der Entzündung entsprechenden krampfartigen Bauchschmerzen, Diarrhoe und okkulten oder sichtbaren Blutungen. Die Erkrankung beginnt meist schleichend, kann aber auch durch Fisteln, Abszesse und extraintestinale Symptome manifest werden. Daraus ergeben sich die am häufigsten auftretenden Komplikationen: Ileus, Konglomerattumore, Perforationen, Malabsorption und starke gastrointestinale Blutungen. Die Colitis ulcerosa zeigt sich im akuten Schub mit 10 bis 20 blutig-schleimigen Durchfällen pro Tag, die von Abdominalschmerzen und einer Abnahme des Allgemeinzustandes begleitet werden. Bedeutsame Komplikationen bei dieser Erkrankung sind die Entwicklung eines toxischen Megacolons und das Colitis-Karzinom. Das Karzinomrisiko steigt bei Pancolitis nach 10 Jahren Krankheitsverlauf jährlich um ca. 1% (Stange et al., 1999; Renz-Polster, 2000). Akute Schübe wechseln sich mit Remissionsphasen ab, bei mehr als zwei Schüben pro Jahr spricht man von einem chronisch-aktiven Verlauf.

Die initiale klinische Diagnostik erfolgt bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mittels Endoskopie, Sonographie, radiologischen Methoden (Sellink,

MRT-Sellink) und Laboruntersuchungen (Saverymuttu et al., 1986; Cellier et al., 1994; Arber et al., 1995). Die Krankheitsaktivität kann durch Errechnung spezieller Indizes objektiviert werden. Patienten mit Morbus Crohn werden am häufigsten mit dem Crohn's Disease Activity Index (CDAI) beurteilt (Best et al., 1976; Best et al., 1979) (Tab.1). Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wird die Schwere der Erkrankung mit Hilfe des Truelove-Index (TL) eingeschätzt (Truelove et Witts, 1955) (Tab.2). Beide Indizes werden jedoch überwiegend nur in Studien eingesetzt und sind in der klinischen Routine meist entbehrlich.

## **1.2 Immunsuppressive Therapie**

Die Standardtherapie des akuten Schubs chronisch entzündlicher Darmerkrankungen beinhaltet die Gabe von 5-ASA-Präparaten und von Prednisolon, welches je nach Bedarf dosiert werden kann. Mesalazin (5-ASA) ist nur postoperativ und im milden Schub wirksam. Prednisolon hat eine sichere Wirkung im akuten Schub, ist aufgrund der Nebenwirkungen als Langzeittherapie jedoch ungeeignet. Außerdem sprechen etwa 20-30% der Patienten nicht auf diese Therapie an (Munkholm et al., 1994).

So ist bei schweren Schüben oder chronisch aktivem Verlauf eine erweiterte immunsuppressive Therapie indiziert. Bei Steroidresistenz (mehr als 2 Schübe pro Jahr unter Steroidtherapie) oder Steroidabhängigkeit (keine Dosisenkung ohne Auftreten erneuter Symptome möglich) sind Azathioprin und sein Metabolit 6-Mercaptopurin Mittel der ersten Wahl (Munkholm et al., 1994; Rutgeerts, 2001). Seltener wird mit Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat oder Cyclosporin behandelt. Bei Morbus Crohn wird bei schweren Verläufen und Fistelbildung auch der Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ -Antikörper (Infliximab) als Zusatzmedikament gegeben (Lochs et al., 1999; Rutgeerts et al., 1999; Hoffmann und Zeitz, 2003). Beim schweren steroidrefraktären Colitisschub kann durch Cyclosporin oder Tacrolimus eine ansonsten unvermeidliche Colectomie in den meisten Fällen vermieden werden (Stange et al., 1997; Fellermann et al., 1998; Herrlinger und Stange, 2000; Baumgart et al., 2006).

Azathioprin ist ein inaktives „Prodrug“ des Metaboliten 6-Mercaptopurin. Die Wirkung von 6-Mercaptopurin erfolgt über eine Hemmung der Biosynthese von Purinnukleotiden. Nach Einbau als falscher Baustein in DNA und RNA stört es zusätzlich deren Funktion, was schließlich zum Tod der Zelle führt. Die Hemmung betrifft vor allem die T-Lymphozyten und damit die zellulären Immunreaktionen (Kaefer und Resch, 2001). Die

Wirkung von Azathioprin und 6-Mercaptopurin bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurde mittlerweile in vielen Studien bestätigt. Es liegen dabei für Patienten mit Morbus Crohn (Present et al., 1980; O'Brien et al., 1991; Ewe et al., 1993; Candy et al., 1995; Pearson et al. 1995) weit mehr positive Studien vor als für Patienten mit Colitis ulcerosa (Rosenberg et al., 1975; Kirk et al., 1982; Hawthorne et al., 1992; George et al., 1996; Ludwig und Stange, 2000). In diesen Studien wurde vor allem auf Remissionsinduktion und -erhaltung geachtet (Pearson et al., 2001; Sandborn et al., 2001; Fraser et al., 2002). Da eine Wirkung dieser Immunsuppression bei den meisten Patienten erst nach ca. 3 bis 6 Monaten eintritt, ist in der Regel mit Beginn der Therapie eine gleichzeitige Gabe von Steroiden (Ewe et al., 1993; Candy et al., 1995; Ludwig und Stange, 1999) oder schneller wirksamen Immunsuppressiva wie Tacrolimus oder Cyclosporin notwendig (Stange et al., 1997). Durch Einsatz des Azathioprins kann bei einem großen Teil der behandelten Patienten die Steroiddosis stark reduziert oder das Medikament sogar gänzlich abgesetzt werden (Pearson et al., 1995). Nach erfolgreicher Remissionsinduktion wird eine Erhaltungsdosis von 2,5 mg pro kg Körpergewicht für Azathioprin und 1,5 mg pro kg Körpergewicht für 6-Mercaptopurin angestrebt. Diese Therapie sollte 3 bis 5 Jahre fortgeführt werden, da es bei vorzeitigem Absetzen in den meisten Fällen zu einem Rezidiv kommen kann (Bouhnik et al., 1996; George et al., 1996; Fraser et al., 2002, Hoffmann und Zeitz, 2003). In Follow-up-Studien über einen Zeitraum von mehreren Jahren konnte eine Reihe an Nebenwirkungen beobachtet werden, die aber in ihrer Anzahl so niedrig waren, dass diese Medikation auch weiterhin als wichtigste Option bei den oben beschriebenen Indikationen gilt (Present et al., 1989; Conell et al., 1994).

Bei Nichtansprechen oder Nebenwirkungen von Azathioprin sollte zunächst ein Behandlungsversuch mit 6-Mercaptopurin gestartet werden, bevor auf weitere Reservemedikamente zurückgegriffen wird (Bowen und Selby, 2000; Boulton-Jones et al., 2000, Hoffmann und Zeitz, 2003).

Methotrexat ist ein Derivat der Folsäure und hemmt das Enzym Dihydrofolat-Reduktase. Die dadurch verursachte Verminderung von Thymidin und Purinbasen führt zu einer gestörten DNA- und RNA-Synthese und damit zu Funktionsverlust und Zelltod. Da B-Lymphozyten empfindlicher auf dieses Medikament reagieren als T-Lymphozyten, ist die Antikörperbildung stärker betroffen als die zellulären Immunreaktionen (Kaefer und Resch, 2001). Methotrexat wird bei Morbus Crohn als Medikament der zweiten Wahl eingesetzt, d.h. bei Versagen oder Intoleranz von Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin, da es sich als weniger wirksam im Vergleich zu Azathioprin herausgestellt hat und eine höhere

Rezidivrate beobachtet wird (Feagan et al., 1995; Lemann et al., 1996; Herrlinger und Stange, 2000; Hoffmann und Zeitz, 2003). Bei Colitis ulcerosa ist Methotrexat weniger gut wirksam, wird aber dennoch empfohlen (Oren et al., 1996, Dignass et al., 2004).

Mycophenolat-Mofetil ist ein „Prodrug“ des Metaboliten Mycophenolsäure. Sie wirkt über die Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, die bei der Synthese von Purinen mitwirkt. Dadurch wird besonders die DNA-Synthese der Lymphozyten gehemmt (Kaefer und Resch, 2001). Eine Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit Mycophenolat-Mofetil wird zurzeit noch kontrovers diskutiert. Während einige Studien eine Vergleichbarkeit mit Azathioprin beschreiben und Mycophenolat-Mofetil als Reservemedikament bei Versagen oder Nebenwirkungen von Azathioprin empfehlen (Fickert et al. 1998; Neurath et al., 1999), wird in einer anderen Studie die Wirksamkeit dieses Medikaments, eine Remission einzuleiten und zu erhalten, angezweifelt (Fellermann et al., 2000). Damit wird es nur bei Patienten mit Morbus Crohn als Reservemedikament („3.Wahl“) bei Azathioprin- und Methotrexatunverträglichkeit oder -wirkungslosigkeit empfohlen. Die Dosierung von Mycophenolat-Mofetil sollte 2 g pro Tag betragen und wird meistens ebenfalls gemeinsam mit Steroiden verabreicht (Hoffmann und Zeitz, 2004).

Tacrolimus bindet wie Cyclosporin an einen zytosolischen Rezeptor, der zu den Immunophilinen gehört. So hemmt es die Aktivierung von T-Lymphozyten und damit die zelluläre Immunantwort. Die Antikörpersynthese wird in klinisch wirksamen Konzentrationen nicht beeinflusst (Kaefer und Resch, 2001). Dieses Medikament wird bei schweren Colitiden zur Remissionsinduktion in Zusammenhang mit Steroiden und meistens auch mit Azathioprin verabreicht. Nach einer Anwendung über 3 bis 6 Monate kann es dann langsam ausgeschlichen werden. Zur Remissionserhaltung als Einzelmedikation ist Tacrolimus allerdings nicht geeignet (Stange et al., 1997; Fellermann et al., 1998; Herrlinger und Stange, 2000; Baumgart et al., 2006). Die Behandlung mit Tacrolimus sollte oral mit einer Dosis von 0,1 bis 0,2 mg pro kg Körpergewicht begonnen werden. Nur in Ausnahmefällen ist eine intravenöse Gabe in der Dosis von 0,01 mg pro kg Körpergewicht erforderlich.

Der Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ -Antikörper (Infliximab) ist ein chimärer monoklonaler IgG-Antikörper. Er bindet und neutralisiert den Entzündungsmediator TNF $\alpha$ . Als zusätzlicher Wirkmechanismus wird eine zytolytische Aktivität gegenüber aktivierten T-Lymphozyten vermutet. Dieses Medikament eignet sich zur Remissionsinduktion und -erhaltung bei Morbus Crohn. Da aber noch nicht genügend Ergebnisse über einen längeren Behandlungszeitraum und die damit verbundenen Nebenwirkungen vorliegen, wird dieses

Medikament nur bei Versagen einer Steroid/Azathioprin-Medikation als Zusatzmedikament eingesetzt (Lochs et al., 1999; Rutgeerts et al., 1999, Hoffmann und Zeitz, 2003). Ein besonderes Anwendungsgebiet ist die Fistel-Therapie, bei der sich Infliximab als sehr effektiv herausgestellt hat (Present et al., 1999, Holtmann et al., 2003). Der Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ -Antikörper wird intravenös verabreicht. Die Behandlung erfolgt in 1 bis 3 Gaben und mit einer Dosierung von 5 mg pro kg Körpergewicht über mehrere Wochen verteilt. Während und nach der Injektion muss der Patient mindestens 2 Stunden unter Beobachtung stehen, um sicher zu stellen, dass es zu keiner anaphylaktischen Reaktion kommt. Bei Colitis ulcerosa wurde dieses Medikament bisher nur in Studien eingesetzt. Auch hier erwies es sich bei steroidrefraktärem Verlauf als wirksam (Sands et al., 2001; Chey et al., 2001).

### **1.3 Dopplersonographische Analyse der Mesenterialgefäße**

Die Dopplersonographie hat als nicht-invasives, ohne großen Aufwand durchführbares Verfahren zur Untersuchung verschiedener Gefäßsysteme zunehmend an Bedeutung gewonnen. Auch bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen hat sich diese Methode in den letzten Jahren im klinischen Alltag etabliert.

#### **1.3.1 Grundlagen**

Die farbkodierte Dopplersonographie erlaubt die nicht-invasive Analyse des Blutflusses in verschiedenen Gefäßsystemen. Dem sonographischen Schwarzweißbild (B-Bild) werden Informationen über den Blutfluss in Farbe überlagert und der Fluss damit sichtbar. Methodisch werden bei dem am häufigsten verwendeten Autokorrelationsverfahren zeitlich eng hintereinander abgegebene Ultraschallimpulse verglichen (Wells et Skidmore, 1985). Durch Subtraktion werden die an stationären Grenzflächen entstandenen Echosignale eliminiert, während die an sich bewegenden Grenzflächen (korpuskuläre Bestandteile des Blutes) reflektierten Ultraschallimpulse über die Phasenverschiebung in die Flussgeschwindigkeit umgerechnet werden (Shung et al., 1976).

Mit Hilfe der Duplexsonographie werden qualitative und quantitative Informationen über den Blutfluss in einem determinierten Blutgefäß gewonnen. Dabei wird die Frequenzverschiebung in einem eng begrenzten Messfeld ermittelt und über die Dopplergleichung in eine Flussgeschwindigkeit ( $V$ ) umgerechnet:

$$V = (\Delta f \times c) / (2F \times \cos\varphi) \text{ (Gibson et al., 1993)}$$

$\Delta f$  = Doppler-Frequenzverschiebung

$c$  = Schallgeschwindigkeit im Gewebe

$F$  = Sendefrequenz

$\varphi$  = Winkel zwischen Einfallrichtung des Schallstrahls und Achse des Blutgefäßes

Das Blutflussvolumen (Q) lässt sich theoretisch errechnen aus:

$$Q = V_{\text{mean}} \times A \text{ (Bolondi et al., 1991)}$$

$V_{\text{mean}}$  = mittlere Blutflussgeschwindigkeit

$A$  = Querschnitt des Blutgefäßes

Die mittlere Flussgeschwindigkeit ( $V_{\text{mean}}$ ), die maximale systolische Flussgeschwindigkeit ( $V_{\text{max}}$ ) und die enddiastolische Flussgeschwindigkeit ( $V_{\text{min}}$ ) lassen sich im Regelfall direkt von der Zeit-Geschwindigkeitskurve ablesen. Als präzisere Indizes zur Beschreibung von Blutflussänderungen in arteriellen Gefäßen haben sich der Pulsatilitätsindex (PI):

$$PI = (V_{\text{max}} - V_{\text{min}}) / V_{\text{mean}} \text{ (Gosling et al., 1969)}$$

und der Widerstandsindex (RI):

$$RI = V_{\text{max}} - V_{\text{min}} / V_{\text{max}} \text{ (Pourcelot, 1974)}$$

erwiesen, da diese unabhängig vom Einfallswinkel sind (Taylor et al., 1990).

Um Messfehler zu vermeiden, sollte der Winkel  $\varphi < 60^\circ$  betragen. Bei größeren Winkeln treten vor allem Fehler bei der Messung der Flussgeschwindigkeit auf (Gill, 1979; Burns et al., 1985; Rizzo et al., 1990). Artefakte, die durch niederfrequente Signale wie z.B. Wandbewegungen entstehen, werden im Regelfall durch den Einsatz spezieller Wandfilter (50 oder 100 Hz) unterdrückt (Taylor et al., 1990). Eine weitere Fehlerquelle liegt in der Kooperation der Patienten. Diese müssen während der Untersuchung möglichst flach atmen und in Einzelfällen bis zu 10 Sekunden die Luft anhalten können (Bolondi et al., 1991). Eine Verringerung des zufälligen Fehlers ist durch mehrfache Wiederholung des Messvorgangs und anschließende Durchschnittsberechnung möglich (Gill, 1985).

Um die Ergebnisse von aufeinanderfolgenden Untersuchungen vergleichen zu können, müssen diese unter den gleichen Bedingungen durchgeführt werden. Fehler bei wiederholten Messungen entstehen hauptsächlich durch a) unterschiedliche Erfahrung der Untersucher, b) nicht standardisierten Untersuchungsgang, c) Einbeziehung nicht-geeigneter Patienten und d) Veränderungen der Messparameter zum Messzeitpunkt (Bolondi et al., 1991). Wenn diese Fehlerquellen vermieden werden, ist der Vergleich von



Werten, die zu verschiedenen Zeitpunkten an einem Tag oder an aufeinanderfolgenden Tagen erhoben wurden, gut möglich (Stubbs et al., 1998).

Während Gibson et al. (1993) eine Untersuchung der A. mesenterica superior aufgrund schlechter Schallverhältnisse abbrach und Bolondi et al. (1992) auf die schlechten Schallbedingungen der A. mesenterica inferior hinweist, werden in den meisten Studien gute Messbedingungen für die A. mesenterica superior (Qamar et al., 1986) und die A. mesenterica inferior (Mirk et al., 1994; Sturm et al., 1995; Mirk et al., 1998) bei gesunden Probanden beschrieben. Dabei gelingt die Darstellung der A. mesenterica superior jedoch häufiger als die der A. mesenterica inferior (Sigirci et al., 2001).

In einer Vorstudie an unserem Institut, der die gleiche Durchführung zugrunde lag, wurde die Messvarianz beider Gefäße erhoben. Für wiederholte Messungen der basalen und postprandialen mittleren Flussgeschwindigkeit und des PI der A. mesenterica superior lag die Varianz bei 9 %, 8 %, 6 % und 6 %. Bei der A. mesenterica betrug die Schwankungsbreite für die gleichen Parameter 12 %, 11 %, 7 % und 10 %. Bei wiederholter Messung an aufeinanderfolgenden Tagen betrug die Varianz für die A. mesenterica superior 10 %, 14 %, 8 % und 9 % und für die A. mesenterica inferior 12 %, 15 %, 9 % und 9 % (Ludwig et al., 1999<sup>1</sup>).

### **1.3.2 Anwendung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die Darmwand im Vergleich zu gesunden Probanden verstärkt vaskularisiert (Brahme und Lindström, 1970). Dabei geht der Grad der Vaskularisation mit der Krankheitsaktivität einher (Heyne et al., 1998; Esteban et al., 2001). Der Blutfluss ist bei schwerer Entzündung in der Mukosa und Submukosa, nicht jedoch in der Muskularis stark erhöht, bei Besserung oder Chronifizierung der Erkrankung dagegen eher erniedrigt (Hulten et al., 1977).

Auf diesen Veränderungen basiert die dopplersonographische Untersuchung der Mesenterialgefäße bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Schon bei anderen Erkrankungen wie Gefäßstenosen, nekrotisierender Enterocolitis, Leberzirrhose, portaler Hypertension und Angina abdominalis, die in das Versorgungsgebiet der Vena porta und der Aa. mesentericae superior und inferior fallen, hat sich dieses nicht-invasive Verfahren zur Erfassung der Krankheitsaktivität bewährt (Münch und Jäger, 1988; Kempley und Gamsu, 1992; Arienti et al., 1996; Zwolak et al., 1998; Ludwig et al., 2000). Auch bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurde dieses Verfahren schon in

verschiedenen Studien evaluiert, wobei die meisten Autoren nur die A. mesenterica superior (Bolondi et al., 1992; Maconi et al., 1996; Silvan Delgado et al., 1997; Van Oostayen et al., 1997; Van Oostayen et al., 1998<sup>1</sup>; Van Oostayen et al., 1998<sup>2</sup>; Giovagnorio et al., 1998; Maconi et al., 1998; Byrne et al., 2001; Kalantzis et al., 2002) wenige die A. mesenterica inferior (Mirk et al., 1999) und einige beide Gefäße zum Gegenstand ihrer Untersuchung machten (Ludwig et al., 1999<sup>1</sup>; Ludwig et al., 1999<sup>2</sup>; Sigirci et al., 2001). In diesen Studien wurde versucht, mit Hilfe verschiedener Parameter ( $V_{\text{mean}}$ ,  $V_{\text{max}}$ ,  $V_{\text{min}}$ , PI und RI ) die Krankheitsaktivität (aktiv vs. inaktiv) mit dem mesenterialarteriellen Blutfluss in Beziehung zu setzen. In den meisten Fällen waren die Flussgeschwindigkeiten im Vergleich mit Gesunden bei aktiver Erkrankung stark und in Remission leicht erhöht, mit entsprechendem Abfall der Widerstandsindizes (RI, PI). Auch wenn die Differenz zwischen Schub und Remission meistens signifikant war, war eine Unterscheidung zwischen inaktiv Erkrankten und Gesunden aufgrund der Überlappung der Absolutwerte jedoch meistens nicht möglich.

Bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertonie konnte gezeigt werden, dass die dopplersonographische Messung der postprandialen Hyperämie eine Abschätzung des Schweregrads erlaubt (Sabba et al., 1991; Ludwig et al., 1998). Die Analyse der postprandialen Hyperämie beinhaltet eine Basalmessung am nüchternen Patienten, gefolgt von einer zweiten Gefäßuntersuchung 30 Minuten nach Einnahme einer standardisierten Reizmahlzeit. Hauptvorteil dieser wiederholten Messungen ist die Tatsache, dass jeder Patient seine eigene Kontrolle darstellt und somit auch die oben erwähnten Fehlerparameter (Untersuchervarianz, Winkelstellung etc.) eliminiert werden können. Aus besagten Gründen wurde auch bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen die dopplersonographische Untersuchung im nüchternen Zustand und nach Gabe einer standardisierten Reizmahlzeit durchgeführt (Ludwig et al., 1999<sup>1</sup>; Ludwig et al., 1999<sup>2</sup>). Bei gesunden Probanden stieg die Flussgeschwindigkeit der A. mesenterica superior innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme der Mahlzeit um etwa 100% an, PI und RI fielen entsprechend ab (Qamar et al., 1986; Moneta et al., 1988; Sabba et al., 1991). Diese Veränderungen ließen sich bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa nach einem verkürzten Zeitintervall in der A. mesenterica superior ebenfalls nachweisen (Britton et al., 1998). Der Fluss in der A. mesenterica inferior blieb erwartungsgemäß unverändert (Gallavan et al., 1980; Kelbaek et al., 1989). Der genaue ursächliche Mechanismus zwischen Nahrungsaufnahme und Blutflussveränderungen in den

Mesenterialgefäßen ist noch nicht erforscht, u.a. wird aber ein cholinerges Nervenreflex vermutet (Kelbaek et al., 1989; Sieber et al., 1991).

#### **1.4 Einschätzung des Rezidivrisikos bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

Da Morbus Crohn und Colitis ulcerosa schubweise verlaufen, ist es für den behandelnden Arzt und den Patienten sehr wichtig, den weiteren Verlauf der Erkrankung richtig einschätzen zu können. Aus diesem Grund wurden verschiedene Methoden zur Rezidivvorhersage getestet. Erhöhte TNF $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -Konzentrationen (Schreiber et al., 1999), erhöhtes IL-6 (Reinisch et al., 1999), erhöhte intestinale Permeabilität (Wyatt et al., 1993; D’Inca et al., 1999; Hilsden et al., 1999; Arnott et al., 2000; Tibble et al., 2000) als Anzeichen für eine persistierende subklinische Krankheitsaktivität trotz klinischer Remission können hinweisend auf einen frühzeitigen erneuten Schub der Erkrankung sein. Bei Colitis-Patienten, die später ein Rezidiv erlitten, wurden in der Remissionszeit erhöhte Konzentrationen von Prostaglandin E<sub>2</sub> im rektalen Dialysat gemessen (Lauritsen et al., 1988). Auch die Fettsäureoxidation, gemessen mit einem <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>-Atemtest nach rektaler Gabe von <sup>14</sup>C-Butyrat, soll bei Colitis ulcerosa einen Vorhersagewert haben. Die Oxidation nimmt während aktiver Entzündung ab und sollte in Remission normal verlaufen. Eine weiterhin erniedrigte Oxidation in der Remission kann auf ein baldiges Rezidiv hinweisen (Den Hond et al., 1998). Weitere Ansätze zur Einschätzung des Rückfallrisikos stützen sich bei beiden Erkrankungen auf die Verlaufsbeobachtung serologischer Entzündungsparameter (Brignola et al., 1986; Boirivant et al., 1988) oder die Messung des fäkalen Calprotectins (Tibble et al., 2000).

Ludwig et al. überprüften 1999 die Möglichkeit der Rezidivvorhersage mittels Dopplersonographie der Mesenterialgefäße. Es erfolgten Mehrfachmessungen im akuten Schub und nach Erreichen einer steroidinduzierten klinischen Remission. Nach der initialen Messung wurde der klinische Verlauf der Erkrankung über sechs Monate beobachtet und mit den erhobenen Flussparametern in Beziehung gesetzt.

Für die Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit Morbus Crohn waren in dieser Studie die postprandial gemessenen Parameter der A. mesenterica superior am sensitivsten, bei Colitis ulcerosa die basalen Parameter der A. mesenterica inferior. Die Crohn-Patienten mit anhaltender Remission über mindestens 6 Monate zeigten im Verlauf einen Anstieg des postprandialen Pulsatilitätsindex (PI) der A. mesenterica superior. Die meisten Patienten, die ein Rezidiv erlitten oder aufgrund von Komplikationen operiert werden

mussten, wiesen im Vergleich zum initial gemessenen PI-Wert einen weiteren Abfall dieses Wertes vor. Gleichsinnig verhielt sich der basal gemessene Pulsatilitätsindex der A. mesenterica inferior mit einem Anstieg in der Remission und einem Abfall bei Rezidiv innerhalb von 6 Monaten bei den meisten Patienten mit Colitis ulcerosa.

## 2. Fragestellung

Die dopplersonographische Analyse des Blutflusses in den Mesenterialgefäßen lässt bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine prognostische Einschätzung des Langzeitverlaufs nach steroidinduzierter Remission zu (Ludwig et al., 1999<sup>1</sup>; Ludwig et al., 1999<sup>2</sup>). In der vorliegenden Arbeit soll überprüft werden, ob sich dieses Verfahren auch für eine Beurteilung des Ansprechens auf eine immunsuppressive Therapie unter klinischen Alltagsbedingungen bei steroidrefraktären Patienten eignet. Es sollen dabei folgende Fragen beantwortet werden:

- Eignet sich die wiederholte dopplersonographische Analyse des Blutflusses in den Mesenterialgefäßen zur Verlaufsvorhersage bei immunsuppressiv behandelten Patienten ?
- Welche Flussparameter eignen sich am besten für die jeweilige Erkrankung?
- Erlaubt diese Methode eine frühzeitige Beurteilung des Ansprechens oder Versagens der immunsuppressiven Therapie?
- Ist dieses Verfahren im klinischen Alltag umsetzbar?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

Ausgangspunkt dieser Studie war ein Kollektiv von 305 Patienten (MC: 188; CU: 117) mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, bei denen im Zeitraum von Januar 1996 bis Juni 2002 im Universitätsklinikum Lübeck dopplersonographische Messungen der Mesenterialgefäße durchgeführt wurden.

##### **3.1.1 Auswahlkriterien**

Die Diagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung basierte auf klinischen, sonographischen, endoskopischen, histologischen und biochemischen Kriterien.

Aus dem Kollektiv wurden die für diese Studie passenden Patienten nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- Es mussten die Ergebnisse von zwei dopplersonographischen Untersuchungen vorliegen, die mindestens 3 Tage und maximal acht Monate auseinander liegen durften.
- Während der ersten Messung sollte bei dem Patienten klinisch eine Schubsymptomatik seitens der Grunderkrankung vorliegen, bei der zweiten Messung sollte er klinisch deutlich gebessert (CDAI-Abfall > 100 Punkte) oder in der Remission (CDAI < 150 Punkte) sein. Die Beurteilung der Krankheitsaktivität wurde bei Patienten mit Morbus Crohn mit Hilfe des Crohn's Disease Activity Index (CDAI; CDAI > 150: erhöhte Krankheitsaktivität; CDAI < 150: klinische Remission) (Best et al., 1976) (Tab.1) bestimmt. Zur Bewertung der Krankheitsaktivität bei Colitis ulcerosa wurde der Truelove Index hinzugezogen (TL; TL3: hohe Aktivität; TL2: mäßige Aktivität; TL1: geringe Aktivität) (Truelove und Witts, 1955) (Tab.2).
- In einem Zeitintervall von maximal 14 Tgen vor oder nach der ersten Untersuchung musste mit einer immunsuppressiven Therapie begonnen worden sein. Die Behandlung musste bis zur zweiten dopplersonographischen Untersuchung regelmäßig und in angemessener Dosis durchgeführt worden sein.
- Es musste eine exakte Dokumentation des klinischen Verlaufs über 12 Monate nach der ersten Untersuchung vorliegen.

### **3.1.2 Charakteristika der Patienten mit Morbus Crohn**

Nach Anwendung der oben genannten Kriterien verblieben 31 Patienten mit Morbus Crohn zur weiteren Auswertung. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug  $30\pm 11$  (16-60) Jahre. Zwischen den jeweiligen Untersuchungen lagen durchschnittlich  $77\pm 67$  (4-252) Tage. Die Erstdiagnose der Erkrankung lag  $5,9\pm 5,5$  (0-20) Jahre zurück. 15 Patienten (48,4%) waren vor diesen Untersuchungen mindestens einmal operiert worden. Bei 3 Patienten (9,7%) befanden sich die Entzündungen im oberen Gastrointestinal- und Dünndarmbereich, bei 5 der Fälle (16,1%) war vor allem der Ileocoecbereich entzündlich verändert, während bei 12 Patienten (38,7%) zusätzlich noch Teile des Colons befallen waren. Bei 7 Patienten (22,6%) war eine Pancolitis zu finden, bei 2 Patienten (6,5%) war nur die linke Seite des Colons betroffen und bei 2 weiteren (6,5%) breiteten sich die entzündlichen Veränderungen über längere Segmente von Dün- und Dickdarm aus. (Tab.3)

### **3.1.3 Charakteristika der Patienten mit Colitis ulcerosa**

Bei der Colitis ulcerosa erfüllten 21 Patienten die o.g. Auswahlkriterien. Das Durchschnittsalter betrug  $41\pm 16$  (16-69) Jahre, das Zeitintervall zwischen den Untersuchungen betrug  $84\pm 75$  (6-257) Tage. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose lag im Durchschnitt  $5,4\pm 5,4$  (0-21) Jahre zurück. Bei 11 (52,4%) Patienten lag eine subtotaler oder totale Colitis vor, die bei einem der Patienten auch das terminale Ileum einbezog (Backwash-Ileitis). Bei den übrigen 10 Patienten (47,6%) war nur der linke Anteil des Colons entzündlich verändert. (Tab.3)

## **3.2. Medikation**

### **3.2.1 Immunsuppressive Therapie**

In dieser Studie wurden Patienten berücksichtigt, die Azathioprin (z.B. Imurek©, Zytrim©), 6-Mercaptopurin (Purinethol©) oder Mycophenolat-Mofetil (CellCept©) erhielten. Die Medikamente sind in ihrer Wirksamkeit vergleichbar, wenngleich zu Mycophenolat-Mofetil nur wenige Daten verfügbar sind. Weiterhin wurden die Daten von 2 Patienten erhoben, die nur mit Tacrolimus behandelt wurden.

Bei Morbus Crohn wurden 26 Patienten (83,9%) mit Azathioprin (Dosis:  $122\pm 38\text{mg}$ ), 3 Patienten (9,7%) mit 6-Mercaptopurin (Dosis:  $75\text{mg}$ ) und 2 Patienten (6,5%) mit Mycophenolat-Mofetil (Dosis:  $2\text{g}$ ) behandelt. Zusätzlich zu dieser Immunsuppression erhielten 2 Patienten Tacrolimus und 3 Patienten eine Behandlung mit Anti-TNF $\alpha$ -Antikörpern (Infliximab). (Tab. 4)

Bei Colitis ulcerosa erhielten 15 Patienten (71,4%) Azathioprin (Dosis:  $150\pm 31\text{mg}$ ), 1 Patient (4,8%)  $50\text{mg}$  6-Mercaptopurin, 3 Patienten (14,3%) Mycophenolat-Mofetil (Dosis:  $1,67\pm 0,58\text{g}$ ) und 9 Patienten Tacrolimus, letzteres teilweise in Kombination mit Azathioprin (Dosis:  $6,64\pm 1,12\text{mg}$ ). (Tab. 5)

### **3.2.2 Steroide**

Die Behandlung mit Glukokortikoiden wurde bei Beginn der immunsuppressiven Therapie beibehalten.

Bei Morbus Crohn erhielten während der ersten und zweiten Untersuchung jeweils 25 Patienten Steroidpräparate (1.US: Prednisolon (n=17; Dosis:  $42\pm 31\text{mg}$ ), Budenosid (n=8; Dosis:  $7\pm 1,6\text{mg}$ ); 2.US: Prednisolon (n=15; Dosis:  $40\pm 28\text{mg}$ ), Budenosid (n=10; Dosis:  $8,4\pm 1,3\text{mg}$ )). (Tab. 4)

19 Patienten mit Colitis ulcerosa standen während der ersten Untersuchung unter Steroiden (Prednisolon (n=18; Dosis:  $62\pm 37\text{mg}$ ), Budenosid (n=1; Dosis:  $18\text{mg}$ )), bei der zweiten Untersuchung wurden nur noch 16 Patienten in deutlich reduzierter Dosierung mit Prednisolon behandelt (Dosis:  $27\pm 16\text{mg}$ ). (Tab. 5)

### **3.2.3 Weitere Medikamente**

Bei einigen Patienten war während der ersten Untersuchung wegen ausgeprägter Schubsymptomatik eine Antibiotikatherapie notwendig. Außerdem wurde eine Behandlung mit 5-ASA-Präparaten bei 50 von 52 Patienten (MC:29; CU:21) weitergeführt. Die Therapie mit weiteren Medikamenten wie Vitaminpräparaten usw. wurde beibehalten. Diese Medikamente wurden im Verlauf dieser Studie nicht weiter berücksichtigt.



### 3.3 Untersuchungsablauf

Vor den basalen dopplersonographischen Messungen waren die Patienten mindestens 6 Stunden nüchtern. In 33 von 52 Fällen (MC:24;CU:9) wurden wiederholte Messungen, nüchtern und 30 Minuten nach Einnahme einer standardisierten Reizmahlzeit, durchgeführt. Diese Flüssigmahlzeit (Fresubin; Fresenius, Bad Homburg) setzte sich aus 3,8g Protein, 3,4g Fett und 13,8g Kohlehydraten mit 100 kcal pro 100 ml zusammen und wurde innerhalb von 10 Minuten in körperrgewichtsangepasster Menge (5ml/kg KG) eingenommen. Während der Untersuchung musste der Patient sich liegend in Ruhe befinden. Alle Messungen wurden über einen Zeitraum von 3 Sekunden in Atemmittellage durchgeführt, dreifach wiederholt und das arithmetische Mittel zur weiteren Analyse verwendet.

### 3.4 Messungen

Zur Ultraschalldiagnostik wurde ein computergestütztes Gerät (Acuson 128; Mountain View, California) eingesetzt. Dieses ist mit einem Echtzeit-B-Modus-Sektorschallkopf (3,5 MHz) und einem integrierten gepulsten Doppler-Messgerät (4MHz) ausgestattet. Zusätzlich wurde ein spezieller 100 Hz-Filter angewandt, um Artefakte durch Wandbewegungen der Gefäße zu reduzieren.

Während der Untersuchungen wurde darauf geachtet, dass der Schallwinkel sich höchstens um  $\pm 5^\circ$  von der vorherigen Messung unterschied, um so die Vergleichbarkeit der prä- und postprandialen Werte bzw. der weiter auseinanderliegenden 1. und 2. Untersuchung zu gewährleisten. Doppler-Winkel über  $60^\circ$  wurden vermieden, um weitere Messungenauigkeiten zu minimieren.

Bei den jeweiligen Untersuchungen wurden der Blutfluss der A. mesenterica superior und der A. mesenterica inferior gemessen. Beide Arterien wurden an ihrem Abgang von der Aorta mittels Farbdoppler aufgesucht und dann weiter nach distal verfolgt. Die Dopplermessung erfolgte in einem geraden Segment ca. 3 bis 5 cm distal des Abgangs. Es wurde versucht, während der Wiederholungsmessungen den gleichen Gefäßabschnitt anzuloten. Die Flussgeschwindigkeit wurde mit Hilfe des integrierten Computers aus den Frequenzspektren des Dopplersignals errechnet. Ermittelt wurde die höchste systolische ( $V_{\max}$ ) und die niedrigste diastolische Flussgeschwindigkeit ( $V_{\min}$ ). Aus diesen Werten wurde die Durchschnittsgeschwindigkeit ermittelt ( $V_{\text{mean}}$ ; Maximale mittlere

Flussgeschwindigkeit pro Zeiteinheit). Pulsatilitätsindex (PI) und Widerstandsindex (RI) wurden nach den oben beschriebenen Formeln (s.S.16) automatisch errechnet.

Da die Untersuchungen im klinischen Alltag und über einen längeren Zeitraum durchgeführt wurden und nicht als eigenständiger Versuchsaufbau geplant wurden, waren drei Untersucher (D.L., A.B., K.F.) an den Messungen beteiligt. Alle Ärzte waren mit der Nutzung des Gerätes und mit der Durchführung der Untersuchung gut vertraut und unterschieden sich nicht wesentlich in ihrer Qualifikation. Wiederholungsuntersuchungen eines individuellen Patienten wurden in der Regel vom entsprechenden Arzt durchgeführt.

### **3.5 Verlaufsbeurteilung**

Die Verlaufsänderungen der mittleren Flussgeschwindigkeit, des Pulsatilitätsindex und des Widerstandsindex, die zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung auftraten, wurden mit dem klinischen Verlauf über 12 Monate in Bezug gesetzt. Die notwendigen Informationen wurden aus den stationären Akten und Poliklinikakten der Universitätsklinik Lübeck entnommen.

### **3.6. Statistik**

Die statistische Berechnung erfolgte mit dem Softwarepaket von SPSS (Version 11,0). Die Ergebnisse sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die Verteilung der Werte steht in Einzelfällen in Klammern dahinter. Die Vorhersagewahrscheinlichkeiten - Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert- wurden mittels Vier-Felder-Test erhoben. Ein Zusammenhang zwischen zwei Aussagen wurde mittels Chi-Quadrat ( $\chi^2$ )-Test überprüft. Parameter mit zwei Variablen wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Rang-Sum-Tests oder mittels Mann-Whitney-U-Test auf ihre statistische Signifikanz geprüft.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Morbus Crohn**

#### **4.1.1 Patienten**

Nach Anwendung der Auswahlkriterien (s.o.) konnten von 188 Patienten mit Morbus Crohn 31 in die Auswertung eingeschlossen werden. Die verbliebenen 157 Fälle konnten aus folgenden Gründen nicht in die Studie einbezogen werden: bei 95 Patienten wurde nur eine Untersuchung durchgeführt, 16 wurden mehr als einmal untersucht, diese Untersuchungen fielen aber im Abstand aus dem Zeitrahmen, 11 Personen waren bei der zweiten Untersuchung noch aktiv erkrankt und ein Patient war schon während der ersten Untersuchung in Remission. 7 Patienten wurden schon längere Zeit vor der ersten Untersuchung immunsuppressiv behandelt und in 27 Fällen wurde weiterhin eine Therapie ohne Immunsuppressivum vorgezogen.

Nicht bei allen Patienten konnten A. mesenterica superior und inferior basal und nach Reizmahlzeit gemessen werden. So wurde in Einzelfällen die Reizmahlzeit nicht vertragen, oder die A. mesenterica inferior war durch Darmgasüberlagerung nur unzureichend darstellbar.

Bei einigen Patienten wurden nicht alle Werte ausreichend dokumentiert, so dass bei diesen Patienten die Ergebnisse der mittleren Flussgeschwindigkeiten fehlten, obwohl der Pulsatilitätsindex und der Widerstandsindex mit Hilfe dieses Wertes errechnet werden.

