

Aus dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie
der Universität Würzburg

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Th. Bley

**Vergleich der Wertigkeit von Magnetresonanz-Enterographie und
farbkodierter Duplex-Sonographie bei chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendlichenalter**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Julia Babette Marianne Richter
aus Würzburg/ Bayern

Würzburg im September 2015

Referent: Prof. Dr. med. Meinrad Beer

Koreferent: Prof. Dr. med. Johannes G. Liese

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Störk

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.2016

Die Promovendin ist Ärztin

FÜR MEINE ELTERN

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CA	Colon ascendens
CD	Colon descendens
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CI	Colitis indeterminata
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
DA	Darmabschnitt
evtl.	eventuell
EW	Einwohner
GD-DPTA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
GIT	Gastrointestinaltrakt
HASTE	Half fourier-acquired Single shot
IL	Interleukin
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KIS	Krankenhausinformationssystem

KM	Kontrastmittel
MC	Morbus Crohn
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRAI	Magnetresonanz-Aktivitätsindex
MRAInum	numerischer Magnetresonanz-Aktivitätsindex
MRAIvis	visueller Magnetresonanz-Aktivitätsindex
MRE	Magnetresonanzenterographie
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
mSv	Millisievert
MW	Mittelwert
PACS	Picture Archiving and Communication System
PCDAI	Pediatric Crohn`s Disease Activity Index
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
ROI	Region of Interest
RS	Rektosigmoid
SAP	Unternehmenssoftwarehersteller
shPCDAI	short Pediatric Crohn`s Disease Activity Index
SI	Signalintensität
SI-Zu	Signalintensitätszunahme

TGF- β	Transforming growth factor β
Th17-Zellen	T17-Helfer-Zellen
TI	terminales Ileum
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
USAI	Ultraschall-Aktivitätsindex
VIBE	Volume Interpolated Body Examination
VIBEnat	Volume Interpolated Body Examination vor KM-Gabe
VIBE1	Volume Interpolated Body Examination eine Minute nach KM-Gabe
VIBE2 Minuten	Volume Interpolated Body Examination zwei nach KM-Gabe
WD	Wanddicke

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen im Kindesalter.....	11
1.1.1	Einteilung.....	11
1.1.2	Epidemiologie.....	12
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese.....	13
1.1.4	Klinik.....	15
1.1.5	Pathologie und Histologie.....	17
1.1.6	Differenzialdiagnosen.....	17
1.1.7	Nicht-radiologische Diagnostik.....	18
1.1.8	Radiologische Diagnostik.....	20
1.1.9	Therapie.....	25
1.2	Fragestellung.....	26
2	Material und Methoden	28
2.1	Patientenkollektiv.....	28
2.2	MRT-Untersuchung und Datenerhebung.....	29
2.2.1	MRT-Gerät.....	29
2.2.2	MRT-Sequenzen.....	29
2.2.3	Patientenvorbereitung.....	30
2.2.4	Untersuchungsdurchführung.....	30
2.2.5	Bilderausgabe und Datenspeicherung.....	31
2.2.6	Hard- und Software.....	31
2.3	Farbkodierte Ultraschalluntersuchung und Datenerhebung.....	32
2.3.1	Ultraschallgerät.....	32
2.3.2	Sonographie-Modi.....	32
2.3.3	Patientenvorbereitung.....	32
2.3.4	Untersuchungsdurchführung.....	32

2.3.5	Datenspeicherung	33
2.4	Endoskopie	33
2.4.1	Durchführung der Untersuchung.....	33
2.4.2	Datenspeicherung	33
2.5	Klinik.....	34
2.5.1	Standardisierte Erfassung der klinischen Erkrankungsschwere – short Pediatric Crohn`s Disease Activity Index (short PCDAI)	34
2.6	Datenauswertung.....	34
2.6.1	Magnetresonanz-Aktivitätsindex nach Herrler [54]	34
2.6.2	Visuelle Auswertung der MRT-Befunde	36
2.6.3	Numerische Auswertung der MRT-Befunde.....	37
2.6.4	Sonographie-Messungen	40
2.6.5	Übertragung des MRAI nach Herrler auf den Ultraschall – Entwicklung des Ultraschall-Aktivitätsindex (USAI)	41
2.6.6	Statistik	42
3	Ergebnisbeschreibung.....	43
3.1	Klinik.....	43
3.1.1	Short PCDAI	43
3.2	MRT	43
3.2.1	visuelle Auswertung.....	43
3.2.2	numerische Auswertung	45
3.2.3	SPSS®-Analyse MRT	46
3.3	Sonographie	53
3.3.1	Ultraschall-Aktivitätsindex (USAI)	53
3.3.2	SPSS®-Analyse Sonographie	53
3.4	SPSS®-Analyse MRT und Sonographie	55
3.5	Subgruppenanalyse Endoskopie-Histopathologie.....	57

3.5.1	SPSS®-Subgruppenanalyse Endoskopie – Histopathologie.....	58
4	Diskussion.....	61
4.1	Zielsetzung.....	61
4.2	Untersuchungstechniken	61
4.3	Aufbau der Arbeit	62
4.3.1	Methoden.....	62
4.3.2	Methodenvergleich – Korrelation Sonographie zu MRT.....	64
4.3.3	Aktivitätsindices MRT und Sonographie.....	64
4.3.4	Regionalitätsanalyse	65
4.4	Limitationen.....	65
4.4.1	Patientengruppe	65
4.4.2	Methoden.....	66
5	Zusammenfassung und Ausblick	68
6	Literatur-/Abbildungsverzeichnis	71

1 Einleitung

1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen im Kindesalter

Die Manifestation einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) bereits im Kindes- oder Jugendlichenalter ist sowohl für den Patienten und dessen Umfeld eine besondere Situation, stellt aber auch für das betreuende medizinische Personal eine Herausforderung dar. Die eher unspezifische Symptomatik CED im Kindesalter erschwert die Diagnose. In Deutschland ist – wie in anderen Ländern auch – trotz steigender Prävalenz und Inzidenz die diagnostische Latenz für CED im Kleinkindalter am größten und nimmt mit zunehmendem Alter ab [1]. Ein Krankheitsbeginn in jungen Jahren impliziert neben einer langen Krankheitsdauer auch später eventuell auftretende Langzeitdiagnostik- und Langzeit-Therapieebenenwirkungen. Unmittelbare schwerwiegende Folgen, die ein Krankheitsgeschehen in der vulnerablen Phase von Körperwachstum und Persönlichkeitsentwicklung mit sich bringt, umfassen Gewichtsverlust mit Wachstumsretardierung bis hin zu –stillstand, einen verzögerten Pubertätseintritt, Fehlzeiten in Kindergarten und Schule, eine zusätzliche Affektion der Familien bzw. betreuenden Personen. Nicht selten entwickeln sich psychosoziale Beeinträchtigungen. Psychische Belastungssituationen wiederum führen vermehrt zu Exazerbationen einer CED.

Umso wichtiger ist es, dass die korrekte Diagnose zügig gestellt wird, damit die Kinder so zeitnah wie möglich einer adäquaten Therapie zugeführt werden können. Zudem ist es von Bedeutung, belastende und zeitintensive diagnostische Prozeduren zu vermeiden. Im weiteren Verlauf ist es Aufgabe der Diagnostik und Therapie, Erkrankungsprogredienz und mögliche Komplikationen zu verhindern, um die bestmögliche Versorgung der Kinder und Jugendlichen zu gewährleisten.

1.1.1 Einteilung

Der Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU) sind die zwei Hauptformen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Obwohl der MC und die CU zwei unterschiedliche Erkrankungen sind, haben sie gewisse Gemeinsamkeiten. Der

Begriff CED ist als Konzept zu verstehen, auch in Abgrenzung zu ätiologisch klar definierten Darmentzündungen [2]. Zehn Prozent CED können weder der einen, noch der anderen Entität exakt zugeordnet werden, weshalb man hier von der Colitis indeterminata (CI) spricht [3].

Das dieser Studie zu Grunde liegende Patientenkollektiv besteht unbeabsichtigt aus ausschließlich an Morbus Crohn erkrankten Kindern.

1.1.2 Epidemiologie

Mädchen und Jungen sind gleich häufig von CED betroffen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 13. und 16. Lebensjahr. Mit zunehmendem Alter wird im Erwachsenenalter die CU häufiger. Für CED besteht eine genetische Disposition: leidet ein Verwandter ersten Grades an einer CED, steigt das Erkrankungsrisiko auf das Vier- bis Zehnfache im Vergleich zur Normalbevölkerung. Sind beide Elternteile betroffen, entwickelt ein gemeinsames Kind mit 50 Prozent Wahrscheinlichkeit ebenso eine CED. Ein gehäuftes Auftreten CED ist in jüdischen Volksgruppen der Aschkenasim, in Nordeuropa sowie in Nordamerika [3] zu verzeichnen, wobei hier alle ethnischen Gruppen gleichermaßen von CED betroffen sind und das Neuauftreten der Erkrankung unabhängig von der Bevölkerungsdichte ist. Die Mehrzahl der neu aufgetretenen Erkrankungen im Kindesalter ist sporadisch [4].

Weltweit verändert sich die Inzidenz der CED. So wurde in Nordeuropa ein Inzidenzanstieg CED im Kindesalter beobachtet. Teils verschieben sich die jeweiligen Anteile der CU und des MC. Beispielsweise ist in Nordfrankreich die Zahl der CU-Neuerkrankungen um 17% gesunken, dagegen die Zahl neu an MC erkrankter Kinder um 23% angestiegen [5]. Teils gehen infektiös bedingte Enteritiden/ Kolitiden zurück, die CED-Inzidenz steigt dagegen. So wird in Südostasien ein Rückgang der intestinalen Tuberkulose zu Gunsten CED, besonders des MC, in den vergangenen zwei Jahrzehnten beobachtet [6, 7].