#### **4.1.2 Messergebnisse**

##### **4.1.2.1 Arteria mesenterica superior**

Der basale Pulsatilitätsindex (PI) der AMS konnte bei allen Patienten sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Untersuchung erhoben werden, die mittlere Flussgeschwindigkeit ( $V_{\text{mean}}$ ) wurde in 28 von 31 (90,3%) und der Widerstandsindex (RI) in 29 von 31 (93,5%) Fällen dokumentiert. Für die Messung 30 Minuten nach Einnahme der Reizmahlzeit lagen der PI bei 24 von 31 (77,4%),  $V_{\text{mean}}$  und der RI bei 22 von 31 Patienten (71%) vor.

Bei Vergleich der basalen mit den postprandialen Mittelwerten waren PI,  $V_{\text{mean}}$  und RI bei beiden Untersuchungen signifikant unterschiedlich. Pulsatilitätsindex und Widerstands-

index fielen postprandial deutlich ab ( $p < 0,001$ ), die mittlere Flussgeschwindigkeit stieg nach Einnahme der Reizmahlzeit signifikant an ( $p < 0,001$ ). (Tab. 6)

#### **4.1.2.2 Arteria mesenterica inferior**

Flussparameter in der A. mesenterica inferior waren aus messtechnischen Gründen basal und postprandial schwieriger zu erheben. Deshalb lagen valide Messungen des PI bei nur 20 (64,5%), der  $V_{\text{mean}}$  bei 19 (61,3%) und des RI bei 18 (58,1%) von 31 Patienten vor. Postprandial lagen PI und RI bei 13 (41,9%) und  $V_{\text{mean}}$  bei 12 (38,7%) von 31 Personen vor.

Beim Vergleich der basalen Mittelwerte mit den Werten nach Einnahme der Reizmahlzeit gab es bei den Messungen der A. mesenterica inferior sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Untersuchung bei allen drei Parametern (PI,  $V_{\text{mean}}$ , RI) keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ). (Tab. 6)

#### **4.1.3 Krankheitsaktivität**

Im Hinblick auf Parameter der Krankheitsaktivität wie CDAI, CRP und Leukozytenanzahl fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den zugehörigen Messungen der AMS basal und postprandial und der AMI basal und postprandial, auch wenn sich die Anzahl der Messergebnisse aus oben beschriebenen Gründen (s. S. 26) unterschied.

##### **CDAI**

Der CDAI lag bei der 1. Untersuchung im Zustand der aktiven Erkrankung im Mittel bei  $320 \pm 130$  (Verteilung: 150-532), bei der 2. Untersuchung bei  $123 \pm 37$  (27-190) ( $p < 0,001$ ). (Tab. 6)

##### **C-reaktives Protein**

Das CRP war im Vergleich der beiden Untersuchungen ebenfalls signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ). Es betrug bei der 1. Untersuchung im Mittel  $36 \pm 52$  mg/dl (0-264 mg/dl) und bei der 2. Untersuchung  $8 \pm 13$  mg/dl (0-63 mg/dl). (Tab. 6)

## Leukozyten

Die Leukozytenzahl unterschied sich im Vergleich der beiden Untersuchungen nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Bei den meisten Patienten war die Anzahl im Vergleich mit Normalwerten (4,0-9,0 /nl) bei beiden Untersuchungen erhöht (1.US:  $10,12 \pm 3,7$ /nl; 2.US:  $8,96 \pm 3,31$ /nl). Da sich dieser Parameter nicht zur Unterscheidung von Personen im aktiven oder inaktiven Krankheitszustand eignete, wurden weitere Analysen nicht durchgeführt.

### 4.1.4 Flussmessungen im Verlauf

#### 4.1.4.1 A. mesenterica superior

Von den 31 Patienten mit Morbus Crohn waren nach 12 Monaten 16 in Remission oder hatten eine deutliche klinische Besserung (CDAI-Abfall  $> 100$  Punkte). Von den verbleibenden 15 Patienten wurden in der Zwischenzeit 8 operiert und 7 erlitten einen erneuten Schub. (Tab. 7)

Bei der Mehrzahl der Patienten mit anhaltender Remission (12 von 16) war der Pulsatilitätsindex (PI) bei der zweiten Untersuchung signifikant angestiegen ( $p < 0,005$ ). Bei allen Patienten, die ein Rezidiv erlitten ( $n=15$ , 100%), fiel der PI im Vergleich zur ersten Messung dagegen signifikant ab ( $p < 0,01$ ).

Die mittlere Flussgeschwindigkeit wurde bei 28 Patienten dokumentiert, davon kamen 15 in Remission und 13 erlitten einen Rückfall. Bei 11 Patienten mit anhaltender Remission (73%) fiel die mittlere Flussgeschwindigkeit im Verlauf signifikant ab ( $p < 0,003$ ) und bei 11 Rezidivpatienten (86%) lag sie bei der Wiederholungsmessung signifikant höher ( $p < 0,01$ ).

Bei 29 Patienten wurde der Widerstandsindex (RI) dokumentiert. Gleichsinnig mit den PI-Verläufen stieg bei 11 von 14 Patienten (79%) mit lang anhaltender Remission der RI im Verlauf signifikant an ( $p < 0,01$ ). 12 von 15 Patienten, die ein Rezidiv erlitten, zeigten dagegen einen Abfall des Widerstandsindex ( $p < 0,005$ ).

Zur Untersuchung einer Abhängigkeit zwischen PI-Abfall und Rezidiv bzw. PI-Anstieg und Remission wurde der  $\chi^2$ -Test angewendet. Es fand sich eine sehr hohe Signifikanz ( $p < 0,001$ ), was einen Zusammenhang zwischen den Parametern sehr wahrscheinlich macht. Für  $V_{\text{mean}}$  und RI war das Ergebnis des  $\chi^2$ -Tests ebenfalls signifikant ( $p = 0,002$ ). Alle drei Parameter (PI,  $V_{\text{mean}}$ , RI) ließen somit eine Vorhersage über den weiteren Verlauf der Erkrankung unter Immunsuppression zu.

Als sensitivster Parameter erwies sich allerdings die Messung des Pulsatilitätsindex, für den sich ein negativ prädiktiver Wert zur Vorhersage einer Remission von 1 und ein positiv prädiktiver Wert zur Vorhersage eines Rezidivs von 0,79 fand. (Tab. 8, 9; Abb. 1) Postprandiale Flussparameter konnten bei 24 Patienten erhoben werden, von denen 14 Patienten nach 12 Monaten in der Remission waren und 10 ein Rezidiv erlitten hatten. (Tab. 7)

Bei den meisten Patienten in anhaltender Remission stiegen auch hier Pulsatilitätsindex und Widerstandsindex in der Verlaufsmessung an und die mittlere Flussgeschwindigkeit fiel ab ( $p < 0,02$ ). Gleichsinnig fielen bei den Patienten ohne dauerhaftes Ansprechen auf das Immunsuppressivum PI und RI im Verlauf ab und  $V_{\text{mean}}$  stieg an ( $p < 0,05$ ).

Der  $\chi^2$ -Test zeigte für diese Parameter allerdings nur eine schwache (PI:  $p < 0,05$ ) oder keine Korrelation (RI,  $V_{\text{mean}}$ :  $p > 0,05$ ) bezüglich des prädikativen Wertes zum Krankheitsverlauf.

Der Pulsatilitätsindex sagte eine Remission bei 9 Patienten (64%) und ein Rezidiv bei 8 Patienten (80%) richtig vorher. Daraus ergab sich ein negativ prädiktiver Wert von 0,82 und ein positiv prädiktiver Wert von 0,61. (Tab. 8, 9; Abb. 2)

#### **4.1.4.2 Arteria mesenterica inferior**

Die A. mesenterica inferior war im nüchternen Zustand bei 20 Patienten einsehbar (Remission: 12, Rezidiv: 8). (Tab. 10)

Bei 8 der Remissionspatienten (67%) stiegen der Pulsatilitätsindex und der Widerstandsindex im Verlauf an und die mittlere Flussgeschwindigkeit fiel ab ( $p < 0,02$ ). Bei Patienten, die später ein Rezidiv erlitten, fiel der Pulsatilitätsindex bei 4 Patienten (50%) ab, stieg bei der anderen Hälfte aber an, so dass keine valide prognostische Aussage möglich war ( $p > 0,05$ ). Ähnlich verhielt es sich bei Messungen des Widerstandsindex. Nur die mittlere Flussgeschwindigkeit stieg bei Patienten mit Rezidiv im Verlauf vorwiegend an (6/7, 86%;  $p < 0,03$ ). Eine statistische Auswertung hatte bei diesen kleinen Fallzahlen jedoch eine zu geringe Aussagekraft, so dass diese Parameter nicht weiter evaluiert wurden. (Abb. 3)

Aufgrund dieser zu geringen Patientenzahlen und aufgrund der Tatsache, dass sich der Blutfluss in der A. mesenterica inferior nach Mahlzeiten in der Regel nicht ändert, fand sich für postprandiale Flussparameter erwartungsgemäß keine statistische Signifikanz. (Tab. 10; Abb. 4)

#### **4.1.4.3 Korrelationen**

Zur Klärung der Frage, ob durch gekoppelte Analyse der verschiedenen Messzeitpunkte der Vorhersagewert mesenterialer Flussmessungen weiter zu verbessern wäre, wurden zusätzliche Analysen durchgeführt (basale und postprandiale Flusswerte AMS/AMI und basale Flusswerte AMS+AMI).

Es fand sich eine signifikante Korrelation des basalen und postprandialen PI der A. mesenterica superior in 17 von 24 der Fälle (71%). Davon wurde bei 7 von 9 Patienten (78%) die Remission und bei allen Patienten (n=8; 100%) ein Rezidiv richtig vorhergesagt. Daraus ergab sich ein negativ prädiktiver Wert von 1 und ein positiv prädiktiver Wert von 0,8 ( $\chi^2$ -Test:  $p < 0,001$ ). Auch für die mittlere Flussgeschwindigkeit (Korrelation: 17/22) ergab sich bei diesem Vergleich eine leichte Verbesserung der Vorhersagekraft.

Bei Korrelation der basalen und postprandialen Messwerte der A. mesenterica inferior ergab der  $\chi^2$ -Test nur für die mittlere Flussgeschwindigkeit eine relevante Signifikanz ( $p < 0,05$ ). Eine positive Korrelation lag bei 10 von 12 Patienten vor. Der negativ prädiktive Wert für die mittlere Flussgeschwindigkeit erhöhte sich auf 1 und der positiv prädiktive Wert auf 0,67.

Der gekoppelte Vergleich der basalen Werte der A. mesenterica superior und der A. mesenterica inferior führte zu einer geringen Steigerung der Vorhersagekraft für die mittlere Flussgeschwindigkeit (Korrelation: 14/19) und den Widerstandsindex (Korrelation: 11/18). Der  $\chi^2$ -Test ergab für alle drei Parameter eine statistische Signifikanz ( $p < 0,05$ ).

Eine Korrelation von mehr als zwei Werten brachte keine weitere Steigerung der Vorhersagekraft. Dieses war teilweise auf die Tatsache zurückzuführen, dass bei einigen Patienten nicht alle Messungen dokumentiert wurden und sich aus diesem Grund die Anzahl der vergleichbaren Patienten stark verringerte.

#### **4.1.4.4 Korrelationen der Flussmessungen mit Parametern der Krankheitsaktivität und Behandlung**

Der Verlauf von Aktivitätsindizes (CDAI, CRP) und klinischer Parameter (Alter, Zeitintervall seit Erstdiagnose, Geschlecht, Voroperationen und dem Zeitabstand zwischen den beiden Untersuchungen) (Tab. 11) war unabhängig vom Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie mit Azathioprin nach 12 Monaten. Auch die Lokalisation der

entzündlichen Veränderungen war nicht mit dem weiteren Krankheitsverlauf korreliert. Die Dosis der Immunsuppressiva hatte keinen statistisch messbaren Einfluß auf Auskommen und Prognose. Im Hinblick auf die Dosierung von Steroiden war allerdings auffällig, dass Patienten mit Rezidiv diese Medikamente bei der zweiten Untersuchung häufiger und in höheren Dosen erhielten, als die Patienten, die über den gesamten Beobachtungszeitraum beschwerdefrei blieben.

## **4.2 Colitis ulcerosa**

### **4.2.1 Patienten**

Von den 117 Patienten mit Colitis ulcerosa verblieben nach Anwendung der oben genannten Auswahlkriterien 21. 96 Fälle wurden aus folgenden Gründen von der Studie ausgeschlossen: bei 54 Patienten lagen nur die Ergebnisse einer Untersuchung vor, 10 Patienten hatten zwei oder mehr Untersuchungen, die aber zeitlich mehr als 12 Monate auseinander lagen, 6 Patienten waren während der zweiten Untersuchung wieder bzw. noch aktiv erkrankt, 9 Personen erhielten schon bei der Erstmessung Immunsuppressiva und in 15 Fällen wurde nach der ersten Untersuchung trotz Empfehlung keine immunsuppressive Behandlung begonnen. Bei mehreren Patienten fehlten die vollständigen Messergebnisse, so wurde auch bei diesen Patienten in einigen Fällen nur der Pulsatilitätsindex dokumentiert, während die Ergebnisse der mittleren Flussgeschwindigkeit nicht dokumentiert wurden. Bei 2 der Patienten waren die klinischen Daten unvollständig, so dass sie von der Studie ausgeschlossen werden mussten.

### **4.2.2 Messergebnisse**

#### **4.2.2.1 Arteria mesenterica superior**

Bei allen 21 Patienten wurde im nüchternen Zustand während beider Untersuchungen der Pulsatilitätsindex gemessen. Die Ergebnisse für die basale mittlere Flussgeschwindigkeit lagen bei 17 (81%), für den Widerstandsindex bei 20 von 21 Patienten (95%) vor. Die Messung der Flussparameter nach Einnahme der Reizmahlzeit wurde lediglich in 9 Fällen durchgeführt.



Für beide Messzeitpunkte fielen postprandial die Werte für Pulsatilitätsindex und Widerstandsindex signifikant ab ( $p < 0,008$ ). Die Werte für die mittlere Flussgeschwindigkeit waren dagegen signifikant erhöht ( $p < 0,008$ ). (Tab. 12)

#### **4.2.2.2 Arteria mesenterica inferior**

Dieses Gefäß war bei 19 Patienten (91%) dopplersonographisch beurteilbar. Werte für den Pulsatilitätsindex lagen in allen Fällen, für die mittlere Flussgeschwindigkeit in 15 (71%) und für den Widerstandsindex in 18 Fällen (86%) vor. Eine valide postprandiale Messung war nur bei 8 Patienten (38%) möglich.

Bei Vergleich der basalen mit den postprandialen Werten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p > 0,05$ ). (Tab. 12)

#### **4.2.3 Krankheitsaktivität**

Auch bei Patienten mit Colitis ulcerosa fanden sich im Hinblick auf die folgenden Parameter der Krankheitsaktivität (Truelove-Index, CRP) keine signifikanten Unterschiede zwischen den entsprechenden Messwerten in der AMS basal und postprandial und der AMI basal und postprandial.

##### Truelove-Index

Der Truelove-Index lag bei der ersten Untersuchung im Mittel bei  $2,86 \pm 0,48$  (2-3) und bei der zweiten Untersuchung bei  $0,90 \pm 0,63$  (0-2) ( $p < 0,001$ ). (Tab. 12)

##### C – reaktives Protein

Das CRP war bei den Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich der beiden Untersuchungen signifikant unterschiedlich ( $p < 0,03$ ). Es betrug bei der ersten Untersuchung im Mittel  $36 \pm 41$  mg/dl (0-137mg/dl) und bei der zweiten Untersuchung  $11 \pm 16$  mg/dl (0-61mg/dl). (Tab. 12)

#### **4.2.4. Flussmessungen im Verlauf**

##### **4.2.4.1 Arteria mesenterica superior**

Für die A. mesenterica superior lagen bei 21 Patienten valide Werte des Pulsatilitätsindex vor. Unter immunsuppressiver Therapie erreichten 13 Patienten (62%) eine stabile Remission, 8 (38%) erlitten einen Rückfall innerhalb von 12 Monaten. (Tab. 13)

Eine Remission konnte durch Anstieg des Pulsatilitätsindex im Verlauf in 7 Fällen (54%) richtig vorausgesagt werden ( $p < 0,05$ ). Ein Rezidiv wurde dagegen nur in der Hälfte der Fälle richtig erkannt ( $p > 0,05$ ).

Genauere Ergebnisse konnten durch Messung des Widerstandsindex erzielt werden. Es wurde eine Remission bei 8 von 12 (67%) und ein Rezidiv bei 5 von 8 Patienten (63%) korrekt vorausgesagt. So wurden in Fällen einer anhaltenden Remission ein signifikanter Anstieg ( $p < 0,02$ ), bei einem Rezidiv ein relevanter Abfall der RI-Werte ( $p < 0,05$ ) in der überwiegenden Zahl der Fälle festgestellt. Für diese Ergebnisse ließen sich ein negativ prädiktiver Wert zur Vorhersage einer Remission von 0,73 und ein positiv prädiktiver Wert zur Vorhersage eines Rezidivs von 0,56 errechnen.

Die Ergebnisse der mittleren Flussgeschwindigkeit ließen keine valide Vorhersage zu. Die Sensitivität dieses Parameters lag nur bei 33% und der positiv prädiktive Wert bei 0,29. (Tab. 14, 15; Abb. 5)

Postprandiale Messungen wurden nur bei einem kleinen Teil der Patienten durchgeführt ( $n = 9$ ). Valide Aussagen zur Wertigkeit waren daher nicht möglich. (Abb. 6)

##### **4.2.4.2 A. mesenterica inferior**

Die A. mesenterica inferior war bei 19 von 21 Patienten (90%) (Remission:12, Rezidiv:7) unter Nüchternbedingungen ausreichend darstellbar. (Tab. 16)

Mit Hilfe des Pulsatilitätsindex war es möglich, eine Remission bei 7 (58%), ein Rezidiv dagegen nur bei 4 Patienten (56%) korrekt vorherzusagen. Bei Patienten mit anhaltender Remission kam es zu einem signifikanten Anstieg der Werte bei der Wiederholungsmessung ( $p < 0,05$ ), bei Patienten mit Rezidiv allerdings im Mittel nur zu einem nicht signifikanten Abfall ( $p > 0,05$ ). Die negativ und positiv prädiktiven Werte waren entsprechend 0,64 und 0,4.

Es fiel schon bei Betrachtung der Ausgangswerte, ohne die Einteilung in Remissions- und Rezidivpatienten, ein signifikanter Abfall der mittleren Flussgeschwindigkeit auf ( $p < 0,05$ ). Eine Verbesserung der Spezifität (richtig vorhergesagte Remissionen) (80%) konnte man durch die Messung der mittleren Flussgeschwindigkeit erreichen, jedoch nur auf Kosten der Sensitivität, die bei 20% lag. Die prädiktiven Werte waren entsprechend niedrig (NPV 0,67, PPV 0,33).

Die Berechnung des Widerstandsindex erbrachte keine verwertbaren Ergebnisse. Weder bei den Remissions- noch bei den Rezidivpatienten ergab sich ein signifikanter Anstieg oder Abfall der Werte ( $p > 0,05$ ). Bedingt durch zu kleine Fallzahlen sind die Aussagen im Hinblick auf Messungen (RI,  $V_{\text{mean}}$ ) nur als Tendenz anzusehen. (Tab. 17, 18; Abb. 7) Postprandiale Messungen wurden nur bei einem kleinen Teil der Patienten durchgeführt ( $n = 8$ ). Valide Aussagen zur Wertigkeit waren daher ebenfalls nicht möglich. (Abb.8)

#### **4.2.4.3 Korrelationen**

Eine Korrelation der verschiedenen Messungen untereinander ergab bei Colitis ulcerosa keine Verbesserung des  $\chi^2$ -Tests und der Vorhersagewerte.

#### **4.2.4.4 Korrelationen der Flussmessungen mit Parametern der Krankheitsaktivität und Behandlung**

Der Verlauf der Erkrankung und dessen richtige oder falsche Vorhersage stand auch bei den Patienten mit Colitis ulcerosa in keinem Zusammenhang mit Truelove-Index, CRP (Tab. 19, 20), Zeitintervall seit Erstdiagnose, Geschlecht und dem Zeitabstand zwischen den Untersuchungen. Auch die Lokalisation der Entzündung hatte keinen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf. Obwohl bei Patienten mit Linksseitencolitis die Entzündungslokalisation nicht im Versorgungsgebiet der A. mesenterica superior liegt, ergaben sich keine ungenaueren Vorhersagewerte im Vergleich zur A. mesenterica inferior. Diese Aussage traf umgekehrt auch für die Messung der A. mesenterica inferior bei Patienten mit ausgedehnter Colitis zu. Die Wahl des Immunsuppressivums sowie die Dosierung hatten keinen Einfluss auf den Verlauf nach 12 Monaten. Ähnlich wie bei den Patienten mit M. Crohn war eine höhere Steroiddosis bei der Wiederholungsmessung hinweisend auf ein Rezidiv.

## 5. Diskussion

Die dopplersonographische Analyse des mesenterialen Blutflusses hat in den letzten Jahren für die Beurteilung der Krankheitsaktivität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Als nicht-invasives und schmerzfreies Verfahren bietet es eine Ergänzung zu den gängigen laborchemischen und anderen apparativen Untersuchungen. Die Erstdiagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung muss weiterhin auf dem Standardweg mit laborchemischen und pathologischen Untersuchungen, Endoskopie und radiologischen Methoden gestellt werden, da sich die Dopplersonographie zu diesem Zweck nicht eignet (van Oostayen et al., 1998<sup>1</sup>). Zur Aktivitätsbestimmung der Erkrankung hat das Verfahren jedoch mittlerweile in einigen Kliniken den Einzug in den klinischen Alltag erhalten und wird in Zukunft an Bedeutung gewinnen, wenn mehr auf diesem Verfahren basierende Studien vorliegen (Schreiber und Fölsch, 2003).

Auch wenn schon seit über 30 Jahren chronisch entzündliche Darmerkrankungen immunsuppressiv behandelt werden (George et al., 1996; Pearson et al., 2001), ist dies die erste Studie, die direkt den dopplersonographisch in den Mesenterialarterien (A. mesenterica superior und A. mesenterica inferior) gemessenen Blutfluss mit dem Verlauf der Erkrankung über 12 Monate bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen unter immunsuppressiver Behandlung (6-Mercaptopurin, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus) in Verbindung setzt. Bislang durchgeführte Studien basierten nur auf einer Medikation mit Mesalazin und/oder Kortikosteroiden und haben die Dopplersonographie zur Aktivitätsbestimmung der Krankheiten angewandt (Bolondi et al., 1992; Maconi et al., 1996; Silvan Delgado et al., 1997; Van Oostayen et al., 1997; Van Oostayen et al., 1998<sup>1</sup>; Van Oostayen et al., 1998<sup>2</sup>; Giovagnorio et al., 1998; Maconi et al., 1998; Mirk et al., 1999; Sigirci et al., 2001; Kalantzis et al., 2002). Verlaufsuntersuchungen zur Rezidivvorhersage unter Behandlung mit Kortikosteroiden wurde bis jetzt nur von unserem Institut (Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck) veröffentlicht (Ludwig et al., 1999<sup>1</sup>; Ludwig et al., 1999<sup>2</sup>).

Die Ergebnisse der vorliegenden Verlaufsuntersuchung zeigen einen abfallenden Pulsatilitätsindex bei der zweiten Messung in klinischer Remission bei allen Crohn-Patienten, die einen Rückfall in den beobachteten 12 Monaten erlitten. Dementsprechend zeigt die Mehrheit der auf die immunsuppressive Therapie ansprechenden Patienten mit Morbus Crohn (75%) ansteigende PI-Werte. Anzumerken ist, dass alle Patienten die einen

diskordanten PI-Verlauf, d.h. einen Abfall des Pulsatilitätsindex bei klinischer Remission, zeigten und damit eine falsche Vorhersage lieferten, schon zu Beginn der Studie eine niedrigere Krankheitsaktivität aufwiesen (CDAI:  $160\pm 8$ ). Dies deutet darauf hin, dass die Methode bei Patienten mit höhergradiger Krankheitsaktivität eine deutlich bessere Aussagekraft besitzt. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der 1999 an unserem Institut durchgeführten Studie, bei der Patienten mit aktivem Morbus Crohn unter Behandlung mit Kortikosteroiden untersucht wurden und sich die dopplersonographische Analyse, v.a. die Auswertung des Verlaufs des Pulsatilitätsindex, als eine potente nicht-invasive Methode herausstellte, um das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie zu beurteilen und dadurch nötigenfalls frühestmöglich zu verbessern (Ludwig et al., 1999<sup>1</sup>). Ähnliche gute Vorhersageergebnisse wurden auch bei Patienten mit Colitis ulcerosa unter Behandlung mit Kortikosteroiden erzielt (Ludwig et al., 1999<sup>2</sup>). In der vorliegenden Studie zeigte sich bei Colitis-ulcerosa-Patienten allerdings keine klare Beziehung zwischen mesenterialem Blutfluss und Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie.

Azathioprin und 6-Mercaptopurin sind Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von chronisch aktivem Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Ihre Wirksamkeit hinsichtlich Einleitung und Erhaltung einer Remission ist klar belegt für beide Krankheitsbilder, wobei für die Colitis ulcerosa deutlich weniger kontrollierte Studien vorliegen (Rosenberg et al., 1975; Present et al., 1980; Kirk et al., 1982; Pearson et al., 1995; Sandborn et al., 2001). Vor allem bei schwerem akuten oder chronisch-aktivem (steroidrefraktär oder -abhängig) Verlauf, wird eine immunsuppressive Therapie bereits im akuten Schub begonnen. Außerdem hat Azathioprin einen Steroid-einsparenden Effekt, d.h. die Steroiddosis kann schneller reduziert werden, ohne dass erneut ein Rezidiv eintritt (Pearson et al., 1995). Auf die Steroidgabe bei Morbus Crohn oder die Gabe von Tacrolimus und/oder Steroiden bei Colitis ulcerosa kann jedoch zu Beginn der immunsuppressiven Therapie nicht verzichtet werden, da die volle Wirkung von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin erst nach etwa 3-6 Monaten eintritt (Ewe et al., 1993; Candy et al., 1995; Pearson et al., 1995; Stange et al., 1997; Ludwig und Stange, 1999). In dieser Studie waren nach 12-monatiger immunsuppressiver Therapie 52% der Patienten mit Morbus Crohn und 62% der an Colitis ulcerosa Erkrankten in klinischer Remission. Diese Ergebnisse stimmen sehr gut mit kontrollierten retrospektiven Studien überein, in denen Remissionsraten unter kontinuierlicher immunsuppressiver Behandlung mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin für Morbus Crohn von 42-67% (Candy et al., 1995, Pearson et al., 2001) und für Colitis ulcerosa von 64-87% (Hawthorne et al., 1992; Fraser et al., 2002) beschrieben werden.

Daraus lässt sich ein Therapieversagen bei einem Drittel bis zur Hälfte der behandelten Personen ableiten. Erst vor kurzem wurde nachgewiesen, dass vor allem die Konzentration der aktiven Metabolite im Blut mehr als die adäquate Dosierung des Medikamentes oder die Dauer der Verabreichung mit dem therapeutischen Erfolg assoziiert ist (Dubinsky et al., 2000). Eine ausreichende Konzentration des aktiven Metabolits 6-Thioguanin ist jedoch bei Ausschöpfung der Höchstdosis der Medikamente nicht immer zu erreichen, wahrscheinlich bedingt durch unterschiedliche Metabolisierungswege (Dubinsky et al., 2002). In der vorliegenden Studie wurde die Gabe von Azathioprin in einer Dosis von 1,5-2 mg pro kg Körpergewicht angestrebt und 6-Mercaptopurin in einer Dosis von 75 mg verabreicht. Diese Dosierung ist geringer als in den Leitlinien empfohlen (2-2,5 mg/kg KG). Ob tatsächlich in allen Fällen therapeutisch wirksame Spiegel vorlagen, bleibt unklar, da eine regelhafte Messung der aktiven Metaboliten (6-Thioguanine) nicht durchgeführt wurde. Der Median der Dosierung der Immunsuppressiva in den Untergruppen unserer Studie war jedoch überall gleich, so dass eine Beeinflussung der Ergebnisse durch ein unterschiedliches therapeutisches Regime unwahrscheinlich ist.

Bislang wurden verschiedene Ansätze verfolgt, um Patienten zu identifizieren, bei denen nach erreichter klinischer Remission ein hohes Risiko besteht, einen erneuten Rückfall zu erleiden. Aus epidemiologischen Untersuchungen ist bekannt, dass bei fast der Hälfte aller Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen ein chronisch aktiver Verlauf vorliegt, der immunsuppressiv behandelt werden muss (Munkholm et al., 1994). Eine dauerhafte Remission kann jedoch auch unter dieser Therapie nicht bei allen Patienten erreicht werden. Obwohl die Nebenwirkungen dieser Medikamente kontrollierbar sind (Present et al., 1989), die Anwendung während einer Schwangerschaft als sicher angesehen wird (Alstead et al., 1990) und auch das Risiko einer Neoplasie über längere Beobachtungszeiträume nicht höher liegt als im Vergleichskollektiv (Conell et al., 1994), ist nicht zuletzt aus diesen Gründen eine frühestmögliche Aussage über ein Nichtansprechen auf eine immunsuppressive Therapie sehr wünschenswert.

Bei Morbus Crohn haben sich die meisten klinischen Verlaufparameter wie Erkrankungsalter, Zeitraum und Krankheitsausdehnung als unzuverlässig herausgestellt (Arnott et al., 2002). Diese Feststellung wurde auch in der vorliegenden Studie bestätigt, da sich die Untergruppen (Rezidiv, Remission) im Bezug auf diese Parameter nicht signifikant unterschieden. Eine Ausnahme stellt das Rauchverhalten der Patienten dar. Raucher zeigen insgesamt eine größere Anfälligkeit für die Erkrankung und eine erhöhte Rezidivfrequenz. Sie müssen häufiger operiert werden und haben insgesamt eine erhöhte

Mortalität (Cottone et al., 1994; Yamamoto et al., 1999). Auch wenn endoskopisch sichtbare entzündliche Veränderungen nach medikamenteninduzierter Remission die prognostische Aussage im Hinblick auf die Rezidivhäufigkeit nicht beeinflussen (Lorenz-Meyer et al., 1985), weisen andere Untersuchungen darauf hin, dass die Persistenz einer endoskopisch nicht sichtbaren inflammatorischen Schleimhautinfiltration mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert ist. So kann eine erhöhte Sekretion von pro-entzündlichen Cytokinen, wie TNF $\alpha$  oder IL-1 $\beta$  in Monozyten der Lamina propria, ein Rezidiv nach steroidinduzierter Remission vorhersagen (Schreiber et al., 1999). Weiterhin erlaubt die Messung des fäkalen Calprotectins, des Hauptproteins im Cytosol der Neutrophilen, die Vorhersage eines Rezidivs mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 83%, sofern man einen unteren Schwellenwert von 50mg/L annimmt (Tibble et al., 2000). Auch eine Erhöhung der intestinalen Permeabilität, gemessen mit dem Lactulose-Mannitol-Test, weist auf eine persistierende Krankheitsaktivität hin und korreliert mit der Rezidivhäufigkeit (Wyatt et al., 1993). Aus verschiedenen meist praktischen Gründen hat jedoch bislang keine dieser Methoden den klinischen Alltag erreicht. Außerdem wurden die meisten dieser Daten bei Patienten in klinischer Remission erhoben, es fehlen dagegen Untersuchungen mit Patienten mit chronisch-aktivem Verlauf und der Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie.

Weibliches Geschlecht, Alter jünger als 31 Jahre und Dauer der Remission länger als 6 Monate sind klinische Parameter, die bei Patienten mit Morbus Crohn auf ein andauerndes Ansprechen auf die Therapie mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin hinweisen. Bei Colitis ulcerosa werden vor allem eine niedrige Leukozytenanzahl und ein höheres MCV (mean corpuscular volume) als Prädiktoren für eine längere Remission angesehen (Fraser et al., 2002). In der vorliegenden Studie war der Verlauf der Erkrankung sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa allerdings unabhängig von diesen klinischen Parametern.

Entsprechend den bekannten Ergebnissen bei Patienten in steroidinduzierter Remission (Ludwig et al., 1999<sup>1</sup>; Ludwig et al., 1999<sup>2</sup>) erwies sich der Pulsatilitätsindex der A. mesenterica superior auch in dieser Studie als ein zuverlässiger Marker zur Vorhersage des Ansprechens auf die immunsuppressive Therapie bei Patienten mit Morbus Crohn. Die Ergebnisse bei Colitis ulcerosa stimmen jedoch nicht mit denen der vorherigen Studie überein. Eine Vorhersage war weder mit Hilfe des Pulsatilitätsindex der A. mesenterica inferior noch mit dem Pulsatilitätsindex der A. mesenterica superior möglich. Erklärungen für diesen Unterschied sind möglicherweise unterschiedliches Ausbreitungsmuster und

Schweregrad der Entzündung bei den beiden Erkrankungen. Möglicherweise ist auch der mukosale Heilungsablauf bei beiden Erkrankungen unterschiedlich, was sich in der differentiellen Darmdurchblutung widerspiegelt. In diesem Zusammenhang zeigten angiographische Studien mit Messungen des regionalen intestinalen Blutflusses eine Hyperämie mit signifikanter Zunahme des Blutflusses bei aktivem entzündlichem Schub, während chronisch entzündetes Gewebe eine deutlich verringerte Perfusion aufwies (Brahme et al., 1970; Hulten et al., 1977). Weiterhin korrelierten bei Messungen mittels konventioneller und Power-Dopplersonographie Blutfluss und Gefäßwiderstand in den splanchnischen Gefäßen und Darmwand-Kapillaren mit dem Ausmaß der entzündlichen Läsionen (Ludwig et al., 1999<sup>1</sup>; Heyne et al., 2002). Ob Änderungen des Blutflusses in den Darmwand-Kapillaren mit denen in den arteriellen splanchnischen Gefäßen direkt korrelieren, ist bislang nicht geklärt. Auch wenn mittels Power-Dopplersonographie eine erhöhte Vaskularisation in erkrankten Darmabschnitten nachgewiesen wurde (Heyne et al., 2002), zeigten direkte Untersuchungen an Darmkapillaren das Vorliegen einer schweren endothelialen Dysfunktion in erkrankten Darmsegmenten, nicht jedoch in angrenzenden gesunden Abschnitten (Hatoum et al., 2003). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die unterschiedliche Wirkung von Kortikosteroiden und Azathioprin nicht ursächlich für diese Dysfunktion ist, auch weil die systemische Gabe dieser Medikamente die Kapillardurchblutung in normalen Darmabschnitten nicht beeinträchtigt. Darüber hinaus wurde in Verlaufsendoskopien unter Azathioprin- oder 6-Mercaptopurin-Therapie festgestellt, dass die Dünndarmschleimhaut verglichen mit der des Dickdarms langsamer abheilt (D'Haens et al., 1997). Möglicherweise können einige dieser anatomischen und dynamischen Variablen die unterschiedlichen Ergebnisse bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa erklären.

Zuletzt sollen mögliche Kritikpunkte an dieser Studie diskutiert werden. Eine Remission durch Azathioprin oder 6-Mercaptopurin wird bei der Mehrheit der behandelten Patienten frühestens nach 3 Monaten erreicht (Present et al., 1980). In dieser Studie wurde diese allerdings im Mittel schon nach 10 bis 12 Wochen festgestellt. Man kann daraus schließen, dass zumindest ein Teil der beobachteten Wirkungen durch die parallel gegebenen Kortikosteroide bedingt ist. Unter Berücksichtigung der oben geführten Diskussion ist allerdings trotz unterschiedlicher Wirkmechanismen von Kortikosteroiden und Thioguaninen eine Mukosaheilung, u.a. wiedergespiegelt durch Absinken des fäkalen Calprotectins für beide Medikamente nachgewiesen worden (Thjodleifsson et al., 2003). Daher kann die Vergleichbarkeit der Flussmessungen im Hinblick auf die Prognose für



beide Therapieansätze angenommen werden. Eine weitere Fehlerquelle kann durch Ungenauigkeiten der Pulsatilitätsindex-Messung im Verlauf aufgetreten sein. Allerdings liegt die bei uns festgestellte Ungenauigkeit bei Verlaufsmessungen für den Pulsatilitätsindex nur bei 6-9% (Ludwig et al., 1999<sup>1</sup>) und damit deutlich niedriger als die etwa 22-25% absolute Änderung der Flusswerte. Darüber hinaus war die dopplersonographische Prognose bei allen Patienten mit Morbus Crohn korrekt, bei denen die Entwicklung des Pulsatilitätsindex-Verlaufs (Anstieg bzw. Abfall) der basalen Messung mit der postprandialen Messung übereinstimmte. Schlussendlich handelte es sich nicht um eine kontrollierte Studie und die Dosierungen von Kortikosteroiden und Immunsuppressiva variierten. Allerdings ergab die retrospektive Analyse der Subgruppen im Hinblick auf Schwere und Ausbreitung der Erkrankung sowie die Medikation keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend erlaubt eine dopplersonographische Erhebung des Pulsatilitätsindexes der A. mesenterica superior eine Vorhersage des Verlaufs von chronisch-aktivem Morbus Crohn unter immunsuppressiver Behandlung und damit eine Aussage über das Ansprechen bzw. ein frühzeitiges Versagen der Therapie. Bei chronisch-aktiver Colitis ulcerosa ist mit dieser Methode jedoch keine relevante Aussage zu erzielen.

Zukünftige Studien sollten sich unter anderem mit der Frage beschäftigen, ob eine frühe therapeutische Intervention (z.B. Umstellung der Therapie, Operation) bei Patienten mit persistierendem hohen Blutfluss den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen kann.

## 6. Zusammenfassung

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind chronische, rezidivierend auftretende entzündliche Darmerkrankungen. Zwischen zwei Schüben kann es zu Intervallen völliger Beschwerdefreiheit kommen. Medikamentös werden die Erkrankungen mit Mesalazin und Steroiden behandelt. Bei besonders schweren, meist steroidabhängigen oder steroidresistenten Verläufen ist eine zusätzliche immunsuppressive Therapie erforderlich. Im Hinblick auf die krankheitsbedingt eingeschränkte Lebensqualität und potentielle Medikamentennebenwirkungen ist die frühzeitige Vorhersage eines Rezidivs von großer klinischer Bedeutung. Bei Patienten in Remission ist ein Rezidiv wahrscheinlich, wenn eine pathologisch erhöhte Permeabilität im Dünndarm vorliegt oder Entzündungsmarker im Serum und in der Darmmukosa erhöht nachweisbar bleiben. Außerdem spricht eine dopplersonographisch nachweisbare, trotz klinischer Remission gesteigerte splanchnische Hyperämie für ein frühzeitiges Rezidiv unter Steroidtherapie. In der vorliegenden Arbeit sollte geklärt werden, ob sich diese nicht-invasive Methode auch zur Verlaufsbeurteilung unter immunsuppressiver Therapie eignet.

Aus einem Patienten-Kollektiv von 305 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurden 52 Patienten (MC: 31; CU: 21) analysiert, bei denen im akuten Schub (CDAI > 150; TL > 2) mit einer immunsuppressiven Therapie begonnen und zu diesem Zeitpunkt eine quantitative Dopplersonographie der Mesenterialgefäße durchgeführt wurde. Eine erneute Untersuchung musste in der klinischen Remission oder nach deutlicher klinischer Besserung (CDAI < 150 oder Abfall > 100 Punkte; TL < 2) erfolgt sein. Alle Patienten wurden über insgesamt 12 Monate im Hinblick auf den klinischen Verlauf nachbeobachtet.