In Deutschland beträgt die Gesamtinzidenz CED im Kindes- und Jugendlichenalter 6,6 pro 100.000 Einwohnern (EW), wobei die Inzidenz des MC mit 3,9 pro 100.000 EW am höchsten ist, gefolgt von der CU (2,1/ 100.000 EW) und der CI (0,6/ 100.000 EW). Die Prävalenz beträgt 36/ 100.000 EW. Hiermit bildet Deutschland im internationalen Vergleich zusammen mit Kanada (Inzidenz 6,4/ 100.000 EW) und den USA (Inzidenz 7,0/ 100.000 EW) die Spitze [8].

Die Erkrankung manifestiert sich in 20-25 Prozent der Fälle bereits im Kindesalter [9-11]: acht bis neun Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren erkranken pro 100.000 Einwohnern in Deutschland im Jahr an einer CED, das entspricht bei einem Kinderanteil der Bevölkerung von 16% ca. 1.000 Neuerkrankungen pro Jahr, davon 40 Prozent vor dem zehnten Lebensjahr. Im Kindesalter sind 42 Prozent der CU-Patienten von einer Pankolitis – also dem Befall des gesamten Dickdarms – betroffen, was ein deutlich höherer Anteil im Vergleich zum erwachsenen Patientenkollektiv ist, wo diese Komplikation in lediglich elf Prozent auftritt [12]. Auch der für das Erwachsenenalter untypische Befund einer rektalen Aussparung bei CU sowie der histologisch kaum bis nicht veränderten Kryptenarchitektur tritt im Kindesalter vermehrt auf und könnte Hinweis auf einen aggressiveren, schneller voranschreitenden und weniger gut auf medikamentöse Therapie ansprechenden Krankheitsprozess sein [13].

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Beiden Krankheitsbildern gemein ist ein chronisch-schubweise verlaufender Entzündungsprozess des Darms, dessen Ätiologie bislang unklar ist. Pathogenetisch liegt den CED ein multifaktorielles Geschehen zugrunde, wobei vermutlich ein Zusammenspiel besonders von genetischen, immundysregulatorischen und Umweltfaktoren maßgeblich ist.

Die Beteiligung des Masernvirus an der Entstehung CED wird kontrovers diskutiert [14, 15]. Forscher aus den USA zeigten einen Zusammenhang zwischen einer Infektion mit dem Masernvirus vor dem fünften Lebensjahr und einem damit

assozierten dreifach erhöhten Risiko, an einer CED zu erkranken. Je früher die Infektion im Leben stattfindet, desto höher scheint das Risiko der Erkrankung [16].

Im Gegensatz hierzu gibt es Daten, die kein erhöhtes Auftreten einer CED nach Infektion oder Vakzination mit dem Masern-, Mumps-, oder Rötelnvirus belegen. Kontakt zu jenem Virus könnte sogar protektiven Effekt bzgl. eines MC haben [17].

Eine Mitbeteiligung bakterieller Erreger wurde bisher nicht nachgewiesen. Vielmehr scheint die Zusammensetzung der bakteriellen Darmflora Einfluss auf die Erkrankungsmanifestation zu haben [18, 19]. Ernährungsgewohnheiten mit Lebensmitteln, die einen erhöhten Fettgehalt aufweisen, korrelieren außerdem positiv mit dem Auftreten CED [20].

Zigarettenrauchen – ein Faktor, der bei pädiatrischen Patienten mit zunehmendem Alter an Bedeutung gewinnt – begünstigt die Entstehung eines MC, wohingegen es einen schützenden Effekt in Bezug auf eine CU haben soll. Außerdem scheinen frühzeitig, das heißt vor dem 20. Lebensjahr, Appendektomierte ebenfalls besser vor einer CU geschützt zu sein, als das nicht voroperierte Kollektiv [9, 21].

Eine Mutation von NOD2/CARD15 auf Chromosom Nr. 16 ist bei 50 Prozent aller MC-Patienten vorhanden [22], welches bei homozygoter Vererbung ein 20- bis 40-fach erhöhtes Risiko an einem MC zu erkranken, mit sich bringt [9, 23]. NOD2 wird ausschließlich von Monozyten exprimiert und fungiert als Zytosol-Rezeptor für bakterielle Bestandteile. Die NOD2-Expression bedingt die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B und die Beschreitung eines Signalweges, der durch Sekretion proinflammatorischer Zytokine schließlich eine Entzündungskaskade bzw. die Autophagie der Zelle initiiert [24-26]. Es sind mehrere Allelvarianten bekannt, wobei jene genetische Veränderung gehäuft bei betroffenen Kindern und Jugendlichen kaukasischer Herkunft gefunden wurde. Sie geht einher mit Erkrankungslokalisierung im Ileum, frühzeitigem Ausbruch und strikturierendem Verlauf. An einem MC erkrankte Kinder afroamerikanischer und hispanischer Herkunft dagegen scheinen diese Mutation deutlich seltener im Vergleich aufzuweisen [27]. Aschkenasim-jüdische Kinder zeigen vermehrt die Allelvariante G908R (SNP12) in Assoziation mit einem MC [28]. Die NOD2/CARD15-Frameshift-

Mutation (SNP13) ist aber auch vermehrt bei CU zu finden [29]. Eine Mutation des ATG16L1-Gens vermindert die Wirkung der antimikrobiellen Granula der Paneth'schen Körnerzellen, unter der ebenfalls eine erhöhte Krankheitsinzidenz beobachtet wird [30].

Die verminderte Expression von Cadherinen wurde außerdem bei aktiver CED gezeigt [31]. Daneben kann in Mausexperimenten eine dem MC ähnliche Colitis durch die Fehlfunktion des Prostaglandin-Rezeptors EP4, verursacht durch eine defekte Barrierefunktion der intestinalen Mukosa, induziert werden [32].

Die bei der CU überschießende Immunreaktion wird durch Freisetzung der Entzündungsmediatoren IL-4, -5 und -6 vorwiegend durch T2-Helferzellen vermittelt. Daneben gibt es beim MC Hinweise auf eine T1-Helferzell-vermittelte Reaktion durch erhöhte IL-2- und TNF- α -Konzentrationen. Im Tiermodell wurde ferner gezeigt, dass eine Neutralisation von IL-12, welches auch von T1-Helferzellen produziert wird, vor experimentell induzierter Colitis schützt [33]. Ist die Signalkaskade des IL-23 gestört, kommt es zu einer Fehlregulation von Th17-Zellen, was mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit einhergeht [34].

1.1.4 Klinik

Vorherrschende Symptomatik bei Kindern mit CU sind chronische Diarrhöen, die mit überwiegend krampfartigen Bauchschmerzen einhergehen sowie das Vorliegen einer Anämie. Kinder mit einer CU leiden seltener an Gewichtsverlust, als pädiatrische MC-Patienten. Die häufigsten extraintestinalen Manifestationen der Erkrankung sind Arthropathien, wohingegen Hautmanifestationen selten vorkommen. Als Komplikationen der CU können das toxische Megakolon, eine Perforation oder schwere Blutungen auftreten. Als Langzeitkomplikation der CU wird das Risiko der Entstehung eines kolorektalen Karzinoms betrachtet, wofür mehrere Risikofaktoren bestehen: ein ausgedehnter Colonbefall ist mit hohem, eine Linksseitenkolitis mit erhöhtem und eine Proktitis mit nicht eindeutig erhöhtem Risiko der malignen Entartung behaftet. Weitere Bedeutung für die

Entstehung eines malignen Geschehens sind die Ausprägung der entzündlichen Aktivität sowie das zusätzliche Bestehen einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Auch die Manifestation einer CU bereits im Kindesalter scheint ebenfalls mit einem erhöhten Karzinom-Risiko assoziiert zu sein. Aus diesem Grund werden leitliniengemäß regelmäßige Vorsorge-Koloskopien empfohlen [11].

Bei Kindern mit **MC** steht im Gegensatz zu erwachsenen Patienten häufig eine Wachstumsverzögerung im Vordergrund. Die klassische Leitsymptomtrias bestehend aus Abdominalschmerz, chronischer Diarrhö und Gewichtsverlust ist nur in einem Viertel der Fälle zu beobachten. Oft bestehen allgemeines Krankheitsgefühl und Fieber als unspezifische Symptomatik [35].

Daneben sind nicht selten Veränderungen des psychosozialen Verhaltens bei betroffenen Kindern zu beobachten. Dies kann die Diagnosestellung einer CED im Kindesalter häufig erschweren und dadurch verzögern [39].

Der MC kann im Gegensatz zur CU im gesamten Magen-Darmtrakt vom Mund bis zum After auftreten. In 30-40% der Fälle ist ausschließlich der Dünndarm befallen, in 40-55% der Dün- und Dickdarm und in 15-25% ausschließlich das Kolon. Eine Dünndarmbeteiligung ist in 75% zu verzeichnen, wobei hier in 90% das terminale Ileum betroffen ist [36]. Ein diskontinuierlicher, transmuraler Befall ist kennzeichnend für den MC und Analfisteln sind in bis zu 40% der Fälle erstes Symptom der Erkrankung. Sie sollten daher Anlass zu sorgfältiger Abklärung diesbezüglich sein, aber auch Mundwinkelrhagaden und ulzerative Veränderungen der Mundschleimhaut können auf die Erkrankung hinweisen. Komplikationen wie Abszesse, Stenosen, Fisteln, konglomeratartige Tumoren, Darmwandperforation, mesenteriale Lymphadenopathie, Anämie, Malabsorptionssyndrom mit Gewichtsverlust und Wachstumsstörungen können entstehen. Extraintestinale Manifestationen betreffen Haut (Zinkmangeldermatosen, Aphten, Pyoderma gangraenosum, Erythema nodosum), Gelenke (Arthritis), Augen (Uveitis, Episkleritis) und Leber (PSC).

1.1.5 Pathologie und Histologie

Für die **CU** sind oberflächliche Ulzerationen kennzeichnend, welche die Mukosa meist nicht überschreiten. Sie beginnt in der Regel distal im Rektum und kann sich kontinuierlich bis in das proximale Kolon entlang eines abnehmenden Gradienten ausbreiten. In weniger als fünf Prozent kommt es zu einer sog. „Backwash-Ileitis“ in die letzten zehn bis 20 Zentimeter des Ileum.