Fünfzehn Patienten (48%) mit Morbus Crohn erlitten einen Rückfall oder mussten aufgrund von Komplikationen operiert werden, sechzehn Patienten (52%) erreichten eine andauernde Remission. Der basale Pulsatilitätsindex der A. mesenterica superior erwies sich als sensitivster Parameter zur Vorhersage des klinischen Verlaufs. Patienten mit einem frühzeitigem Rezidiv hatten alle einen signifikanten Abfall des PI bei der Wiederholungsmessung ( $p < 0,001$ ), während die meisten Patienten mit dauerhaftem Ansprechen (12 von 16, 75%) einen PI-Anstieg hatten ( $p < 0,002$ ). Es fanden sich ein positiver prädiktiver Wert zur Vorhersage eines Rezidivs von 0,79 und ein negativer prädiktiver Wert zur Vorhersage einer Remission von 1. Die zusätzliche Messung der postprandialen Flussparameter brachte keine Verbesserung der Vorhersage. Die Messung

der A. mesenterica inferior wie auch die Analyse der Krankheitslokalisation ergab bei Patienten mit Morbus Crohn keine Verbesserung der Vorhersage.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa konnten weder mit basalen noch postprandialen Messungen der A. mesenterica superior und inferior signifikante Aussagen über das Rezidivrisiko getroffen werden.

Zusammenfassend ist die dopplersonographische Analyse des Mesenterialflusses bei Patienten mit chronisch-aktivem Morbus Crohn und immunsuppressiver Therapie ein geeignetes Verfahren, ein ungenügendes Ansprechen frühzeitig vorherzusagen. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa ist die Methode nur zur genaueren Einschätzung der Krankheitsaktivität geeignet, hat jedoch keinen prädiktiven Wert. Zukünftige Untersuchungen sollten klären, ob die frühzeitige, dopplersonographisch-gesteuerte Modifikation der Therapie zu einem günstigeren Krankheitsverlauf führt.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Akazawa A, Sakaida I, Higaki S, Kubo Y, Uccida K, Okita K.  
Increased expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  messenger RNA in the intestinal mucosa of inflammatory bowel disease, particularly in patients with disease in the inactive phase.  
J Gastroenterol 2002; 37:345-353
2. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clarg ML.  
Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease.  
Gastroenterology 1990; 99(2):443-446
3. Arber N, Berliner S, Hallak A, Bujanover Y, Dotan I, Liberman E, Santo M, Moshkowitz M, Ratan J, Dotan G, Konikoff FM, Gilat T.  
Increased leucocyte adhesiveness/aggregation is a most useful indicator of disease activity in patients with inflammatory bowel disease.  
Gut 1995; 37:77-80
4. Arienti V, Califano C, Brusco G, Boriani L, Biagi F, Giulia Sama M, Sottili S, Domanico A, Corazza GR, Gasbarrini G.  
Doppler ultrasonographic evaluation of splanchnic blood flow in coeliac disease.  
Gut 1996; 39:369-373
5. Arnott ID, Kingstone K, Ghosh S.  
Abnormal intestinal permeability predicts relapse in inactive Crohn's disease.  
Scand J Gastroenterol 2000; 35(11):1163-1169
6. Arnott ID, Watts D, Ghosh S.  
Review article: is clinical remission the optimum therapeutic goal in the treatment of Crohn's disease?  
Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:857-867
7. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU.  
Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease -a long-term follow-up.  
Am J Gastroenterol. 2006 ;101(5):1048-1056
8. Best WR, Becketl JM, Singleton JW, Kern F.  
Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study.  
Gastroenterology 1976; 70:439-444

9. Best WR, Becketl JM, Singleton JW.  
Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI).  
Gastroenterology 1979; 77(4 Pt 2):843-846
10. Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F.  
The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study.  
J Clin Gastroenterol. 1988; 10(4):401-5
11. Bolondi L, Gaiani S, Barbara L.  
Accuracy and reproducibility of portal flow measurement by Doppler US.  
J Hepatol 1991; 13:269-273
12. Bolondi L, Gaiani S, Brignola C, Campirei M, Rigamonti A, Zironi G, Giochetti P, Belloli C, Miglioli M, Barbara L.  
Changes in splanchnic hemodynamics in inflammatory bowel diseases.  
Non-invasive assessment by Doppler ultrasound flowmetry.  
Scand J Gastroenterol 1992; 27:501-507
13. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matchansky C, Modigliani R, Rambaud JC.  
Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine.  
Lancet 1996; 347(8996):215-219
14. Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA.  
The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy.  
Aliment Pharmacol Ther 2000; 14(12):1561-1565
15. Bowen DG, Selby WS.  
Use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease previously intolerant of azathioprine.  
Dig Dis Sci 2000; 45(9):1810-1813
16. Brahme F, Lindström C.  
A comparative radiographic and pathological study of intestinal vasoarchitecture in Crohn's disease and in ulcerative colitis.  
Gut 1970; 11(11):928-940

17. Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Faruggia P, Tragnone A, Lanfranchi GA.  
A Laboratory Index for Predicting Relapse in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease.  
Gastroenterology 1986; 91:1490-1494
18. Britton I, Maguire C, Adams C, Russell RI, Leen E.  
Assessment of the role and reliability of sonographic post-prandial flow response in grading Crohn's disease activity.  
Clin Radiol 1998; 53(8):599-603
19. Brown KA, Back SJ, Ruchelli ED, Markowitz J, Mascarenhas M, Verma R, Piccoli DA, Baldassano RN.  
Lamina propria and circulating interleukin-6 in newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease patients  
Am J Gastroenterol 2002; 97(10):2603-2608
20. Büning J, Hundorfean G, Schmitz M, Zimmer KP, Strobel S, Gebert A, Ludwig D.  
Antigen targeting to MHC class II-enriched late endosomes in colonic epithelial cells: trafficking of luminal antigens studied in vivo in Crohn's colitis patients.  
FASEB J. 2006; 20(2):359-361
21. Burns PN, Jaffe CC.  
Quantitative flow measurements with Doppler ultrasound: techniques, accuracy, and limitations.  
Radiol Clin North Am 1985; 23(4):641-57
22. Byrne MF, Farrell MA, Abass S, Fitzgerald A, Varghese JC, Thornton F, Murray FE, Lee MJ.  
Assessment of Crohn's disease activity by Doppler sonography of the superior mesenteric artery, clinical evaluation and the Crohn's disease activity index: a prospective study.  
Clin Radiol 2001; 56(12):973-978
23. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R.  
A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease.  
Gut 1995; 37(5):674-678

24. Casini-Raggi V, Kam L, Chong YJ, Fiocchi C, Pizarro TT, Cominelli F.  
Mucosal imbalance of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease. A novel mechanism of chronic intestinal inflammation.  
J Immunol 1995; 154(5):2434-2440
25. Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, Florent C, Bouvry M, Mary JY, Modigliani R.  
Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases.  
The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives.  
Gut 1994; 35(2):231-235
26. Chey WY, Hussain A, Ryan C, Potter GD, Shah A.  
Infliximab for refractory ulcerative colitis.  
Am J Gastroenterol 2001; 96(8):2373-2381
27. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE.  
Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease.  
Lancet 1994; 21;343(8908):1249-1252
28. Cottone M, Rossellini M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Capello M, Traina M, Tonelli F, Pagliaro L.  
Smoking habits and recurrence in Crohn's disease.  
Gastroenterology 1994; 106(3):643-648
29. Den Hond E, Hiele M, Evenepoel P, Peeters M, Ghooos Y, Rutgeerts P.  
In vivo butyrate metabolism and colonic permeability in extensive ulcerative colitis.  
Gastroenterology 1998; 115(3):745-790
30. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P.  
Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease.  
Gastroenterology 1997;112(5):1475-81.
31. Dignass AU, Herrlinger K, Scholmerich J.  
Ulcerative colitis. Chronic active course.  
Z Gastroenterol. 2004; 42(9):1006-1010

32. D'Inca R, Di Leo V, Corrao G, Martines D, D'Odorico A Mestriner C, Venturi C, Longo G, Sturniolo GC.  
Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease.  
*Am J Gastroenterol* 1999; 94(10):2956-2960
33. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Tragan SR, Sinnott D, Theoret Y, Seidman EG.  
Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease.  
*Gastroenterology* 2000; 118(4):705-713
34. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Siedman EG, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA.  
6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease.  
*Gastroenterology* 2002; 122(4):904-915
35. Duerr RH.  
The genetics of inflammatory bowel disease.  
*Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(1):63-76
36. Esteban JM, Maldonado L, Sanchiz V, Minguez M, Benages A.  
Activity of Crohn's disease assessed by Doppler ultrasound analysis of the affected loops.  
*Eur Radiol* 2001; 11(8):1423-1428
37. Ewe K, Press AG, Singe CC, Stuffer M, Ueberschaer B, Hommel G, Meyer zum Buschenfelde KH.  
Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease.  
*Gastroenterology* 1993; 105:367-372
38. Fais S, Capobianchi MR, Silvestri M, Mercuri F, Pallone F, Dianzani F.  
Interferon expression in Crohn's disease patients: increased interferon-gamma and -alpha mRNA in the intestinal lamina propria mononuclear cells.  
*J Interferon Res* 1994; 14(5):235-238
39. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JWD.  
Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators.  
*N Engl J Med* 1995; 332(5):292-297



40. Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, David-Walek T, Stange EF.  
Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease:  
immunomodulation by tacrolimus (FK506).  
Am J Gastroenterol 1998; 93(10):1860-1866
41. Fellermann K, Steffen M, Stein J, Raedler A, Hämling J, Ludwig D, Loeschke K,  
Stange EF.  
Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel  
disease.  
Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:171-176
42. Fellermann K, Stange EF.  
Defensins – innate immunity at the epithelial frontier.  
Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(7):771-776
43. Fickert P, Hinterleitner TA, Wenzl HH, Aichbichler BW, Petritsch W.  
Mycophenolate mofetil in patients with Crohn's disease.  
Am J Gastroenterol 1998; 93(12):2529-2532
44. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP.  
The efficiency of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30  
year review.  
Gut. 2002; 50(4):485-489
45. Gallavan RH Jr., Chou CC, Kvietys PR, Sit SP.  
Regional blood flow during ingestion in the conscious dog.  
Am J Physiol 1980; 238(2):H220-225
46. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH.  
The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine  
Am J Gastroenterol 1996; 91(9):1711-1714
47. Gibson R, Gibson P, Donlan J, Padmanabhan R.  
Modified Doppler Flowmetry in the Splanchnic Circulation  
Gastroenterology 1993; 105:1029-1034
48. Gill RW.  
Pulsed Doppler with B-mode imaging for quantitative blood flow measurement.  
Ultrasound Med Biol 1979; 5(3):223-235
49. Gill RW.  
Measurement of blood flow by ultrasound: accuracy and sources of error.  
Ultrasound Med Biol 1985; 11(4):625-641

50. Giovagnorio F, Diacinti D, Vernia P.  
Doppler sonography of the superior mesenteric artery in Crohn's disease.  
Am J Roentgenol 1998; 170(1):123-126
51. Gosling RG, King DH, Newman DL, Woodcock JP.  
Transcutaneous measurement of arterial blood velocity by ultrasound.  
In: Ultrasonics for industry conference papers. Guildford, England: IPC,1969;16-32
52. Hampe J, Schreiber S, Shaw SH, Lau KF, Bridger S Macpherson AJ, Cardon LR, Sakul H, Harris TJ, Buckler A, Hall J, Stokkers P, van Deventer SJ, Nurnberg P, Mirza MM, Lee JC, Lennard-Jones JE, Mathew CG, Curran ME.  
A genomwide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large european cohort  
Am J Hum Genet. 1999; 64(3):808-816
53. Hampe J, Grebe L, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, Jahnsen J, Moum B, Klump B, Krawczak M, Mirza MM, Foelsch UR, Vatn M, Schreiber S.  
Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study.  
Lancet 2002; 11;359(9318):1661-1665
54. Hatoum OA, Binion DG, Otterson MF, Guttermann DD.  
Acquired microvascular dysfunction in inflammatory bowel disease: Loss of nitric oxide-mediated vasodilatation.  
Gastroenterology 2003; 125:58-69
55. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, Scott BB, Lennard-Jones JE.  
Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis.  
BMJ. 1992; 4;305(6844):20-22
56. Herrlinger K, Stange EF.  
Azathioprine in chronic inflammatory bowel diseases. Evidence base.  
Med Klin 2000; 95(4):201-206
57. Heyne R, Schreiber S, Wedel S, Lochs H, Wermke W.  
Vascularisation and vascular resistance in the intestinal wall in inflammatory bowel disease as a sign for disease activity. (Abstract)  
Gastroenterology 1998; 114:A994

58. Heyne R, Rickes S, Bock P, Schreiber S, Wermke W, Lochs H.  
Non-invasive evaluation of activity in inflammatory bowel disease by power Doppler sonography.  
Z Gastroenterol 2002; 40:171-175
59. Hilsden RJ, Meddings JB, Hardin J, Gall DG, Sutherland LR.  
Intestinal permeability and postheparin plasma diamine oxidase activity in the prediction of Crohn's disease relapse.  
Inflamm Bowel Dis 1999; 5(2):85-91
60. Hoffmann J, Zeitz M.  
Leitlinien der DGVS: Chronisch-aktiver Morbus Crohn.  
Z Gastroenterol 2003; 41:31-35
61. Holtmann M, Wanitschke R, Helisch A, Bartenstein P, Galle PR, Neurath M.  
Anti-TNF-Antikörper zur Therapie von entzündlichen Darmstenosen bei Morbus Crohn.  
Z Gastroenterol 2003; 41:11-17
62. Hulten L, Lindhagen J, Lundgren O, Fasth S, Ahren C.  
Regional intestinal blood flow in ulcerative colitis and crohn's disease.  
Gastroenterology 1977; 72(3):388-396
63. 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.  
The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up Study.  
Gastroenterology 2002; 122(5):1242-1247
64. Kaever V, Resch K.  
Antiphlogistika und Immuntherapeutika. Pharmakotherapie der Entzündung und des Immunsystems.  
in: Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K.  
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie  
Urban & Fischer Verlag 2001; 8.Aufl.:419-424
65. Kalantzis N, Rouvella P, Tarazis S, Mourikis D, Kalantzis C, Kourkoutsakis N, Barbatzas Ch, Antoniou AG.  
Doppler US of superior mesenteric artery in the assessment of ulcerative colitis. A prospective study.  
Hepatogastroenterology 2002; 49(43):168-171

66. Kelbaek H, Munck O, Christensen NJ, Godtfredsen J.  
Central haemodynamic changes after meal.  
Br Heart J 1989; 61(6):506-509
67. Kempley ST, Gamsu HR.  
Superior mesenteric artery blood flow velocity in necrotising enterocolitis.  
Archives of disease in childhood 1992; 67:793-796
68. Kirk AP, Lennard-Jones JE.  
Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis.  
Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 1;284(6325):1291-1292
69. Kimura H, Hokari R, Miura S, Shigematsu T, Hirokawa M, Akiba Y, Kurose I,  
Higuchi H, Fujimori H, Tsuzuki Y, Serizawa H, Ishii H.  
Increased expression of an inducible isoform of nitric oxide synthase and the  
formation of peroxynitrite in colonic mucosa of patients with active ulcerative  
colitis.  
Gut 1998; 42(2):180-187
70. Koutroubakis I, Manousos ON, Meuwissen SG, Pena AS.  
Environmental risk factors in inflammatory bowel disease.  
Hepatogastroenterology 1996; 43(8):381-393
71. Lauritsen K, Laursen LS, Bukhave K, Rask-Madsen J.  
Use of colonic eicosanid concentrations as predictors of relapse in ulcerative colitis:  
double blind placebo controlled study on sulphasalazine maintenance treatment.  
Gut 1988; 29(10):1316-1321
72. Lemann M, Chamiot-Prieur C, Mesnard B, Halphen M, Messing B, Rambaud JC,  
Geurdre JP, Colombel JF, Modigliani R.  
Methotrexate for the treatment of refractory Crohn's disease.  
Aliment Pharmacol Ther. 1996; 10(3):309-314
73. Levine JJ, Pettei MJ, Valderrama E, Gold DM, Kessler BH, Trachtman H.  
Nitric oxide and inflammatory bowel disease: evidence for local intestinal  
production in children with active colonic disease.  
J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 26(1):34-38

74. Linskens RK, Huijsdens XW, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM, Meuwissen SG.  
The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics.  
Scand J Gastroenterol 2001; Suppl.(234):29-40
75. Lochs H, Adler G, Beglinger C, Duchmann R, Emmrich J, Ewe K, Gangl A, Gasche C, Hahn E, Hoffmann P, Kaskas B, Malchow H, Pohl C, Raedler A, Renner E, Scholmerich J, Schreiber S, Stange E, Tilg H, Vogelsang H, Weigert N, Zeitz M.  
Anti-TNF antibody in Crohn's disease – status of information, comments and recommendation of an international working group  
Z Gastroenterol 1999; 37(6):509-512
76. Lorenz-Meyer H, Malchow H, Miller B, Stock H, Brandes JW.  
European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): colonoscopy.  
Digestion. 1985;31(2-3):109-19
77. Ludwig D, Schwarting K, Korbel CM, Brüning A, Schiefer B, Stange EF.  
The postprandial portal flow is related to the severity of portal hypertension and liver cirrhosis.  
J Hepatology 1998; 28:631-638
78. <sup>1</sup>Ludwig D, Wiener S, Brüning A, Schwarting K, Jantschek G, Stange EF.  
Mesenteric blood flow is related to disease activity and risk of relapse in Crohn's Disease: A prospective follow-up study.  
Am J Gastroenterol 1999; 94(10):2942-2949
79. <sup>2</sup>Ludwig D, Wiener S, Brüning A, Schwarting K, Jantschek G, Fellermann K, Stahl M, Stange EF.  
Mesenteric blood flow is related to disease activity and risk of relapse in ulcerative colitis: a prospective follow up study.  
Gut 1999; 45:546-552
80. Ludwig D, Stange EF.  
Efficacy of azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: prospective one-year follow-up study. German Imurek Study Group  
Z Gastroenterol 1999; 37(11):1085-1091
81. Ludwig D, Stange EF.  
Treatment of ulcerative colitis.  
Hepatogastroenterology 2000; 47(31):83-89

82. Ludwig D, Schädel S, Brüning A, Schiefer B, Stange EF.  
48-hour hemodynamic effects in octreotide on postprandial splanchnic hyperemia in patients with liver cirrhosis and portal hypertension (Double-blind, placebo-controlled study).  
*Dig Dis Sci* 2000; 45(5):1019-1027
83. MacDermott RP, Sanderson IR, Reinecker HC.  
The central role of chemokines (chemotactic cytokines) in the immunopathogenesis of ulcerative colitis.  
*Inflamm Bowel Dis* 1998; 4(1):54-67
84. Maconi G, Imbesi V, Bianchi Porro G.  
Doppler Ultrasound Measurement of Intestinal Blood Flow in Inflammatory Bowel Disease.  
*Scand J Gastroenterol* 1996; 31:590-593
85. Maconi G, Parente F, Bollani S., Imbevi V, Ardizzone S, Russo A, Bianchi-Porro G.  
Factors affecting splanchnic haemodynamics in Crohn's disease: a prospective controlled study using Doppler ultrasound.  
*Gut* 1998; 43:645-650
86. Mirk P, Cotroneo AR, Palazzoni G, Bock E.  
Doppler ultrasonography assessment of the inferior mesenteric artery. Feasibility study and definition of morphologic and flowmetric characteristics. (Abstract)  
*Radiol Med (Torino)* 1994; 87(3):275-282
87. Mirk P, Palazzoni G, Cotroneo AR, di Stasi C, Fileni A.  
Sonographic and Doppler assessment of the inferior mesenteric artery: normal morphologic and hemodynamic features.  
*Abdom Imaging* 1998; 23(4):364-369
88. Mirk P, Palazzoni G, Gimondo P.  
Doppler sonography of hemodynamic changes of the inferior mesenteric artery in inflammatory bowel disease: preliminary data.  
*Am J Roentgenol* 1999; 173(2)
89. Moneta GL, Taylor DC, Helton WS, Mulholland MW, Strandness DE.  
Duplex ultrasound measurement of postprandial intestinal blood flow: effect of meal composition.  
*Gastroenterology* 1988; 95:1294-1301