Histologisch finden sich bei der **CU** eine diffuse panmukosale chronische Entzündung, erkennbar an Lymphozyten und Plasmazellen, in Kombination mit einer Störung der Kryptenarchitektur bzw. einer Kryptenatrophie. Außerdem können eine Plasmazytose im basalen Schleimhautstroma, Panethzell-Metaplasien distal der rechten Kolonflexur, eine Reduktion der Anzahl von Becherzellen bzw. des Muzingehalts der einzelnen Zelle vorliegen [37, 38]. Bei Kindern finden sich jedoch gehäuft untypische Pathomorphologien [12].

Makroskopisch ist beim **MC** ein Nebeneinander von gesunden und erkrankten Darmabschnitten erkennbar: ödematöse und fibrotische Verdickung der Darmwand, die durch lymphofollikuläre Hyperplasie bedingt an Gänsehaut erinnert. Aphtoide Läsionen, scharf begrenzte, landkartenartige oder unscharf begrenzte, längliche schneckenspurenartige Ulcera (engl. snail-trails), kleinste hämorrhagische Läsionen (engl. pin-point-lesions), Pflastersteinrelief (engl. cobble-stone-pattern) der Schleimhaut und eventuell Stenosen des Darmlumens sind darüber hinaus zu erkennen.

Feingeweblich finden sich in 40% der Fälle Epitheloidzellgranulome, die charakteristisch sind für den MC sowie mehrkernige Riesenzellen; eine Hyperplasie der zugehörigen Lymphknoten und aphtenähnliche Geschwüre der Schleimhaut mit Fissuren und Fistelbildung können ebenfalls vorhanden sein [22].

1.1.6 Differenzialdiagnosen

Bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer CED im Kindesalter müssen differenzialdiagnostisch infektiöse Kolitiden, eine kuhmilchinduzierte bzw.

pseudomembranöse Kolitis und weitere seltene Kolitiden wie zum Beispiel die kollagenöse, die mikroskopische und die ischämische Kolitis abgegrenzt werden [9]. In einigen Fällen kann das klinische Erscheinungsbild einer CED mit Gewichtsverlust, Wachstumsstillstand und psychosozialen Auffälligkeiten auch den Symptomen einer Störung des Essverhaltens im Kindes- und Jugendlichenalter ähneln [39].

1.1.7 Nicht-radiologische Diagnostik

Anamnese und körperliche Untersuchung

Grundlage jeder CED-Diagnostik im Kindesalter sind Anamnese und körperliche Untersuchung. Die Anamnese berücksichtigt Fragen zu Symptombeginn, eine kürzliche Reiseanamnese, bekannte Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakt mit infektiösen Durchfallerregern und eine Medikamentenanamnese. Wie zuvor gezeigt sind Raucher- und Familienanamnese wichtig.

Bei der körperlichen Untersuchung lässt sich bei MC-Patienten oftmals eine schmerzhafte, walzenartige Resistenz im rechten Unterbauch tasten. Eine digital-rektale Untersuchung ist darüber hinaus obligater Bestandteil der Untersuchung. Bei Kindern und Jugendlichen sind zudem die Erfassung der Pubertätsentwicklung nach Tanner, die Erhebung der Körpergrößen- und -gewichtspersentilen und der Abgleich mit den altersentsprechenden Kurven unabdingbar.

Laborchemie und Serologie

Typische laborchemische Befunde bei Vorliegen einer CED sind eine Anämie, vermindertes Albumin als Zeichen einer Malabsorption sowie eine Entzündungskonstellation. Diese ist gekennzeichnet durch beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), erhöhte Leukozytenzahl und erhöhtes C-reaktives Protein (CRP).

Auch die Bestimmung serologischer Marker als weitere wenig invasive diagnostische Maßnahme bei Kindern kann vor allem hilfreich zur Unterscheidung zwischen dem Vorliegen einer CED und funktionellen Beschwerden sein. Inzwischen sind mehrere solcher Marker bekannt: Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörper (ASCA), Pseudomonas-flourescens related protein (I2), Escherichia Coli outer membrane-porin (OmpC) und CBir1 Flagellin (CBir1) [10]. In Studien wurde gezeigt, dass Vorhandensein und Ausmaß jener immunologischer Reaktionen mit aggressiveren Erkrankungsphänotypen und schneller voranschreitenden Krankheitsverläufen einhergehen [40, 41].

Eine bakteriologische Stuhluntersuchung sollte besonders im Kindesalter unbedingt erfolgen, um infektiöse Darmerkrankungen von einer CED abzugrenzen.

Endoskopie

Die Endoskopie ist ein sehr sensitives Verfahren in der Diagnostik und ätiologischen Zuordnung der CED und wird bei Kindern häufig als Ergänzung zur Bildgebung zur Klärung des Vorliegens einer CED genutzt. Sie wird in Analgosedierung durchgeführt. Die Gewinnung und histopathologische Aufarbeitung von Stufenbiopsien aus makroskopisch kranker wie gesunder Schleimhaut ist hilfreich zur Unterscheidung zwischen einer kuhmilchinduzierten Kolitis [9] und einer CED bzw. zwischen den beiden Haupterkrankungen CED. Da sowohl beim MC, als auch bei der CU eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes (GIT) möglich ist, wird initial der gesamte Magen-Darm-Trakt gespiegelt [10, 11]. In einer Studie wurde gezeigt, dass eine Beteiligung des oberen GIT bei 29 von 54 untersuchten Kindern vorlag, jedoch 31 Prozent keine für eine Beteiligung des oberen GIT typischen Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder epigastrische Schmerzen bei Vorstellung zeigten [42].

1.1.8 Radiologische Diagnostik

Im Folgenden soll auf wichtige bildgebende Verfahren in der Diagnostik CED im Kindesalter in Reihenfolge ihrer Bedeutung entsprechend eingegangen werden, beginnend mit einer historischen, heute obsoleten Methode, die jedoch Grundlage für die moderne Computertomographie- (CT-) und Magnetresonanztomographie- (MRT-) Diagnostik des Dün- und Dickdarms ist.

Enteroklysma nach Sellink

Das Enteroklysma nach Sellink wurde erstmals 1971 beschrieben und wurde bis zur Ablösung durch CT- und MR-Enteroklysma als radiologischer Goldstandard in der Diagnostik des MC betrachtet. Diese Doppelkontrastuntersuchung ermöglichte neben der damals verfügbaren bariumgestützten Magen-Darm-Passage die Möglichkeit der Dünndarmdarstellung.

Zur Optimierung der Untersuchungsbedingungen blieb der Patient bereits am Vortag der Untersuchung nüchtern. Eine Duodenalsonde wurde bis zur Flexura duodenojejunalis eingeführt, über die je nach Alter des Patienten und Ausschluss möglicher Kontraindikationen 100 bis 200 ml des röntgenpositiven Kontrastmittels Bariumsulfat (1-2,5g/ml) mit definierter Flussgeschwindigkeit injiziert wurde [43]. Im Anschluss daran wurde durch Applikation von 2000 ml Methylzellulose-Lösung eine Distension des Darmlumens und die Darstellbarkeit des Dünndarmgewebes im Doppelkontrast erreicht. Mittels Durchleuchtung wurden schließlich unterschiedliche Füllungsphasen des Dünndarms bis zur Ileozökalklappe abgebildet.

Dieses Verfahren bietet den Vorteil, dass eine gute Beurteilung des Dünndarms möglich ist und Aussagen bzgl. Wanddicke und -kontur, Lumenweite, Schleimhaut, Faltenrelief und Kontrastmittel- (KM-) austritten gemacht werden können. Indirekt erkennbar sind Sekundärkomplikationen wie Konglomerattumore durch Distanzierung der Darmschlingen, Veränderungen in deren Umgebung sowie Motilitätsstörungen des Dünndarms.

Erheblicher Nachteil dieser Methode ist die aufwendige Untersuchungsvorbereitung und –prozedur sowie die massive Strahlenexposition des Untersuchten: ein Erwachsener wird – abhängig von Untersucher und Länge der Durchleuchtungsphasen – im Mittel mit einer effektiven Strahlendosis von 15 Millisievert (mSv) belastet, ein Kind würde entsprechend des Dosis-Flächen-Produkts deutlich mehr Röntgenstrahlung ausgesetzt werden.

In Deutschland ist das konventionelle Enteroklysma nach Sellink inzwischen durch alternative Methoden abgelöst und spielt keine Rolle mehr in der Diagnostik CED, speziell im Kindesalter.

Sonographie

Die Sonographie wird als primäre bildgebende Modalität bei Verdacht auf das Vorliegen einer CED eingesetzt. Sie ist vielerorts verfügbar und kann auch am Krankenbett durchgeführt werden. Weitere Vorteile sind die fehlende Strahlenexposition, keine Notwendigkeit spezieller Vorbereitungen und die einfache Durchführbarkeit.

Beim sogenannten B-Mode-Verfahren werden mittels mehrerer zeitgleich arbeitender piezoelektrischer Kristalle zweidimensionale Schichtbilder erzeugt. Grauwerte skalieren die entstandenen Abbildungen.

Die Sonographie ist etabliertes bildgebendes Verfahren sowohl in der Erstdiagnostik einer CED, wie auch zur Verlaufsbeurteilung einer CED. Typische Befunde, die hierbei erhoben werden können, sind echoarme Wandverdickungen, zirkuläre oder asymmetrische Einengungen des Dünndarms im Querschnitt, Motilitätsstörungen, ein reflexdichter Saum bei periluminaler Entzündung, Konglomeratbildung, vermehrte Vaskularisierung [43].

Nachteil der Sonographie ist die Untersucherabhängigkeit. Erfahrung seitens des Untersuchers muss vorliegen, um eine vollständige, repräsentative Begutachtung des zu untersuchenden Organs in entsprechenden Schnittführungen zu

gewährleisten und die erhobenen Befunde korrekt beurteilen zu können. Auch sind Ultraschalluntersuchungen nicht exakt reproduzierbar und Luftüberlagerungen schränken die Aussagekraft der Bilder ein. Häufig liegt keine standardisierte Dokumentation der durchgeführten Untersuchungen vor [44].

Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)

Die Duplexsonographie kann zur Erkennung und Beurteilung von Veränderungen bei CED eingesetzt werden. Sie vereint das B-Mode-Verfahren sowie die Dopplersonographie, welche sich den akustischen Doppler-Effekt zu Nutze macht. Hierunter versteht man eine Schallfrequenzänderung, die dadurch zustande kommt, dass gesendete Schallwellen von einem bewegten Objekt reflektiert oder gestreut werden.

Hinzu kommt die Farbkodierung, die entsprechend den Gerätestandards folgendermaßen definiert ist: rote Farbe entspricht zum Schallkopf hingichtetem, blaue Farbe sich vom Schallkopf entfernendem Blutfluss. Je heller die Farben erscheinen, desto schneller, je dunkler sich die Farben darstellen, desto langsamer ist die Flussgeschwindigkeit.

Somit kann mit dieser Methode zwischen Art des Gefäßes (Arterie/ Vene) sowie zwischen regelrechter, verminderter oder verstärkter Perfusion als Hinweis auf eine vorliegende Entzündung differenziert werden.

Magnetresonanztomographie

Im Zuge des technischen Fortschritts bietet sich die MRT inzwischen als röntgenstrahlenfreie, hochauflösende Möglichkeit an, das Intestinum und seiner Umgebung gut darzustellen [45]. Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie stellt die MRT neben der Sonographie die zweite Säule in der Bildgebung bei CED dar.

MR-Sellink

Primär wurde die MRT bei CED als Hydro-MRT-Untersuchung in Anlehnung an das konventionelle Enteroklysmata nach Sellink zur Darstellung des Dünndarms und dessen angrenzender Strukturen durchgeführt. Sie wird idealerweise am seit dem Vorabend nüchternen Patienten durchgeführt. Über eine nasojejunale Sonde werden dem Patienten zwei Liter Mannitollösung ingestiert, die der Darmdistension und dem Kontrast dienen. Außerdem erhält der Patient eine Venenverweilkanüle, über die während der Untersuchung ein MR-Kontrastmittel intravenös appliziert wird. In der Regel kommt gadoliniumhaltiges KM (z. B. Magnevist®) zum Einsatz, das paramagnetische Eigenschaften besitzt – also die Magnetisierbarkeit erhöht. Die Chelatform GD-DPTA besitzt keine toxische Wirkung und zirkuliert extrazellulär, ohne die intakte Blut-Hirnschranke zu passieren. Das Kontrastmittel wird renal eliminiert und in einer Dosierung von ca. 0,1-0,3 Millimol pro Kilogramm Körpergewicht (mmol/kgKG) verabreicht. Die zusätzliche intravenöse Verabreichung von Buscopan® (Butylscopolamid) während der Untersuchung minimiert unwillkürliche Darmperistaltik und damit einhergehende Bewegungsartefakte in den resultierenden Bildern.

In der Regel werden – je nach Untersuchungsprotokoll – statische und dynamische, native und kontrastmittelverstärkte MRT-Sequenzen gewählt.

Die MR-Sellink-Untersuchung kann vor einer Koloskopie Orientierung geben bzw. insbesondere bei vorliegenden Stenosen als Alternative dazu dienen. Sie eignet sich zur Verlaufskontrolle, wobei extramurale Veränderungen und Komplikationen wie Abszesse und Fisteln erfasst und lokalisiert werden können. Die MRT lässt Schleimhautveränderungen, Entzündungszeichen und Fibrostenosen im chronischen Stadium erkennen. Proximal gelegene Abschnitte werden ebenfalls abgebildet, die in der Koloskopie nicht erfasst werden. Nachteilig sind ein hoher Kosten- und Untersuchungsaufwand [46].

Nebenwirkung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel

Bei Anwendung gadoliniumhaltiger KM bei Patienten mit renaler Dysfunktion kann eine *Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)* als Nebenwirkung auftreten. Diese ist extrem selten, wurde jedoch auch bei Kindern beschrieben. Hierbei kommt es in erster Linie zu einer Verdickung und Verhärtung der Haut an Extremitäten und des Körperstamms. Extrakutane Veränderungen betreffen Skelettmuskulatur, Zwerchfell, Herz und Lunge. Die Ätiologie der Erkrankung ist unklar; Hypothesen zur Pathogenese der NSF beschreiben Transforming growth factor beta (TGF- β) als zentralen Faktor. Vermehrte Kollagenproduktion und verminderter Matrixabbau führen zu Verdickung der Dermis mit zunehmend eingeschränkter Beweglichkeit der Gelenke bis hin zu Kontrakturenbildung. Unter Beachtung der entsprechenden Kontraindikationen und laborchemischer Überwachung sind keine neuen NSF-Fälle in letzter Zeit aufgetreten.

MR-Enterographie

Eine exzellente Alternative zur MRT nach Sellink ist die MR-Enterographie, welche auch Anwendung bei allen in dieser Studie untersuchten Patienten fand. Einziger, jedoch entscheidender Unterschied zur MRT nach Sellink ist die rein orale Distension und Kontrastierung des Darmlumens. Die möglichst 12 Stunden nüchternen Patienten sind angehalten, zwei Liter Mannitollösung (Nestargel; Nestlé Deutschland AG, Frankfurt am Main, Germany) innerhalb einer Stunde vor Untersuchungsbeginn zu trinken. Auf das Legen einer nasojejunalen Sonde kann damit verzichtet werden, weshalb sich diese Methode höherer Akzeptanz – insbesondere bei Kindern und Jugendlichen – erfreut. Nur in wenigen Fällen tritt als unerwünschte Wirkung Übelkeit durch den Geschmack der Mannitollösung auf.

Zusammenfassend für die Diagnosestellung ist somit neben radiologischen Befunden die klinische Präsentation des Patienten, eine sorgfältig erhobene Anamnese und der körperliche Untersuchungs- sowie laborchemische Befund,

eventuell ergänzt durch Endoskopie und Histologie [11]. Bisher gibt es keinen Parameter, der alleinig das Vorliegen einer CED bestätigt. Nur in Zusammenschau aller erhobenen Befunde lässt sich die Diagnose einer CED stellen und differenzieren oder ausschließen.

Computertomographie

Vorteile sind die weite Verfügbarkeit der Technik, die im Vergleich zur MRT signifikant kürzeren Untersuchungszeiten sowie die exzellente Darstellbarkeit von Komplikationen wie Fisteln. Zudem können Darmwandverdickungen und extraintestinale Komplikationen wie Fisteln, Abszesse und Lumeneinengungen bei CED erkannt werden.

Großer Nachteil der CT-Methode ist die derzeit noch hohe Strahlendosis, die mehrere mSv beträgt. Allerdings sinkt durch die zunehmende Verfügbarkeit von Dosisreduktionsalgorithmen (iterative Rekonstruktionen, adaptive Shielding), die Dosis deutlich. Es bleibt abzuwarten, ob sich damit in Zukunft die Einsatzgebiete der CT zur CED-Diagnostik bei Kindern verschieben.

Schwerwiegende Folge der hohen Strahlenexposition ist ein zehnfach höheres Risiko der Malignomentwicklung im Vergleich zu entsprechend Untersuchten im Erwachsenenalter [47]. Aus diesem Grund rückt auch die CT-Diagnostik bei CED im Kindesalter in den Hintergrund.

1.1.9 Therapie

Die Therapie CED im Kindesalter orientiert sich grundsätzlich an Schweregrad und Ausprägung der Erkrankung und erfolgt ähnlich der Behandlung im Erwachsenenalter. Dennoch ergeben sich einige zu beachtende Unterschiede der Therapiestrategien in den unterschiedlichen Lebensabschnitten. Sowohl für die Behandlung der CU, als auch für die des MC stehen konservative (zahlreiche Substanzklassen) und operative Therapieoptionen zur Verfügung.

Bei beiden Krankheitsbildern werden topische wie systemische Steroide eingesetzt, die es generell gilt, zu minimieren. Grund hierfür sind die zahlreichen bekannten Nebenwirkungen; im Kindesalter sind von besonderer Relevanz die negativen Auswirkungen auf Knochendichte und Wachstum [48]. Je nach Krankheitsschwere sind alternative Immunsuppressiva vorhanden (Ciclosporin A, Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat), die in jener Altersklasse frühzeitig zum Einsatz kommen sollen und eine Steroidersparnis ermöglichen. Zunehmende Bedeutung gewinnen immunmodulierende, hochpotente Biologika (anti-TNF- α -Antikörper) [49-51]. Chirurgische Interventionen sind medikamentötherapierefraktären Fällen, Komplikationen sowie der Induktion von Wachstumsschüben vorbehalten [52].

Unterschiede sind insbesondere die Initialtherapie beider Entitäten betreffend hervorzuheben: während bei **CU** zunächst 5-Aminosalicylsäure (Sulfasalazin, Mesalazin) verabreicht wird, ist Mittel der ersten Wahl bei **MC** eine Ernährungstherapie mit ausschließlich spezieller enteraler Nahrung wie Modulen IBD®, die remissionsinduzierend wirkt und einer Therapie mit Steroiden überlegen ist [53]. Im Gegensatz zu MC im Erwachsenenalter und zur CU soll keine Remissionsinduktion bei MC im Kindesalter mit Mesalazin erfolgen [52].

Eine adäquate Therapie basiert auf der frühzeitigen Erfassung von Befundänderungen. Hieraus ergibt sich der hohe Stellenwert einer exakten Diagnostik.

1.2 Fragestellung

Sonographie und MRT eignen sich hervorragend zur Untersuchung pädiatrischer Patienten mit CED. In Anbetracht einer langen Erkrankungsdauer mit häufigen Folgeuntersuchungen können heutzutage dank dieser Techniken hohe Kumulativröntgenstrahlendosen und damit einhergehende Spätfolgen – besonders das erhöhte Risiko der Malignomentwicklung – vermieden werden.

Die Sonographie dient vor allem als schnell verfügbare, unkomplizierte und nicht-invasive Methode der primär orientierenden Einschätzung sowie der Verlaufsbeurteilung.