90. Montgomery SM, Morris DL, Thompson NP, Subhani J, Pounder RE, Wakefield AJ.  
Prevalence of inflammatory bowel disease in British 26 year olds: national longitudinal birth cohort.  
BMJ 1998; 316(7137):1058-1059
91. Münch R, Jäger K.  
Duplexsonographie – eine Erweiterung der Diagnostik mesenterialer Durchblutungsstörungen  
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 1988; 77(4):51-54
92. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V.  
Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease.  
Gut 1994; 35(3):360-362
93. Neurath MF, Wanitschke R, Peters M, Krummenauer F, Meyer zu Buschenfelde KH, Schlaak JF.  
Randomised trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease.  
Gut 1999; 44(5):625-628
94. Nikolaus S, Bauditz J, Gionchetti P, Witt C, Lochs H, Schreiber S.  
Increased secretion of pro-inflammatory cytokines by circulating polymorphonuclear neutrophils and regulation by interleukin 10 during intestinal inflammation  
Gut. 1998; 42(4):470-476
95. Ochsenkühn T, Sackmann M, Göke B.  
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Kritische Diskussion von Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie.  
Radiologe 2003; 43:1-8
96. O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA.  
Use of azathioprine or 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease  
Gastroenterology 1991; 101(1):39-46
97. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, Ron Y, Reisfeld I, Broide E, Lavy A, Fich A, Eliakim R, Patz J, Bardan E, Villa Y, Gilat T.  
Methotrexat in chronic active ulcerative colitis: a double blind randomized, Israeli multicenter trial.  
Gastroenterology. 1996; 110(5):1416-1421

98. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen IA, Binder V.  
Familial occurrence of inflammatory bowel disease.  
N Engl J Med. 1991; 324(2):84-88
99. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR.  
Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis.  
Ann Intern Med 1995; 123(2):132-142
100. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR.  
Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane review).  
In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 2001
101. Pourcelot L.  
Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane.  
In: Peroneau P, ed. Velocimetrie ultrasonore Doppler. Paris: INSERM 34, 1974;  
780-785
102. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS.  
Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized,  
double-blind study.  
N Engl J Med 1980; 302(18):981-987
103. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI.  
6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short-and  
long-term toxicity.  
Ann Intern Med 1989; 111(8):641-649
104. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA,  
Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, De Woody KL, Schaible TF, van Deventer  
SJ.  
Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease.  
N Engl J Med 1999; 340(18):1398-1405
105. Qamar MI, Read AE, Skidmore R, Evans JM, Wells PN.  
Transcutaneous Doppler ultrasound measurement of superior mesenteric artery  
blood flow in man.  
Gut 1986; 27(1):100-105



106. Reinecker HC, Steffen M, Witthöft T, Pflüger I, Schreiber S, MacDermott RP, Raedler A.  
Enhanced secretion of tumor necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease.  
Clin Exp Immunol 1993; 94(1):174-181
107. Reinisch W, Gasche C, Tillinger W, Wyatt J, Lichtenberger C, Willheim M, Dejaco C, Waldhor T, Bakos S, Vogelsang H, Gangl A, Lochs H.  
Clinical relevance of serum interleukin-6 in Crohn's disease: single point measurements, therapy monitoring, and prediction of clinical relapse.  
Am J Gastroenterol 1999; 94(8):2156-2164
108. Renz-Polster H.  
Magen-Darm-Trakt: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen  
In: Renz-Polster H, Braun J  
Basislehrbuch Innere Medizin  
Urban & Fischer Verlag 2000; 1.Aufl.:573-581
109. Rizzo RJ, Sandager G, Astleford P, Payne K, Peterson-Kennedy L, Flinn WR, Yao JST.  
Mesenteric flow velocity as a function of angle of insonation.  
J Vasc Surg 1990; 11:688-694
110. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Kirsner JB.  
A controlled trial of azathioprine in the management of ulcerative colitis.  
Gastroenterology 1975; 69:96-99
111. Rutgeerts PJ, D'Haens G, Targan S, Vasilias E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogezaand RA, Braakman T, De Woody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ.  
Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease.  
Gastroenterology 1999; 117:761-769
112. Rutgeerts P.J.  
Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease  
Aliment Pharmacol Ther 2001; 15(10):1515-1525

113. Sabba C, Ferraioli G, Genesin P, Colombato L, Buonamico P, Lerner E, Taylor KJ, Groszmann RJ.  
Evaluation of postprandial hyperemia in superior mesenteric artery and portal vein in healthy and cirrhotic humans: an operator-blind echo-Doppler study.  
*Hepatology* 1991; 13(4): 714-718
114. Sandborn W, Sutherland L, Pearson DC, May G, Modigliani R, Prantera C.  
Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease (Cochrane review).  
In: *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford: Update Software, 2001
115. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, Targan SR, Podolsky DK  
Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study.  
*Inflamm Bowel Dis* 2001; 7(2):83-88
116. Sartor RB.  
Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical considerations.  
*Gastroenterology* 1994; 106(2):533-539
117. <sup>1</sup>Sartor RB.  
Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases.  
*Am J Gastroenterol* 1997; 92(12 Suppl):5S-11S
118. <sup>2</sup>Sartor RB.  
Review article: Role of the enteric microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis.  
*Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 Suppl.3:17-22
119. Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, Terwillinger JD, Lathrop GM, Bell JI, Jewell DP.  
Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12.  
*Nat Genet* 1996; 14(2):199-202
120. Saverymuttu SH, Hodgson HJ, Chadwick VS, Pepys MB.  
Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis.  
*Gut* 1986; 27(7):809-813

121. Schmitz H, Barmeyer C, Fromm M, Runkel N, Foss HD, Bentzel CJ, Riecken EO, Schulzke JD.  
Altered tight junction structure contributes to the impaired epithelial barrier function in ulcerative colitis.  
*Gastroenterology* 1999; 116(2):301-309
122. Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J, Hamling J, Koop I, Groessner B, Lochs H, Raedler A.  
Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta in relapse of Crohn's disease.  
*Lancet* 1999; 353(9151):459-461
123. Schreiber S, Fölsch UR.  
Leitlinien der DGVS: Klinische Diagnostik, Klassifikation.  
*Z Gastroenterol* 2003; 41:21-23
124. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, van Blankenstein M.  
Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD).  
*Gut* 1996; 39(5):690-697
125. Shung KK, Sigelmann RA, Reid JM.  
Scattering of ultrasound by blood.  
*IEEE Trans Biomed Eng.* 1976; 23(6):460-7
126. Sieber C, Beglinger C, Jaeger K, Hildebrand P, Stalder GA.  
Regulation of postprandial mesenteric blood flow in humans: evidence for a cholinergic nervous reflex.  
*Gut* 1991; 32(4):361-366
127. Sigirci A, Baysal T, Kutlu R, Aladag M, Sarac K, Harputluoglu H.  
Doppler sonography of the inferior and superior mesenteric arteries in ulcerative colitis.  
*J Clin Ultrasound* 2001; 29(3):130-139
128. Silvan Delgado M, Juanco Pedregal C, Parra Blanco JA, Barreda Gonzalez M.  
Usefulness of Doppler ultrasound in the evaluation of patients with active Crohn's disease.  
*Rev Esp Enferm Dig* 1997; 89(9):677-684

129. Stange EF, Schreiber S, Raedler A, Stallmach A, Scholmerich J, Loeschke K, Starlinger M, Fischbach W, Caspary WF.  
Therapy of Crohn diseases--results of a Consensus Conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases.  
Z Gastroenterol 1997; 35(7):541-54
130. Stange EF, Berndt S, Bruch H-P, Brüning A, Fleig WE, Schimmelpennig H, Schölmerich J, Schreiber S.  
Colitis ulcerosa – Morbus Crohn  
UNI-MED Verlag 1999; 1.Auflage
131. Stubbs TA, Macdonald IA.  
Within-and between-day variability in transcutaneous Doppler ultrasound measurements of superior mesenteric artery blood flow (SMABF) in the fasted state.  
Physiol Meas 1998; 19(2):181-187
132. Sturm W, Judmaier G, Moriggl B, Kathrein H.  
Die Darstellbarkeit der Arteria mesenterica inferior im Ultraschall B-Bild.  
Ultraschall Med 1995; 16(4):167-171
133. Taylor K, Holland S.  
Doppler US: Part 1. Basic Principles, Instrumentation, and Pitfalls.  
Radiology 1990; 174:297-307
134. Thjodleifsson B, Sigthorsson G, Cariglia N, Reynisdottir I, Gudbjartsson DF, Kristjansson K, Meddings JB, Gudnason V, Wandall JH, Andersen LP, Sherwood R, Kjeld M, Oddson E, Gudjonsson H, Bjarnason I.  
Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn's disease relatives?  
Gastroenterology. 2003; 124(7):1728-1737
135. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ.  
Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study.  
BMJ 1996; 312(7023):95-96
136. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I.  
Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease.  
Gastroenterology 2000; 119(1):15-22

137. Truelove SC, Witts LJ.  
Cortisone in ulcerative colitis.  
BMJ 1955; ii:1041-1048
138. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Floderus-Myrhed B.  
Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking.  
Gut 1988; 19(7):990-996
139. Van Oostayen J, Wasser MN, van Hogezaand RA, Griffioen G, Biemond I, Lamers CB, de Roos A.  
Doppler Sonography Evaluation of Superior Mesenteric Artery Flow to Assess Crohn's Disease Activity: Correlation with Clinical Evaluation, Crohn's Disease activity index and  $\alpha_1$ -Antitrypsin Clearance in Feces.  
Am J Roentgenol 1997; 168(2):429-433
140. <sup>1</sup>Van Oostayen JA, Wasser MN, Griffioen G, van Hogezaand RA, Lamers CB, de Roos A.  
Diagnosis of Crohn's ileitis and monitoring of disease activity: value of Doppler ultrasound of superior mesenteric artery flow.  
Am J Gastroenterol 1998; 93(1):88-91
141. <sup>2</sup>Van Oostayen JA, Wasser MN, Griffioen G, van Hogezaand RA, Lamers CB, de Roos A.  
Activity of Crohn's disease assessed by measurement of superior mesenteric artery flow with Doppler ultrasound.  
Neth J Med 1998; 53(6):S3-8
142. Wakefield AJ, Ekblom A, Dhillon AP, Pitillo RM, Pounder RE.  
Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection.  
Gastroenterology 1995; 108(3):911-916
143. Wells PN, Skidmore R.  
Doppler developments in the last quinquennium.  
Ultrasound Med Biol. 1985 Jul-Aug; 11(4):613-23
144. Woywodt A, Ludwig D, Neustock P, Kruse A, Schwarting K, Jantschek G, Kirchner H, Stange EF.  
Mucosal cytokine expression, cellular markers and adhesion molecules in inflammatory bowel disease.  
Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11(3):267-276

145. Wyatt J, Vogelsang H, Hubl W, Waldhoer T, Lochs H.  
Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease  
Lancet 1993; 341(8858):1437-1439
146. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR.  
Smoking is a predictive factor for outcome after colectomy and ileorectal  
anastomosis in patients with Crohn's colitis.  
Br J Surg. 1999;86(8):1069-70
147. Zwolak RM, Fillinger MF, Walsh DB, La Bombard FE, Musson A, Darling CE,  
Cronenwett JL  
Mesenteric and celiac duplex scanning: a validation study.  
J Vasc Surg 1998; 27(6):1078-1087

## **8. Anhang: Tabellen und Abbildungen**

**Tabelle 1: Crohn's Disease Activity Index (CDAI; nach Best et al., 1976)**

Variable	Multiplikations-Koeffizient
1. Anzahl der weichen Stühle in der letzten Woche	2
2. Grad der Bauchschmerzen pro Tag (Summe über eine Woche) keine = 0, gering = 1, mäßig = 2, schwer bis unerträglich = 3	5
3. Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens pro Tag (Summe über eine Woche) keine = 0, gering = 1, mäßig = 2, erheblich = 3, unerträglich = 4	7
4. Anzahl aktueller mit Morbus Crohn assoziierter Symptome ( als assoziierte Symptomkategorien gelten: Gelenkschmerzen/Arthritis, Erythema nodosum, Stomatitis aphthosa, Iritis/Uveitis, Pyoderma gangraenosum, Analfissur/Analfisteln/Abszesse, andere Fisteln, Temperatur > 37°C in der letzten Woche)	20
5. Symptomatische Durchfallbehandlung (nein = 0, ja = 1)	30
6. Resistenz im Abdomen (nein = 0, fraglich = 2, sicher = 5)	10
7. Hämatokrit (Frauen: 42 – aktueller Hkt, Männer: 47 – aktueller Hkt, Vorzeichen ist zu beachten)	6
8. Gewicht (1 – Gewicht/Standardgewicht; Vorzeichen beachten)	100

Auswertung: Der Wert der Variablen 1 – 8 wird mit dem jeweiligen Koeffizienten multipliziert. Der Aktivitätsindex ergibt sich aus der Gesamtsumme der acht Produkte. Ein CDAI < 150 spricht für eine ruhende, ein Wert > 150 für eine aktive Erkrankung.

**Tabelle 2: Truelove – Index (TL; nach Truelove et Witts, 1955)**

Kategorie	I	II	III
Stuhlfrequenz	< 4/d	*	> 6/d
Blut im Stuhl (makroskopisch)	nur wenig	*	deutlich
Fieber			
a. Abends im Mittel	keines	*	> 37,5 °C
b. an 2 von 4 Tagen	keines	*	> 37,8 °C
Tachykardie	keine	*	> 90/min
Anämie	nicht schwer	*	Hb < 75% der Norm
BSG der ersten Stunde	< 30 mm	*	> 30 mm

\* Werte, die sich weder der Kategorie I oder III zuordnen lassen

Krankheitsaktivität: Schwer = mindestens ein Kriterium in Kategorie III

Mäßig = mindestens ein Kriterium in Kategorie II, kein Kriterium in Kategorie III

Leicht = kein Kriterium in Kategorie II und III



**Tabelle 3:** Charakteristika der Studienpatienten

	<b>Morbus Crohn</b>	<b>Colitis ulcerosa</b>
	(n= 31)	(n= 21)
<b>Geschlecht</b> (m/w)	11/20	12/9
<b>Alter</b> (in Jahren)	30±11 (16-60)	41±16 (19-69)
<b>Erstdiagnose</b> (vor Jahren)	5,9±5,5 (0-20)	5,4±5,4 (0-21)
<b>Voroperiert</b> (j/n)	15/16	1/20
<b>Zeitraum zw. 1. und 2. US</b> (in Tagen)	77±67 (4-252)	84±75 (6-257)
<b>Lokalisation:</b>		
Oberer Gastrointestinal-und Dünndarmbereich	3	-
Ileocolitis	17	1
Colitis	9	21
Gesamter Darm	2	-

Mittelwert ± Standardabweichung (Verteilung in Klammern)

**Tabelle 4:** Medikation der Patienten mit Morbus Crohn (n=31)

	1. Untersuchung	2. Untersuchung
<b>Immunsuppression:</b>		
Azathioprin	-	26 / 122±38mg (50-200mg)
6-Mercaptopurin	-	3 / 75mg
Mycophenolat-Mofetil	-	2 / 2g
<u>Kombinierte Immunsuppression mit Azathioprin:</u>		
Tacrolimus	-	2
TNF- $\alpha$ -Antikörper	-	3
Methotrexat	-	1
<b>Steroidmedikation:</b>		
Prednisolon	17 / 42±31mg (10-100mg)	15 / 40±28mg (5-100mg)
Budesonid	8 / 7±1,6mg (6-9mg)	10 / 8,4±1,3mg (6-9mg)
<b>Weitere Medikamente:</b>	29	29

Anzahl der Patienten / Mittelwert der Dosis  $\pm$  Standardabweichung (in Klammern: Verteilung der Dosis)

**Tabelle 5:** Medikation der Patienten mit Colitis ulcerosa (n=21)

	1. Untersuchung	2. Untersuchung
<b>Immunsuppression:</b>		
Azathioprin	-	15 / 150±31mg (100-200mg)
6-Mercaptopurin	-	1 / 50mg
Mycophenolat-Mofetil	-	3 / 1,67±0,58g (1-2g)
Tacrolimus	-	2 / 6,64±1,12mg (5-9mg)
<u>Kombinierte Immunsuppression mit Azathioprin:</u>		
Tacrolimus	-	7
<b>Steroidmedikation:</b>		
Prednisolon	16 / 69±33mg (15-150mg)	14 / 30±16mg (5-50mg)
Budenosid	1 / 50mg	-
Methylprednisolon	2 / 9±1,4mg (8-10mg)	2 / 8,5±0,71mg (8-9mg)
<b>Weitere Medikamente:</b>	21	21

Anzahl der Patienten / Mittelwert der Dosis  $\pm$  Standardabweichung (in Klammern: Verteilung der Dosis)

**Tabelle 6:** Flussparameter und Entzündungsaktivität bei Patienten mit Morbus Crohn

	AMS basal (n=31)		AMS postprandial (n=24)		AMI basal (n=20)		AMI postprandial (n=13)	
	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US
<b>CDAI</b>	293±130	123±37 <sup>P</sup>	282±131	122±41 <sup>P</sup>	311±129	122±40 <sup>P</sup>	300±120	126±50 <sup>P</sup>
<b>CRP</b>	36±52	8±13 <sup>P</sup>	38±57	8±14 <sup>P</sup>	42±62	10±15 <sup>P</sup>	53±71	11±19 <sup>P</sup>
<b>PI</b>	2,91±0,97	2,77±0,84	1,78±0,73	1,64±0,44	3,39±1,36	3,5±1,66	3,27±0,89	3,37±1,06
<b>Vmean</b>	0,57±0,31	0,57±0,29	1,09±0,52	1,08±0,32	0,39±0,22	0,37±0,21	0,39±0,14	0,42±0,2
<b>RI</b>	0,84±0,08	0,83±0,07	0,72±0,09	0,71±0,07	0,87±0,07	0,87±0,09	0,88±0,05	0,88±0,06

Mittelwert ± Standardabweichung; <sup>P</sup> p < 0,05 (signifikanter Unterschied zwischen Werten der 1.US und 2.US)

**Tabelle 7:** Messparameter der A. mesenterica superior bei Patienten mit Morbus Crohn unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs über 12 Monate

	AMS basal				AMS postprandial			
	Remission (n=16)		Rezidiv (n=15)		Remission (n=14)		Rezidiv (n=10)	
	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US
<b>CDAI</b>	275±143	125±40 <sup>P</sup>	314±116	121±35 <sup>P</sup>	272±143	124±41 <sup>P</sup>	298±118	116±43
<b>CRP</b>	22±28	8±17 <sup>P</sup>	52±68	8±6 <sup>P</sup>	22±29	9±18 <sup>P</sup>	60±77	6±5 <sup>P</sup>
<b>PI</b>	2,45±0,83	2,87±0,95 <sup>P</sup>	3,4±0,87	2,66±0,73 <sup>P</sup>	1,49±0,47	1,61±0,32	2,18±0,85	1,68±0,59 <sup>P</sup>
<b>Vmean</b>	0,67±0,36	0,54±0,35	0,46±0,2	0,61±0,21 <sup>P</sup>	1,28±0,44	1,11±0,34	0,83±0,53	1,04±0,31
<b>RI</b>	0,8±0,09	0,84±0,06	0,87±0,04	0,83±0,07 <sup>P</sup>	0,69±0,07	0,72±0,04	0,76±0,1	0,7±0,1 <sup>P</sup>

Mittelwert ± Standardabweichung; <sup>P</sup> p < 0,05 (signifikanter Unterschied zwischen Werten der 1.US und 2.US)

**Tabelle 8:** Messparameter der A. mesenterica inferior bei Patienten mit Morbus Crohn unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs über 12 Monate

	AMI basal				AMI postprandial			
	Remission (n=12)		Rezidiv (n=8)		Remission (n=7)		Rezidiv (n=6)	
	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US
<b>CDAI</b>	313±146	119±47 <sup>P</sup>	308±106	131±19	332±134	114±62 <sup>P</sup>	263±100	146±7
<b>CRP</b>	27±30	9±18 <sup>P</sup>	66±92	9±8	32±38	15±27	77±96	7±5 <sup>P</sup>
<b>PI</b>	2,81±0,72	3±1,29	4,27±1,66	4,21±1,97	2,82±0,57	3,31±1,22	3,79±0,94	3,4±0,94
<b>Vmean</b>	0,47±0,22	0,39±0,25	0,24±0,11	0,32±0,11 <sup>P</sup>	0,47±0,1	0,44±0,25	0,27±0,09	0,37±0,08 <sup>P</sup>
<b>RI</b>	0,85±0,06	0,84±0,09	0,93±0,05	0,93±0,05	0,85±0,05	0,88±0,07	0,9±0,05	0,88±0,04

Mittelwert ± Standardabweichung; <sup>P</sup> p < 0,05 (signifikanter Unterschied zwischen Werten der 1.US und 2.US)

**Tabelle 9:** Messparameter der A. mesenterica superior bei Patienten mit Morbus Crohn in Abhängigkeit richtiger oder falscher **Remissionsvorhersage** über 12 Monate

	AMS basal						AMS postprandial					
	richtig			falsch			richtig			falsch		
	n	1.US	2.US	n	1.US	2.US	n	1.US	2.US	n	1.US	2.US
<b>PI</b>	12	2,35±0,75	3,03±0,92 <sup>P</sup>	4	2,76±1,09	2,37±0,97	9	1,31±0,27	1,64±0,28 <sup>P</sup>	5	1,81±0,61	1,56±0,41 <sup>P</sup>
<b>Vmean</b>	11	0,72±0,4	0,42±0,17 <sup>P</sup>	4	0,53±0,19	0,87±0,52	8	1,49±0,31	1,09±0,26 <sup>P</sup>	5	0,93±0,42	1,15±0,47 <sup>P</sup>
<b>RI</b>	11	0,78±0,08	0,83±0,07 <sup>P</sup>	5	0,91±0,02	0,87±0,03	8	0,66±0,04	0,73±0,04 <sup>P</sup>	5	0,74±0,07	0,71±0,03 <sup>P</sup>

Mittelwert ± Standardabweichung; <sup>P</sup> p < 0,05 (signifikanter Unterschied zwischen Werten der 1.US und 2.US)

**Tabelle 10:** Messparameter der A. mesenterica superior bei Patienten mit Morbus Crohn in Abhängigkeit richtiger oder falscher **Rezidivvorhersage** über 12 Monate

	AMS basal						AMS postprandial					
	richtig			falsch			richtig			falsch		
	n	1.US	2.US	n	1.US	2.US	n	1.US	2.US	n	1.US	2.US
<b>PI</b>	15	3,4±0,87	2,66±0,73 <sup>P</sup>	0	-	-	8	2,4±0,77	1,72±0,65 <sup>P</sup>	2	(1,31±0,61)	(1,55±0,44)
<b>Vmean</b>	11	0,44±0,21	0,64±0,21 <sup>P</sup>	2	(0,55±0,04)	(0,45±0,08)	7	0,66±0,22	1,05±0,25 <sup>P</sup>	2	(1,41±1,05)	(1±0,64)
<b>RI</b>	12	0,87±0,04	0,81±0,07 <sup>P</sup>	3	(0,89±0,04)	(0,9±0,04)	7	0,78±0,08	0,69±0,11 <sup>P</sup>	2	(0,69±0,14)	(0,73±0,11)

Mittelwert ± Standardabweichung; <sup>P</sup> p < 0,05 (signifikanter Unterschied zwischen Werten der 1.US und 2.US); ( ) statistisch nicht relevante Ergebnisse, da n ≤ 3

**Tabelle 11:** Zusammenhang zwischen Pulsatilitätsindex (AMS basal) und Aktivitätsparametern bei Patienten mit Morbus Crohn in Abhängigkeit richtiger oder falscher Prognose des therapeutischen Ansprechens

	Remission (n=16)				Rezidiv (n=15)			
	richtig (n=12)		falsch (n=4)		richtig (n=15)		falsch (n=0)	
	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US
<b>CDAI</b>	313±146	119±46 <sup>P</sup>	160±8	137±21	314±116	121±35 <sup>P</sup>	-	-
<b>CRP</b>	26±31	10±19 <sup>P</sup>	9±7	2±1	52±68	8±6 <sup>P</sup>	-	-
<b>PI</b>	2,35±0,75	3,03±0,92 <sup>P</sup>	2,76±1,09	2,37±0,97	3,4±0,87	2,66±0,73 <sup>P</sup>	-	-

Mittelwert ± Standardabweichung; <sup>P</sup> p < 0,05 (signifikanter Unterschied zwischen Werten der 1.US und 2.US)

**Tabelle 12:** Flussparameter und Entzündungsaktivität bei Patienten mit Colitis ulcerosa

	AMS basal (n=21)		AMS postprandial (n=9)		AMI basal (n=19)		AMI postprandial (n=8)	
	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US
<b>TL</b>	2,86±0,48	0,9±0,63 <sup>P</sup>	3±0	1,11±0,33 <sup>P</sup>	2,89±0,46	0,95±0,62 <sup>P</sup>	3±0	1,13±0,35 <sup>P</sup>
<b>CRP</b>	36±41	11±16 <sup>P</sup>	47±55	8±10 <sup>P</sup>	40±42	11±16 <sup>P</sup>	64±53	9±11 <sup>P</sup>
<b>PI</b>	2,76±0,92	2,86±1,08	1,6±0,46	1,71±0,57	3,26±0,88	3,34±1,19	2,97±0,8	3,42±0,98
<b>Vmean</b>	0,51±0,27	0,54±0,33	1,18±0,45	0,98±0,45	0,46±0,21	0,31±0,12 <sup>P</sup>	0,46±0,26	0,31±0,11 <sup>P</sup>
<b>RI</b>	0,83±0,08	0,83±0,1	0,73±0,07	0,72±0,08	0,87±0,06	0,87±0,06	0,87±0,06	0,89±0,05

Mittelwert ± Standardabweichung; <sup>P</sup> p < 0,05 (signifikanter Unterschied zwischen Werten der 1.US und 2.US)

**Tabelle 13:** Messparameter der A. mesenterica superior bei Patienten mit Colitis ulcerosa unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs über 12 Monate

	AMS basal				AMS postprandial			
	Remission (n=13)		Rezidiv (n=8)		Remission (n=6)		Rezidiv (n=3)	
	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US
<b>TL</b>	2,9±0,56	0,77±0,6 <sup>P</sup>	2,88±0,35	1,13±0,64 <sup>P</sup>	3±0	1±0 <sup>P</sup>	(3±0)	(1,33±0,58)
<b>CRP</b>	43±45	12±19	28±38	9±13	47±58	7±6	(47±62)	(11±17)
<b>PI</b>	2,94±0,95	3,05±1,27	2,48±0,83	2,57±0,62	1,49±0,51	1,78±0,69	(1,83±0,28)	(1,57±0,28)
<b>Vmean</b>	0,47±0,28	0,56±0,4	0,57±0,26	0,51±0,19	1,29±0,5	1,1±0,52	(0,98±0,3)	(0,73±0,04)
<b>RI</b>	0,83±0,07	0,86±0,1	0,82±0,09	0,79±0,11	0,73±0,08	0,73±0,1	(0,77±0,03)	(0,71±0,04)

Mittelwert ± Standardabweichung; <sup>P</sup> p < 0,05 (signifikanter Unterschied zwischen Werten der 1.US und 2.US); ( ) statistisch nicht relevante Ergebnisse, da n ≤ 3

**Tabelle 14:** Messparameter der A. mesenterica inferior bei Patienten mit Colitis ulcerosa unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs über 12 Monate

	AMI basal				AMI postprandial			
	Remission (n=12)		Rezidiv (n=7)		Remission (n=5)		Rezidiv (n=3)	
	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US
<b>TL</b>	2,8±0,58	0,75±0,62 <sup>P</sup>	3±0	1,29±0,49 <sup>P</sup>	3±0	1±0 <sup>P</sup>	(3±0)	(1,33±0,58)
<b>CRP</b>	48±45	12±19	31±40	10±13	77±50	7±7	(47±62)	(11±17)
<b>PI</b>	3,46±0,85	3,51±1,28	2,93±0,9	3,06±1,06	3,1±0,84	3,8±1,06	(2,75±0,84)	(2,78±0,36)
<b>Vmean</b>	0,38±0,16	0,3±0,11	0,64±0,22	0,33±0,15	0,34±0,14	0,3±0,14	(0,67±0,31)	(0,34±0,05)
<b>RI</b>	0,89±0,05	0,88±0,04	0,85±0,08	0,86±0,08	0,89±0,07	0,91±0,05	(0,85±0,06)	(0,85±0,02)

Mittelwert ± Standardabweichung; <sup>P</sup> p < 0,05 (signifikanter Unterschied zwischen Werten der 1.US und 2.US); ( ) statistisch nicht relevante Ergebnisse, da n ≤ 3

**Tabelle 15:** Messparameter der A. mesenterica superior bei Patienten mit Colitis ulcerosa in Abhängigkeit richtiger oder falscher **Remissionsvorhersage** über 12 Monate

	AMS basal						AMS postprandial					
	richtig			falsch			richtig			falsch		
	n	1.US	2.US	n	1.US	2.US	n	1.US	2.US	n	1.US	2.US
<b>PI</b>	7	2,93±1,01	3,74±1,26 <sup>P</sup>	6	2,94±0,97	2,23±0,7 <sup>P</sup>	4	1,55±0,61	2,02±0,73	2	(1,38±0,37)	(1,32±0,36)
<b>Vmean</b>	6	0,58±0,36	0,46±0,4 <sup>P</sup>	5	0,35±0,03	0,69±0,39 <sup>P</sup>	4	1,28±0,49	0,94±0,44	2	(1,3±0,73)	(1,44±0,67)
<b>RI</b>	8	0,85±0,04	0,91±0,05 <sup>P</sup>	4	0,81±0,11	0,77±0,11	3	(0,71±0,1)	(0,77±0,12)	3	(0,71±0,08)	(0,68±0,08)

Mittelwert ± Standardabweichung; <sup>P</sup> p < 0,05 (signifikanter Unterschied zwischen Werten der 1.US und 2.US); ( ) statistisch nicht relevante Ergebnisse, da n ≤ 3

**Tabelle 16:** Messparameter der A. mesenterica superior bei Patienten mit Colitis ulcerosa in Abhängigkeit richtiger oder falscher **Rezidivvorhersage** über 12 Monate

	AMS basal						AMS postprandial					
	richtig			falsch			richtig			falsch		
	n	1.US	2.US	n	1.US	2.US	n	1.US	2.US	n	1.US	2.US
<b>PI</b>	4	2,93±0,7	2,35±0,5	4	2,02±0,75	2,8±0,71	2	(1,96±0,23)	(1,44±0,23)	1	(-1,57)	(-1,84)
<b>Vmean</b>	2	(0,45±0,11)	(0,48±0,06)	4	0,64±0,3	0,53±0,25	0	-	-	3	(0,98±0,3)	(0,73±0,04)
<b>RI</b>	5	0,86±0,06	0,76±0,12 <sup>P</sup>	3	(0,75±0,11)	(0,84±0,07)	2	(0,78±0,03)	(0,7±0,04)	1	(-0,74)	(-0,75)

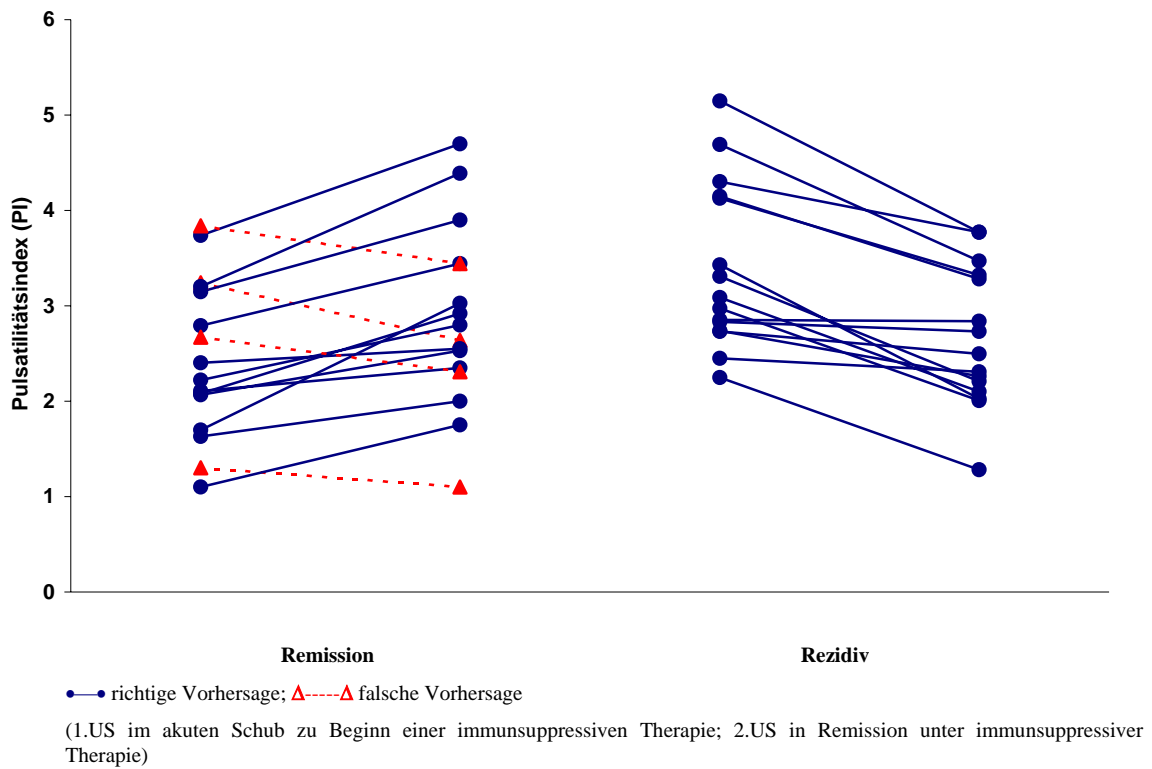
Mittelwert ± Standardabweichung; <sup>P</sup> p < 0,05 (signifikanter Unterschied zwischen Werten der 1.US und 2.US); ( ) statistisch nicht relevante Ergebnisse, da n ≤ 3

**Tabelle 17:** Zusammenhang zwischen Pulsatilitätsindex (AMS basal) und Aktivitätsparametern bei Patienten mit Colitis ulcerosa in Abhängigkeit richtiger oder falscher Prognose des therapeutischen Ansprechens

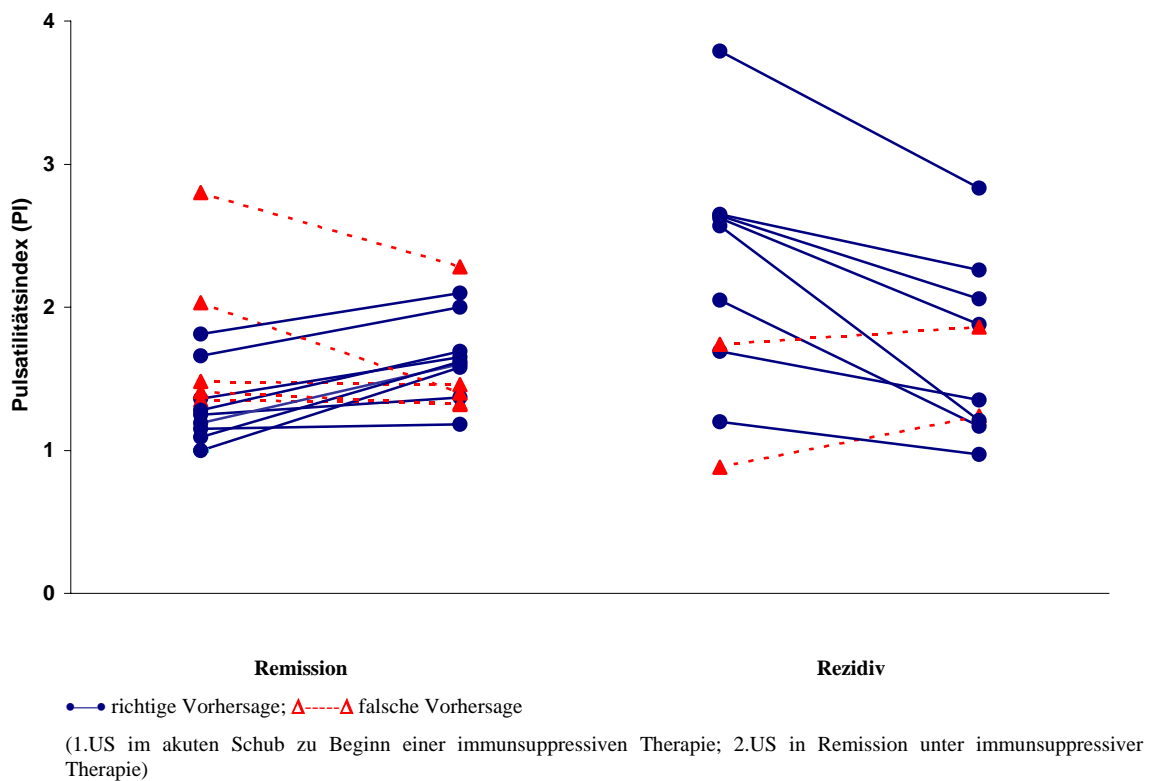
	Remission (n=13)				Rezidiv (n=8)			
	richtig (n=7)		falsch (n=6)		richtig (n=4)		falsch (n=4)	
	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US	1.US	2.US
<b>TL</b>	2,71±0,76	0,71±0,76 <sup>P</sup>	3±0	0,83±0,41 <sup>P</sup>	2,8±0,5	0,75±0,5 <sup>P</sup>	3±0	1,5±0,58 <sup>P</sup>
<b>CRP</b>	55±54	17±23	32±31	6±7	10±7	7±14	46±50	10±14
<b>PI</b>	2,93±1,01	3,74±1,26 <sup>P</sup>	2,94±0,97	2,23±0,7 <sup>P</sup>	2,93±0,7	2,35±0,5	2,02±0,75	2,8±0,71

Mittelwert ± Standardabweichung; <sup>P</sup> p < 0,05 (signifikanter Unterschied zwischen Werten der 1.US und 2.US); ( ) statistisch nicht relevante Ergebnisse, da n ≤ 3

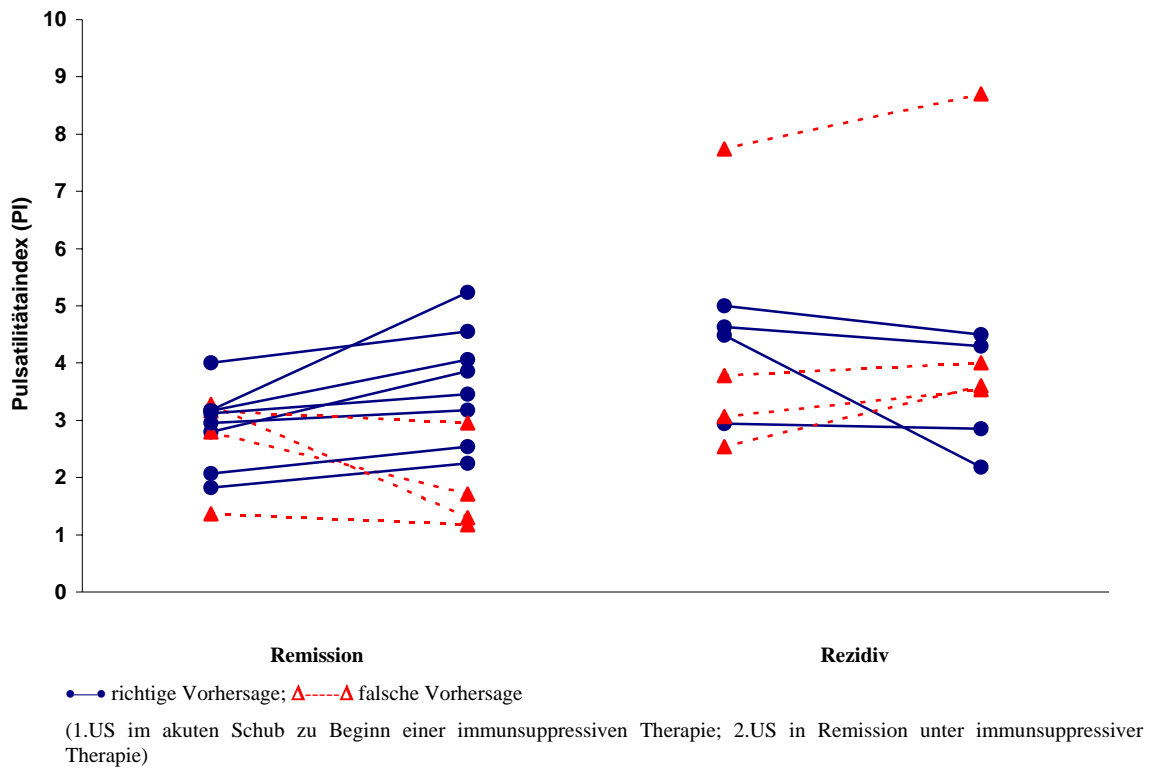
**Abbildung 1:** Basale Messung der A. mesenterica superior bei Morbus Crohn