Das hohe Auflösungsvermögen der MRT ermöglicht sehr genaue Aussagen bzgl. Lokalisation und Ausdehnung entzündlicher Prozesse, extraintestinaler Manifestationen und Komplikationen.

Mit der 2014 aktualisierten S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ wurde der Stellenwert der MRT als bildgebende Modalität hervorgehoben und klar positioniert.

In dieser Studie soll die Wertigkeit der MR-Enterographie-Untersuchung mit der FKDS bei Kindern mit CED verglichen werden. Folgende Kernfragen sollten beantwortet werden:

1. Darmwanddicke und Perfusion als Korrelate in der Bildgebung zur Detektion von Entzündungsherden: sind die Messungen lediglich einer der beiden Modalitäten ausreichend?
2. Ist die Erhebung von Perfusion (Sonographie) beziehungsweise (bzw.) Signalintensität (MRT) sinnvoll und damit die Kontrastmittelgabe (MRT) notwendig?
3. Regionalitätsanalyse: gibt es Unterschiede bei MRT und Sonographie hinsichtlich vermessener Darmabschnitte (Darmwanddicke, Perfusion bzw. Signalintensität)?
4. Aktivitätsindices (AI): ist der MR-Aktivitätsindex (MRAI) nach Herrler [54] auf die Sonographie übertragbar? Welche Parametererhebung ist im klinischen Alltag notwendig? Korrelieren die Indices mit der Klinik?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In diese Arbeit gingen retrospektiv Daten ein von Patienten, die im Zeitraum von 1. Januar 2006 bis 31. Dezember 2009 im Institut für Röntgendiagnostik, Abteilung für Pädiatrische Radiologie, Universität Würzburg untersucht worden waren.

Eingeschlossen in diese Studie wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der durchgeführten Untersuchungen 18 Jahre oder jünger waren und bei denen eine CED vermutet oder bereits bekannt war.

Das Kollektiv setzte sich zusammen aus Patienten, die in genanntem Zeitraum eine MR-Enterographie und eine Ultraschalluntersuchung des Bauchraumes in einem Abstand von bis zu 14 Tagen erhalten hatten. Elf dieser Patienten wurden in einem Abstand von bis zu 22 Tagen zusätzlich koloskopiert.

Es resultierte ein Patientenkollektiv von insgesamt 21 Patienten, darunter sieben weibliche und 14 männliche. Insgesamt wurden 30 MRE, 30 Ultraschalluntersuchungen und elf Koloskopien durchgeführt.

Um das Kriterium der Unabhängigkeit als Bedingung für eine korrekte statistische Datenanalyse zu gewährleisten, wurden nachträglich neun Mehrfachuntersuchungen und eine Geschwisteruntersuchung ausgeschlossen. Insgesamt waren 20 MRE, 20 Ultraschalluntersuchungen und elf Koloskopien in oben genannten zeitlichen Abständen durchgeführt worden.

Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Kinder und Jugendlichen zwischen acht und 17 Jahre alt, der Altersmedian lag bei 13,5 Jahren und das arithmetische Mittel bei 13,4 Jahren. Alle Patienten waren an MC erkrankt, bei zehn Patienten wurde in diesem Zeitraum die Erstdiagnose gestellt, weitere zehn Patienten wurden im Rahmen einer Verlaufskontrolle oder eines akuten Schubs untersucht.

2.2 MRT-Untersuchung und Datenerhebung

2.2.1 MRT-Gerät

Alle MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla MR-Tomographen der Firma Siemens durchgeführt, welcher mit dem Betriebssystem VA30 ausgestattet ist. Die Untersuchungen erfolgten mit handelsüblichen MR-Spulen (spine array, body array).

2.2.2 MRT-Sequenzen

Zur Datenerhebung wurden jeweils die transversalen Schnittebenen der Sequenzen T2-Half Fourier Acquired Single Shot Turbo Spin Echo (HASTE) und Volume interpolated body examination (VIBE) herangezogen. Letztere lag jeweils nativ sowie 60-80 und 120-140 Sekunden nach KM-Injektion vor.

Half Fourier Acquired Single Shot Turbo Spin Echo

HASTE ist eine Turbo-Spin-Echo-Technik, die der sequentiellen Aufnahme von hochaufgelösten T2-gewichteten Bildern dient. Bei der Turbo-Spin-Echo- (TSE-) Technik – eine schnelle Multiecho-Sequenz – erhält jedes Echo eines Pulszugs eine andere Phasenkodierung. Es werden so viele Zeilen der Rohdatenmatrix aufgenommen, wie Echos darin enthalten sind.

HASTE ermöglicht, mit nur einem 90°-Anregungspuls (Single-Shot) die gesamte Bildinformation zu gewinnen. 180°-Pulse folgen diesem und erzeugen Echos. Durch deren bestimmte Phasenkodierung wird die effektive Echozeit (T_{eff}) unter 100 Millisekunden (ms) gehalten, was die Darstellung auch von Gewebe mit kurzem T2 ermöglicht. Ein großer Turbofaktor erhöht die Auflösung. Mittels Halb-Fourier-Rekonstruktion werden schließlich die Bilder erzeugt.

Volume interpolated body examination

VIBE ist eine dreidimensionale MRT-Messung mit reduzierter Schichtzahl. Sie basiert auf einer T1-gewichteten Gradientenechosequenz mit integrierter Fettsättigung und nahezu isotroper Ortsauflösung.

Die Datenakquisition geschieht mittels Atemanhaltetechnik, die Erfassung der Datensätze kann in ca. 20 Sekunden erfolgen. Geringer Zeitaufwand und eine gute Auflösung sind wesentliche Vorteile dieser Technik. Sie findet Anwendung vor allem in der Ganzkörper-MRT und der Darstellung des Abdomens [55, 56].

2.2.3 Patientenvorbereitung

Die pädiatrischen Patienten erschienen nicht zwingend nüchtern zur MR-Enterographie. Zwei Stunden vor Untersuchungsbeginn wurden sie angehalten 1,5 bis zwei Liter 2,5%-ige Mannitollösung zu trinken, die eine ausreichende Darmdistension zur verbesserten Darstellung der Strukturen des Bauchraumes gewährleisten sollte.

Kurz vor Untersuchungsbeginn wurde den Patienten in alters- und körpergewichtsadaptierter Dosierung Buscopan® (Wirkstoff: Butylscopolaminiumbromid, Bayer Vital GmbH) zur Minimierung von Bewegungsartefakten, bedingt durch Darmperistaltik, intravenös appliziert.

2.2.4 Untersuchungsdurchführung

Der Untersuchungsablauf erfolgte nach dem am Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg standardisierten Protokoll.

Nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (Cochleaimplantat, Klaustrophobie, Herzschrittmacher u. a.) erfolgte die Aufklärung der Patienten und deren Erziehungsberechtigter über die Untersuchung, wobei sie die Möglichkeit hatten, Fragen zu stellen. Nach Einholen

des schriftlichen Einverständnisses durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten wurde die Untersuchung in Rückenlage durchgeführt.

Über die gesamte Untersuchungsdauer war die Beobachtung des Patienten per Videokamera sowie durch eine Glasscheibe, die den Untersuchungsraum vom Schaltraum trennt, möglich. Außerdem war über ein im Tomographen installiertes Mikrophon die verbale Kommunikation zwischen Patient und Untersucher gewährleistet. Während der Untersuchung erfolgte die intravenöse Gabe des paramagnetischen Kontrastmittels Magnevist® (Gadopentetat-Dimeglumin) mit 0,2mmol/ kgKG.

2.2.5 Bilderausgabe und Datenspeicherung

Die Ausgabe der Bilder erfolgte über das Picture Archiving and Communication System (PACS) des Universitätsklinikums. Eine Kopie der Messungen wurde auf CD-ROM gebrannt.

2.2.6 Hard- und Software

Die Auswertung der Bilder fand an einem handelsüblichen PC (Sienet, Siemens P6, Germany) statt, ausgestattet mit dem Betriebssystem Windows XP. Mit den Werkzeugen der Software „MagicWeb“ wurden sämtliche Messungen der Darmwanddicken in Millimetern und die Platzierung der Regions of Interest (ROI) zur Bestimmung der Signalintensitäten durchgeführt. Die Speicherung der vermessenen Bilder erfolgte im Anschluss als Power-Point-Datei.

2.3 Farbkodierte Ultraschalluntersuchung und Datenerhebung

2.3.1 Ultraschallgerät

Alle Ultraschalluntersuchungen wurden mit dem Gerät Elegra (Siemens Healthcare GmbH, Germany) mit einem konvexen 5,0 Megahertz (MHz) und einem linearen 7,5 bzw. 13,0 MHz Schallkopf durchgeführt.

2.3.2 Sonographie-Modi

Die Untersuchungen wurden bidirektional und durchweg im B-Bildmodus durchgeführt. FKDS-Bilder waren in 13 von 20 Fällen dokumentiert worden.

2.3.3 Patientenvorbereitung

Zur Untersuchung des Bauchraums mit dem Ultraschallgerät fand keine spezifische Vorbereitung der Patienten statt.

2.3.4 Untersuchungsdurchführung

Acht der 20 Sonographien des Abdomens erfolgten im direkten Anschluss an die MRT-Untersuchung.

Mehrere Ärzte führten die 20 Sonographien des gesamten Bauchraums unter Supervision desselben erfahrenen Radiologen nach standardisiertem Ablauf durch. Es wurde das gesamte Abdomen in Rückenlage untersucht, was die Beurteilung der parenchymatösen Organe, der Abdominalgefäße, der Harnblase, der Ovarien bei Mädchen sowie des gesamten Magen-Darmtraktes unter Berücksichtigung des klinischen Beschwerdebildes einschloss.

Sowohl unauffällige, als auch kontrollbedürftige und pathologische Befunde wurden vom Untersucher nach standardisierten Kriterien in Form von Bilddateien

und schriftlichem Befund (Standardanlage als Textbaustein im Krankenhausinformationssystem (KIS)/ SAP) dokumentiert.

2.3.5 Datenspeicherung

Die erhobenen Bilddateien wurden in PACS gespeichert.