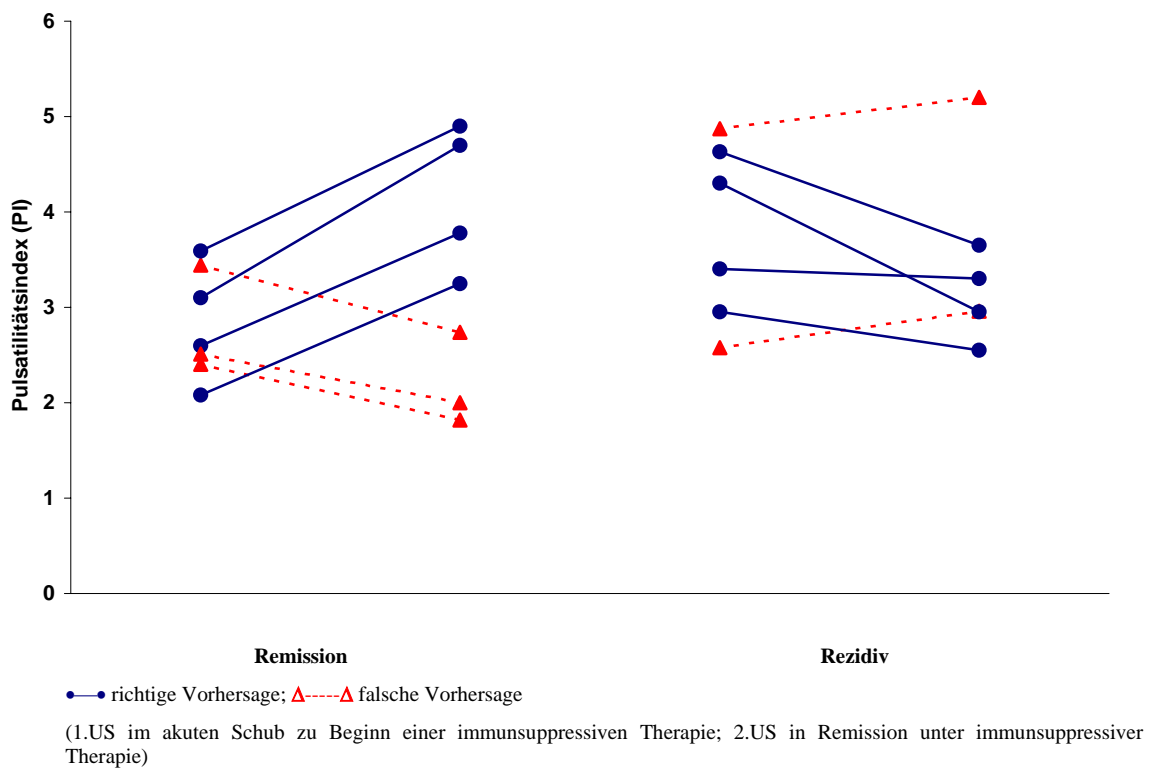
**Abbildung 2:** Postprandiale Messung der A. mesenterica superior bei Morbus Crohn



**Abbildung 3:** Basale Messung der A. mesenterica inferior bei Morbus Crohn

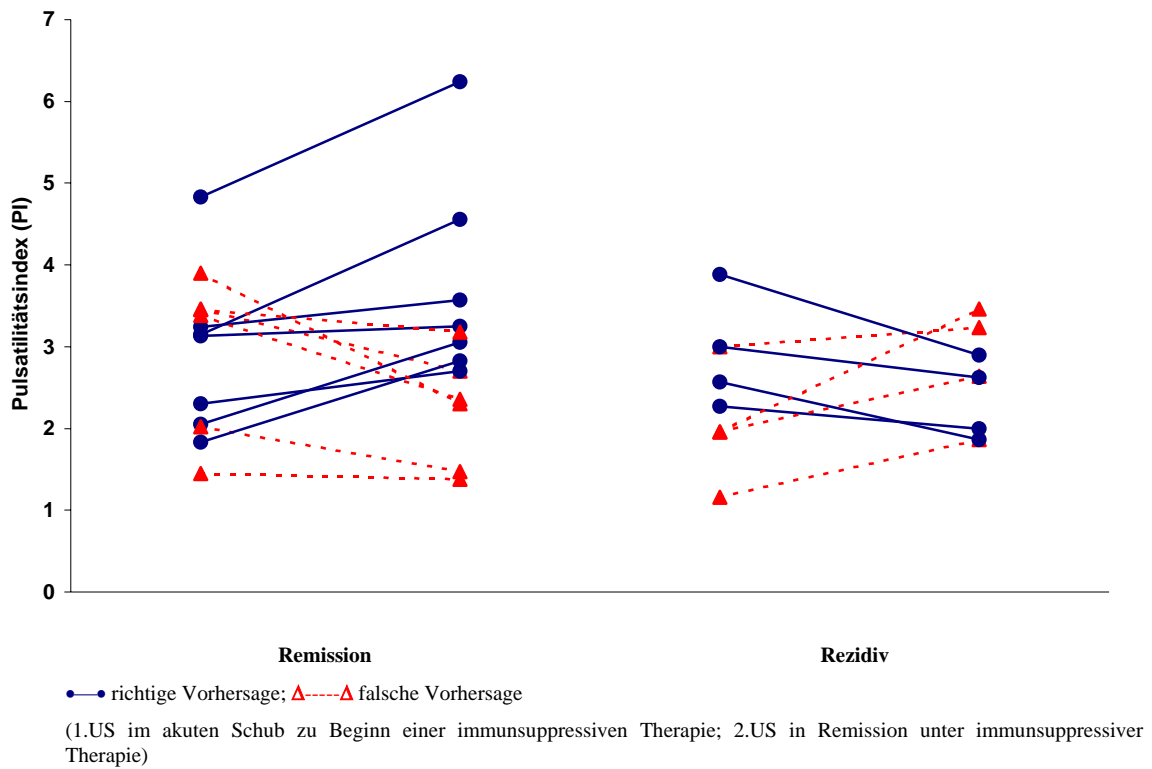


**Abbildung 4:** Postprandiale Messung der A. mesenterica inferior bei Morbus Crohn

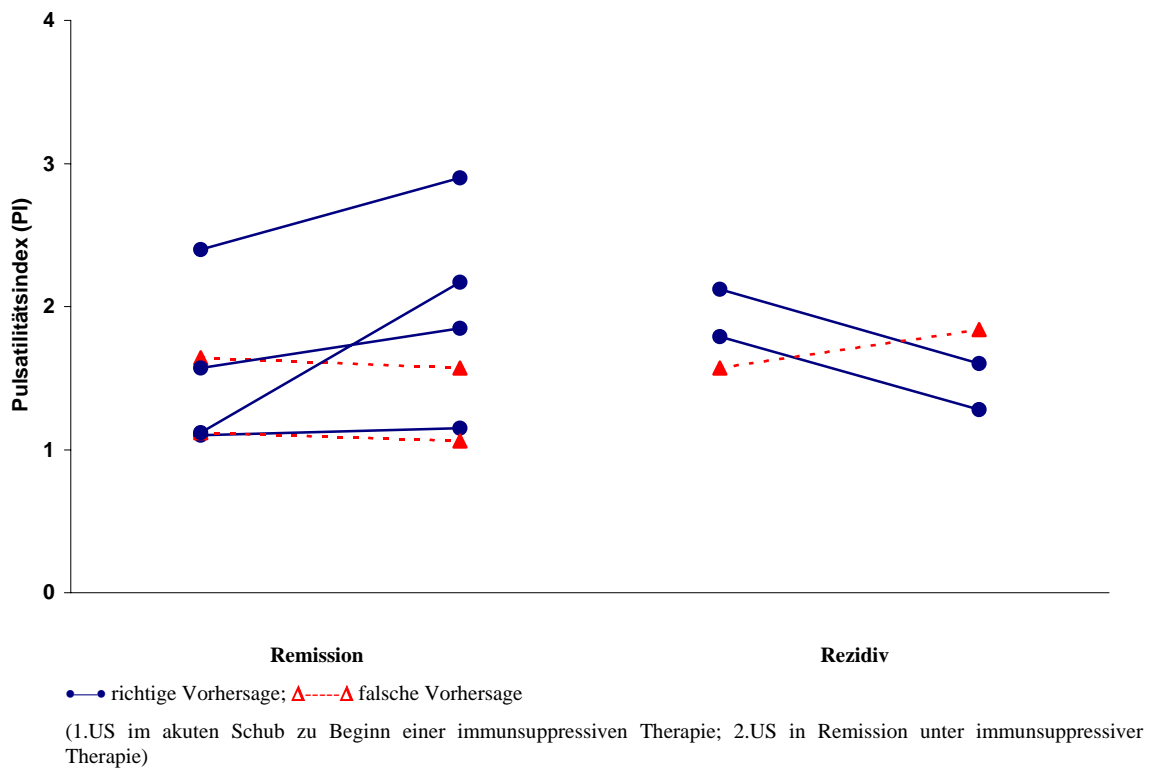




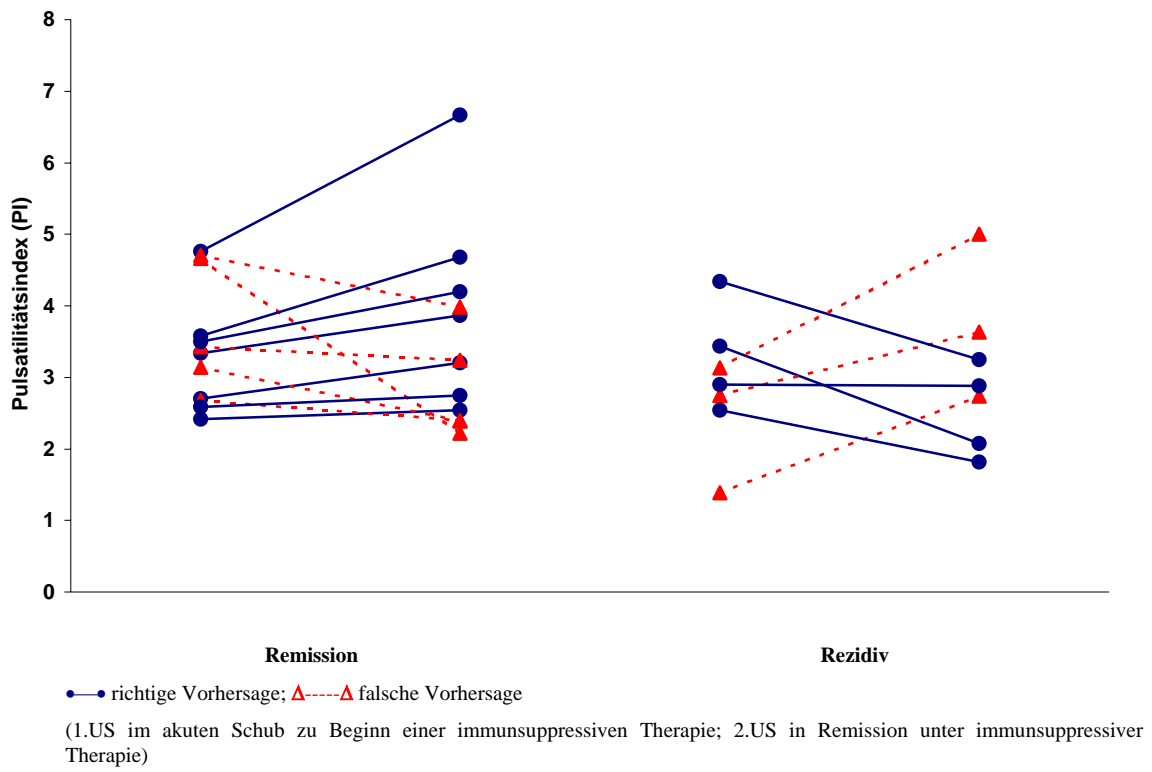
**Abbildung 5:** Basale Messung der A. mesenterica superior bei Colitis ulcerosa



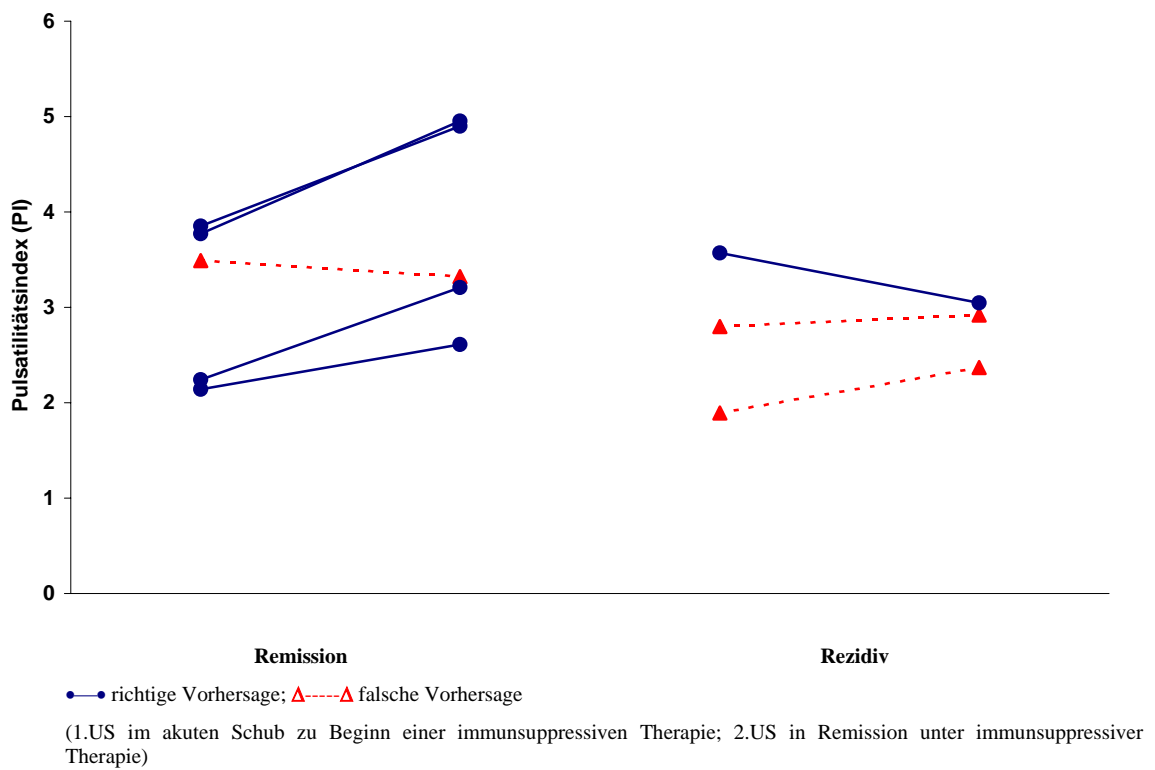
**Abbildung 6:** Postprandiale Messung der A. mesenterica superior bei Colitis ulcerosa



**Abbildung 7:** Basale Messung der A. mesenterica inferior bei Colitis ulcerosa



**Abbildung 8:** Postprandiale Messung der A. mesenterica inferior bei Colitis ulcerosa



## **Danksagung**

Mein Dank gilt dem ehemaligen Klinikdirektor der Medizinischen Klinik I, Herrn Prof. Dr. H. L. Fehm, und dem jetzigen komm. Direktor Herrn Prof. Dr. T. Wagner für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und für das Überlassen des Arbeitsmaterials.

Vor allem möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. D. Ludwig für die Überlassung des Themas und der von ihm erhobenen Daten, seine wissenschaftliche Betreuung sowie die freundliche und geduldige Begleitung meiner Arbeit bedanken.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. A. Brüning und Herrn Dr. K. Fellermann für die zur Verfügungstellung der von ihnen erhobenen Daten, und Herrn PD Dr. N. Homann sowie Herrn Dr. R. Klingenberg-Noftz für ihre Ratschläge, vor allem zu Beginn der Datenerhebung.

Ich danke Frau Türner und ihren Mitarbeiterinnen vom Archiv der Medizinischen Klinik I für das geduldige Raussuchen sämtlicher Akten.

Auch Frau Neas, der ehemaligen Sekretärin von Herrn Prof. Dr. D. Ludwig, gilt mein Dank für ihre hilfsbereite Art.

Mein Dank geht auch an Herrn PD Dr. M. Russlies, der es mir zeitlich ermöglicht hat, meine Dissertation fertig zu stellen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Kinderarzt Herrn Dr. E. Dugge in memoriam bedanken, der mir mit seinem unermüdlichen Engagement den Arztberuf nahegebracht hat. Abschließend danke ich meiner Familie und meinen Freunden sehr herzlich für ihre Unterstützung, insbesondere meinen Eltern, auf die ich mich immer verlassen kann.

## Lebenslauf

Name: Klarmann  
Vorname: Ute Marie Katharine  
Geburtsdatum: 05. Juli 1977  
Geburtsort: Hamburg, Deutschland  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig  
Eltern: Heide Klarmann, geb. Rundshagen; Direktorin am Amtsgericht  
Johann Klarmann; Studiendirektor i. R.  
Schullaufbahn: 1983-1987 Grundschule Windmühlenweg, Hamburg  
1987-1996 Gymnasium Christianeum, Hamburg  
14. Juni 1996 Abitur  
Studium: 1996-2003 Studium der Humanmedizin an der  
Medizinischen Universität zu Lübeck  
15. September 1998 Vorklinisches Examen (Physikum)  
31. August 1999 I. Staatsexamen  
10/1999-06/2000 Erasmus-Studentin an der Karl-Franzens-  
Universität Graz, Österreich  
1999-2001 Famulaturen in den Fachbereichen Chirurgie,  
Orthopädie, Innere Medizin, Pädiatrie,  
Anästhesie, Allgemeinmedizin  
19. März 2002 II. Staatsexamen  
2002-2003 Praktisches Jahr, Wahlfach Orthopädie;  
Teilgebiet Innere Medizin in Dublin, Irland  
Teilgebiet Chirurgie in Männedorf, Schweiz  
18. November 2003 III. Staatsexamen  
Berufslaufbahn: seit 12/2003 angestellt am UK-SH, Campus Lübeck:  
12/2003-09/2004 Ärztin im Praktikum, Orthopädie  
01. Oktober 2004 Approbation  
10/2004-01/2006 Assistenzärztin, Orthopädie  
02/2006-06/2006 Assistenzärztin, Chirurgische Intensivstation  
seit 07/2006 befristet beurlaubt auf eigenen Wunsch

Dissertation: 2001-2007

Titel: „Dopplersonographische Analyse des mesenterialen Blutflusses bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zur Einschätzung der Prognose unter immunsuppressiver Therapie“ unter Anleitung von Prof. Dr. D. Ludwig (Bereichsleiter Gastroenterologie, Medizinische Klinik I, UK-SH, Campus Lübeck)

**Publikation:**

Homann N, Klarmann U, Fellermann K, Brüning A, Klingenberg-Noftz R, Witthöft T, Stange EF, Ludwig D.

Mesenteric Blood Flow Analysis Predicts Response to Azathioprine in Patients with Crohn`s disease

Inflamm Bowel Dis. 2005; 11(2): 126-132