2.4 Endoskopie

Bei elf der 20 Patienten war zeitnah – im Abstand von bis zu 22 Tagen zur MRT- bzw. Sonographie-Untersuchung – eine Koloskopie durchgeführt worden. Es wurde ein handelsübliches Endoskop verwendet. Die Patientenvorbereitung begann am Vortag der Untersuchung nach standardisiertem Procedere.

2.4.1 Durchführung der Untersuchung

Die Untersuchung wurde von einer erfahrenen pädiatrischen Gastroenterologin durchgeführt. Dabei wurde das Endoskop wo möglich von rektal bis über die Bauhin'sche Klappe eingeführt, um Einblick bis ins terminale Ileum zu ermöglichen. Gewebeprobe(n) wurden sowohl an makroskopisch gesunden wie entzündeten Schleimhautarealen unterschiedlicher Darmabschnitte entnommen und zur histopathologischen Aufarbeitung an das Institut für Pathologie der Universität Würzburg weitergeleitet.

2.4.2 Datenspeicherung

Die in der Koloskopie erhobenen Befunde wurden ebenfalls im KIS/ SAP sowie in einem schriftlichen Befund dokumentiert.

2.5 Klinik

2.5.1 Standardisierte Erfassung der klinischen Erkrankungsschwere – short Pediatric Crohn`s Disease Activity Index (short PCDAI)

Zur standardisierten Erfassung der klinischen Erkrankungsaktivität wird üblicherweise der pädiatrische Crohn Aktivitätsindex (Pediatric Crohn`s Disease Activity Index; PCDAI) herangezogen. Dessen exakte Berechnung war in dieser Studie überwiegend nicht möglich, so dass er durch den verkürzten Index (short PCDAI) ersetzt wurde. Er kann im Vergleich zum „herkömmlichen“ PCDAI häufiger im klinischen Alltag komplettiert werden, zeigt eine ähnlich gute Korrelation mit der klinischen Erkrankungsaktivität und mit dem PCDAI [57].

In dessen Kalkulation gehen die Parameter Bauchschmerzen, Allgemeinzustand, Stuhlfrequenz, Körpergewicht, Abdomenuntersuchung und extraintestinale Manifestationen ein. Bei diesem Index werden zwischen null und 10 bzw. 20 Punkten pro Parameter vergeben. Insgesamt können maximal 90 Punkte erreicht werden, wobei weniger als 15 Punkte für eine Remission, 15-20 Punkte für eine milde und mehr als 20 Punkte für eine moderate bis schwere Entzündungsaktivität sprechen [58].

2.6 Datenauswertung

2.6.1 Magnetresonanz-Aktivitätsindex nach Herrler [54]

Der MRAI nach Herrler wurde angewendet, um die MRT-Befunde objektiver- und damit vergleichbar zu machen.

Er setzt sich aus den vier Einzelkomponenten Darmwanddicke, Signalintensitätszunahme (SI-Zu), Anzahl entzündeter Darmabschnitte und Komplikationen zusammen, die ihrem Ausmaß entsprechend gewertet werden. Anhand der Gesamtpunktzahl kann die Erkrankungsaktivität abgeleitet werden, die in Remission bzw. milde, mittelschwere und schwere Entzündung differenziert wird.

In dieser Studie wurde in fünf Darmabschnitte untergliedert (terminales Ileum, TI; Colon ascendens, CA; Colon transversum, CT; Colon descendens, CD; Rektosigmoid, RS), die jeweils separat betrachtet wurden.

Entsprechend Tabelle 1 wird die Wertung der einzelnen Kriterien zur Erstellung des MRAI folgendermaßen vorgenommen:

eine Darmwanddicke zwischen null und drei Millimetern ergibt null, drei bis fünf Millimeter einen Punkt, fünf bis zehn Millimeter zwei und dicker als zehn Millimeter drei Punkte. Die maximal erreichbare Punktzahl in der Kategorie „Darmwanddicke“ sind drei Punkte.

Die Signalintensitätszunahmen werden folgendermaßen gestaffelt: 0-20% in null, 20-40% in eins, 40-60% in zwei, 60-80% in drei, 80-100% in vier und >100% in fünf. Null und eins ergeben null Punkte, zwei und drei einen Punkt, vier und fünf zwei Punkte. Maximal werden hier zwei Punkte vergeben.

Wir unterschieden die oben aufgeführten fünf Darmabschnitte. Die Anzahl entzündeter Darmabschnitte wird in der Punktvergabe wie folgt berücksichtigt: null bis drei entzündete Darmabschnitte ergeben keinen Punkt, mehr als drei entzündete Abschnitte werden mit einem Punkt – der hier maximal erreichbaren Punktzahl – bewertet. Ein Darmabschnitt gilt bei Erfüllung mindestens eines der folgenden Kriterien als entzündet: Darmwanddicke mindestens drei Millimeter (ein Punkt oder mehr), Signalintensitätszunahme mindestens 40% (zwei und drei, entsprechend mindestens ein Punkt), das Vorliegen einer oder mehrerer Komplikationen. Maximal kann hier ein Punkt berechnet werden.

Jede nachgewiesene Komplikation wird mit einem Punkt berücksichtigt, maximal werden jedoch vier Punkte vergeben. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich durch Addition aller Punkte, maximal zehn.

Folgende Tabelle veranschaulicht die Zusammensetzung und Berechnung des MRAI:

Zusammensetzung und Berechnung des MR-Aktivitätsindex (MRAI)					
Kriterium	Punktvergabe				Σ
Darmwanddicke	0-3 mm 0 Punkte	3-5 mm 1 Punkt	5-10 mm 2 Punkte	> 10 mm 3 Punkte	max. 3
SI-Zunahme	0,1 0 Punkte		2,3 1 Punkt	4,5 2 Punkte	max. 2
Anzahl entzündeter Darmabschnitte	0-3 0 Punkte		> 3 1 Punkt		max. 1
Komplikationen	je nachgewiesene Komplikation (Stenose, Fistel, Konglomerattumor, Abszeß) 1 Punkt				max. 4
Gesamtpunktzahl	Berechnung der Entzündungsaktivität durch Addition der Punkte				max. 10

Tabelle 1: Zusammensetzung und Berechnung des MR-Aktivitätsindex nach Herrler
Quelle: [54]

2.6.2 Visuelle Auswertung der MRT-Befunde

Alle MRT-Bilder wurden visuell durch zwei erfahrene Radiologen im Konsens befundet.

Betrachtet wurden auch hier die fünf o.g. Darmabschnitte in den Sequenzen HASTE und VIBE nativ, VIBE eine und zwei Minuten nach KM-Gabe. Sie wurden bezüglich der Kriterien, die in die Berechnung des MRAI nach Herrler [54] eingehen, beurteilt. Darmwanddicke, Signalintensitätszunahme und Vorhandensein einer oder mehrerer Komplikationen (Stenose, Fistel, Abszess, Konglomerat) wurden erfasst und daraus resultierend die Anzahl der entzündeten Darmwandabschnitte bestimmt. Schließlich wurden die visuell erhobenen Daten entsprechend gewertet und für jede MRT-Untersuchung der visuelle MRAI (MRAIvis) berechnet.

2.6.3 Numerische Auswertung der MRT-Befunde

Die numerische Auswertung der MRT-Befunde erfolgte analog der visuellen Auswertung bei gleicher technischer Umgebung. Zur Messung der Darmwanddicken und Signalintensitäten wurde die Software „MagicWeb“ (Siemens, ER, Deutschland) verwendet.

In der betrachteten statischen Sequenz HASTE wurden mit dem Lineal-Werkzeug in allen fünf Darmabschnitten die Darmwanddicken in Millimetern bestimmt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Messungen an gut abgrenzbaren Darmwandstrukturen möglichst exakt und in den unterschiedlichen Sequenzen an übereinstimmenden Stellen erfolgten. In jedem Darmabschnitt wurden drei Messungen vorgenommen, aus denen ein Mittelwert gebildet wurde, der in die Datenanalyse einging.

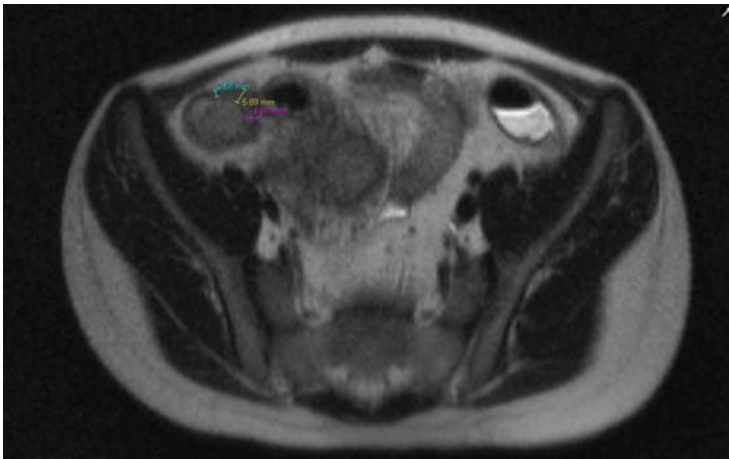


Abb. 1: Haste transversal, Darmwanddickenmessungen, T1, pathologischer Befund

Zur Erhebung der Signalintensitäten wurden die fünf unterschiedlichen Darmabschnitte in der dynamischen VIBE-Sequenz herangezogen.

Die Messungen erfolgten mit Hilfe des Werkzeugs zur Bestimmung von ROI und wurden jeweils für die native Sequenz, die Sequenzen eine und zwei Minuten nach

KM-Gabe durchgeführt. In jedem der Darmabschnitte wurden drei ROI möglichst der Lokalisation der Messungen in den statischen Sequenzen entsprechend platziert. Der Mittelwert der drei Messungen wurde dann zur Datenanalyse verwendet. Die ROI wurden in allen drei Sequenzen an gleicher Lokalisation platziert. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Messungen eine Standardabweichung von zehn Prozent nicht überschreiten. Bei Überschreitung dieses Wertes wurden die Messungen wiederholt.

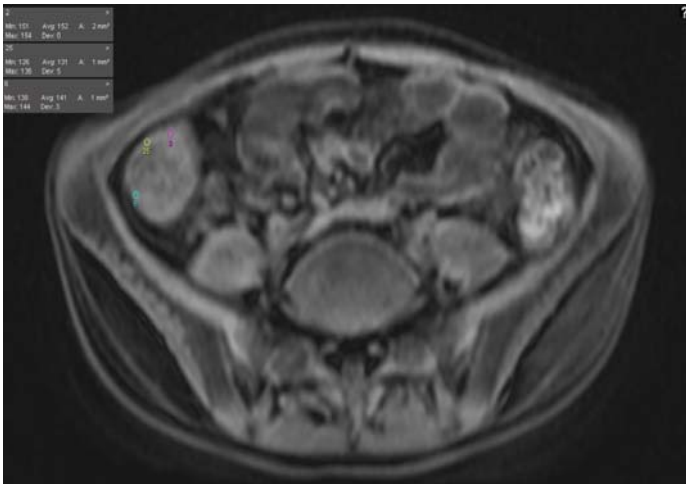


Abb. 2: VIBE nativ transversal, Signalintensitätsmessung, T1, pathologischer Befund

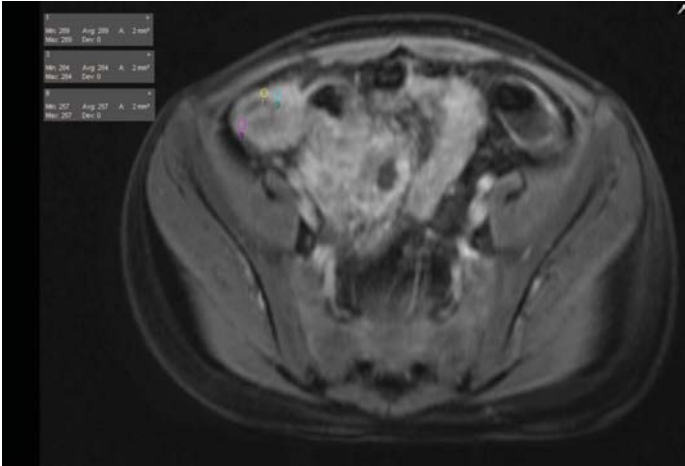


Abb. 3: VIBE 1 transversal, Signalintensitätsmessung, T1, pathologischer Befund

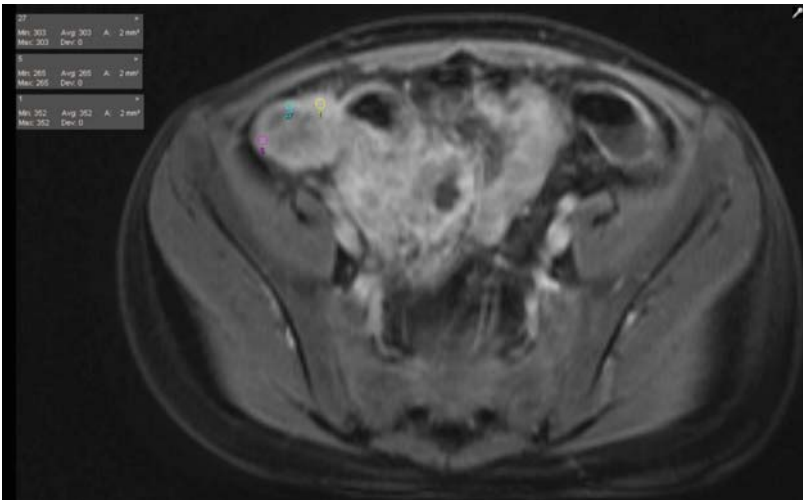


Abb. 4: VIBE 2 transversal, Signalintensitätsmessung, T1, pathologischer Befund

2.6.4 Sonographie-Messungen

Entsprechend der Messungen im MRT wurden in der farbkodierten Duplex-Sonographie Messungen der Darmwanddicken und der Perfusion in allen fünf genannten Darmabschnitten vorgenommen.

Zur Ermittlung der Darmwanddicken wurden die Sonographie-Bilder mit der Software „MagicWeb“ ausgemessen. Dafür wurde das Linealwerkzeug der Software verwendet. Sofern vorhanden wurden Bilder aller fünf Darmabschnitte betrachtet. In einem Darmabschnitt wurden jeweils drei Messungen in Millimetern vorgenommen, deren Mittelwert in die statistische Analyse einging. Die Messungen erfolgten sowohl an Längs-, als auch an Querschnittsbildern, sofern vorhanden.

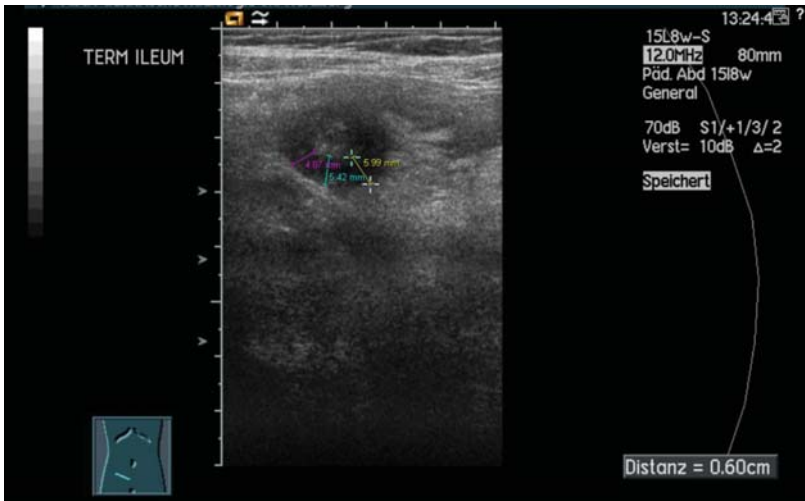


Abb. 5: Sonographie Querschnitt, Darmwanddickenmessungen, TI, pathologischer Befund

Der Grad der Perfusion wurde dem Befund entnommen; diese wurde visuell eingeschätzt. Bei fehlender Dokumentation ($12/20 = 60\%$) wurde von normaler Perfusion ausgegangen. Die Wertung erfolgte entsprechend der Graduierung „normale Perfusion“ (null Punkte), „leichte Hyperperfusion“ (ein Punkt) und „starke Hyperperfusion“ (zwei Punkte).

2.6.5 Übertragung des MRAI nach Herrler auf den Ultraschall – Entwicklung des Ultraschall-Aktivitätsindex (USAI)

Der oben beschriebene MRAI nach Herrler diene als Vorlage zur Entwicklung eines Ultraschall-Aktivitätsindex (USAI).

Entsprechend des MRAI werden Darmwanddicke, Perfusion – analog zur Signalintensitätszunahme –, Komplikationen und Anzahl entzündeter Darmabschnitte bewertet. Die Punktvergabe erfolgt bei den gleichen Parametern exakt wie zur Berechnung des MRAI weiter oben erklärt. Die Perfusion wird wie unter 2.6.4 beschrieben berücksichtigt.

So können auch im USAI maximal zehn Punkte erreicht werden und die Unterscheidung der Entzündungsaktivität wurde entsprechend der erreichten Punktzahl in „Remission“ (0-1 Punkte), „mittelstarke“ (2-3 Punkte) und „starke Entzündung“ (>3 Punkte) vorgenommen.

Zusammensetzung und Berechnung des Ultraschall-Aktivitätsindex (USAI)					
Kriterium	Punktvergabe				Σ
Darmwanddicke	0-3 mm 0 Punkte	3-5 mm 1 Punkt	5-10 mm 2 Punkte	> 10 mm 3 Punkte	max. 3
Perfusion	normal 0 Punkte	leicht 1 Punkt	starke Hyperperfusion 2 Punkte		max. 2
Abschnitte	0-3 0 Punkte		> 3 1 Punkt		max. 1
Komplikationen	je nachgewiesene Komplikation (Stenose, Fistel, Konglomerattumor, Abszeß) 1 Punkt				max. 4
Gesamtpunktzahl	Berechnung der Entzündungsaktivität durch Addition der Punkte				max. 10

Tabelle 2: Zusammensetzung und Berechnung des USAI

2.6.6 Statistik

Der statistischen Datenanalyse war eine professionelle Beratung durch das Rechenzentrum der Universität Würzburg zur Abschätzung der Relativgröße und Normalverteilung sowie zur Testauswahl vorangegangen.

Die Analyse erfolgte mit der Software SPSS.20® für Windows von IBM.

Zum Vergleich der in MRT und Ultraschall erhobenen Parameter wurde jeweils der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben herangezogen. Zur Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den visuell ermittelten und digital gemessenen Parametern Darmwanddicke bzw. Signalintensitätszunahme und klinischem, USAI und beiden MRAI wurde die Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

Neben der Analyse des Gesamtkollektivs wurde eine Subgruppenanalyse der elf Patienten, die zeitnah eine Koloskopie erhalten hatten, erstellt. Hierbei waren die gleichen Fragestellungen Grundlage der statistischen Auswertung. Erweitert wurden diese durch die Fragestellung bzgl. eines Zusammenhangs zwischen Messdaten und Endoskopie- bzw. pathohistologischen Befunden. Hierfür wurde ebenfalls die Korrelationsanalyse nach Spearman angewendet.

Unterschiede galten bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant.

3 Ergebnisbeschreibung

3.1 Klinik

3.1.1 Short PCDAI

Der shPCDAI wurde für alle 20 Patienten berechnet. In einem Fall waren keine Angaben zum Stuhlgang dokumentiert worden, jedoch war die Einstufung in „schwere Entzündungsaktivität“ bereits durch die vorhandenen Parameter möglich. Bei einem anderen Patienten fehlten Angaben zur Untersuchung des Abdomens sowie zu extraintestinalen Manifestationen. Die vorhandenen Parameter ermöglichten die Einstufung in „mittlere Entzündungsaktivität“; es bleibt offen, ob evtl. sogar „schwere Entzündungsaktivität“ vorlag.

Unter dieser Berücksichtigung ergab die Bestimmung des shPCDAI vier Patienten in Remission bzw. mit milder Entzündungsaktivität (Grad 0), drei Patienten mit mittlerer (Grad 1) und 13 Patienten mit schwerer Entzündungsaktivität (Grad 2).

3.2 MRT

3.2.1 visuelle Auswertung

Bei jedem Patienten wurde visuell mindestens ein Darmabschnitt als entzündet eingeschätzt, darunter war bei 19 Patienten das Colon ascendens und bei 16 Patienten das terminale Ileum betroffen. Insgesamt wiesen zwei Patienten lediglich einen entzündeten Darmabschnitt auf, sechs wiesen bereits zwei, sechs Patienten drei entzündete Darmabschnitte und jeweils drei Patienten vier bzw. fünf entzündete Darmabschnitte auf.

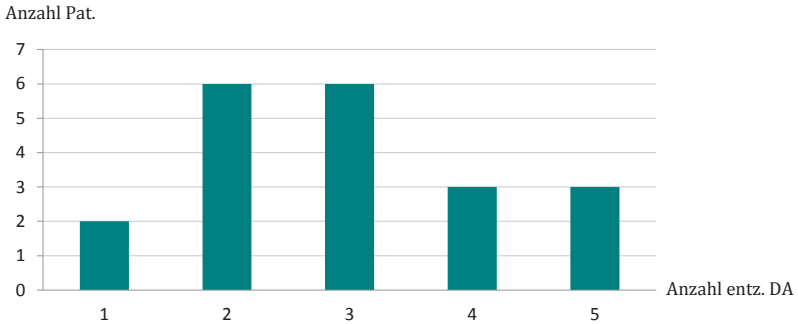


Abb. 6: Anzahl entzündeter Darmabschnitte (DA) pro Patient (visuelle Auswertung)

Alle Patienten hatten Darmwandverdickungen, davon waren bei vier Patienten die Darmwände zwischen drei und fünf Millimetern, bei zwölf Patienten zwischen fünf und zehn Millimetern dick und bei vier Patienten dicker als einen Zentimeter.

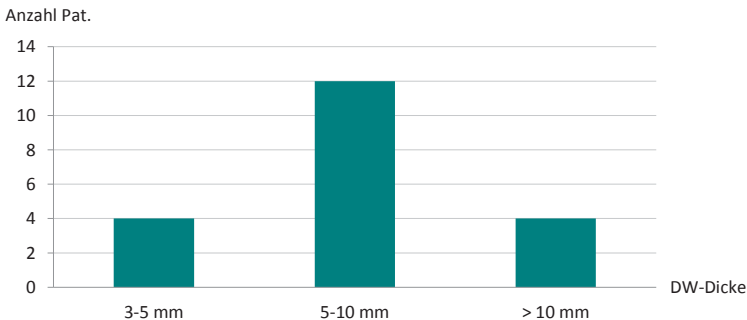


Abb. 7: Verteilung Darmwandverdickungen (visuelle Auswertung)

Die Signalintensitätszunahme wurde bei sechs Patienten zwischen 40% und 80% und bei dreizehn Patienten größer als 80% visuell eingeschätzt. Bei einem Patienten lagen die visuell ermittelten Signalintensitätszunahmen unter 40%.

Bei neun Patienten (45%) erfasste man Komplikationen, wobei auch bei jedem mindestens eine Komplikation im Colon ascendens lag. Insgesamt lagen neun Stenosen, drei Abszesse, eine Fistel und ein Konglomerattumor vor.

MRAI visuell

Der visuell erstellte MRAI zeigte einen Patienten in Remission, sechs Patienten mit mittelgradiger und 13 Patienten mit schwerer Entzündungsaktivität.

3.2.2 numerische Auswertung

In der numerischen Auswertung der Befunde wurde bei 15 Patienten mindestens ein Darmabschnitt als entzündet beurteilt, wobei zwei Patienten auf Grund fehlender Dynamik-Sequenzen der entsprechenden Schnittebene nicht eingeschätzt werden konnten. Sowohl das terminale Ileum, als auch das Colon ascendens war jeweils zwölfmal von entzündlichen Veränderungen betroffen. Bei zwei Patienten war ein Darmabschnitt entzündet, bei fünf Patienten waren es zwei, bei einem Patient drei entzündete Darmabschnitte. Sechs Patienten hatten Entzündungen in vier und ein Patient in allen fünf betrachteten Darmabschnitten.

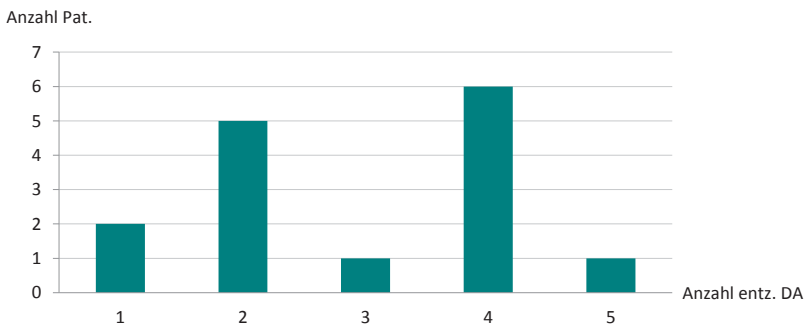


Abb. 8: Anzahl entzündeter Darmabschnitte pro Patient (numerische Auswertung)

Fünf Patienten wiesen maximale Darmwanddicken unter 3 mm auf. Bei zwei Patienten betragen die maximalen Darmwandstärken zwischen drei und fünf Millimetern und bei elf Patienten zwischen fünf und zehn Millimetern. Bei zwei Patienten konnten keine Darmwanddickenmessungen durchgeführt werden.

Bei zwei Patienten wurden maximale Signalintensitätszunahmen zwischen 0% und 40% erhoben, bei drei Patienten zwischen 40% und 80% und bei sieben Patienten betragen diese mehr als 80%. In acht Fällen fehlten die entsprechenden Daten, um Signalintensitätszunahmen zu messen.

Bei sechs der Patienten bestanden Komplikationen, wobei diese zu zwei Dritteln im terminalen Ileum lokalisiert waren. Es lagen drei Konglomerattumoren, zwei Stenosen, zwei Abszesse, zwei Fisteln und eine Perforation vor.

MRAI numerisch

Der numerische MRAI wurde für 18 Patienten berechnet; bei zwei Patienten lagen die Dynamik-Sequenzen nicht vollständig in den betrachteten Schnittebenen vor, so dass die zur Berechnung erforderlichen Parameter nicht vorhanden waren.

Für drei Patienten wurde eine milde, für drei weitere Patienten eine mittelschwere und für zwölf Patienten eine schwere Erkrankungsaktivität ermittelt.

3.2.3 SPSS®-Analyse MRT

Zwischen visuellem und numerischem MRAI wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt und die Parameter korrelierten signifikant auf dem 0,05 Niveau (0,498*) miteinander. Im Gegensatz hierzu korrelierte weder der visuell, noch der numerisch erstellte MRAI (0,464 = größter Koeffizient) mit dem klinischen Aktivitätsindex shPCDAI.

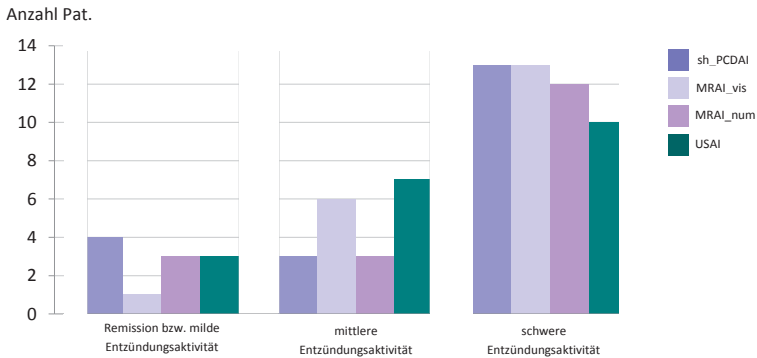


Abb. 9: Graduierte Entzündungsaktivität mittels short PCDAI, visuellem und numerischem MRAI sowie USAI

Der Vergleich der Signalintensitätszunahme im MRT eine und zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe ergab keine signifikanten Unterschiede der gemessenen Werte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten. Tendenziell war das Enhancement zwei Minuten nach Injektion größer als eine Minute danach. Die folgende Tabelle veranschaulicht die Signalintensitätszunahmen (SI-Zu) jeweils eine (VIBE1) bzw. zwei Minuten (VIBE2) nach KM-Gabe in allen fünf betrachteten Darmabschnitten (terminales Ileum, TI; Colon ascendens, CA; Colon transversum, CT; Colon descendens, CD; Rektosigmoid, RS). Zellen ohne Angabe („-“) bedeuten, dass keine Messungen vorhanden sind.

Patient	SI-Zu_VIBE1_TI [%]	SI-Zu_VIBE2_TI [%]	SI-Zu_VIBE1_CA [%]	SI-Zu_VIBE2_CA [%]
1*	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	6,48	10,86	-11,01	-2,26
4*	-	-	-	-
5	-	-	-	-

6	39,94	23,03	-10,23	-5,61
7*	42,52	35,36	45,74	32,88
8*	-	-	-	-
9	-15,95	-10,80	-	-
10*	-	-	-	-
11*	79,08	88,32	87,25	98,04
12	40,84	43,27	8,97	13,89
13*	75,12	75,79	39,33	119,90
14*	99,19	101,81	16,33	18,51
15*	-	-	-	-
16	88,08	76,86	76,56	56,71
17*	15,71	7,37	32,69	14,42
18*	11,70	33,26	199,56	118,97
19	101,04	-	128,68	-
20	-	-	-	-

Patient	SI-Zu_VIBE1_CT [%]	SI-Zu_VIBE2_CT [%]	SI-Zu_VIBE1_CD [%]	SI-Zu_VIBE2_CD [%]
1*	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-4,49	33,67	-7,78	-8,54
4*	-	-	-	-
5	-	-	-	-
6	27,31	27,31	-3,31	6,94
7*	15,97	37,35	29,10	23,50
8*	-	-	-	-

9	-	-	-7,75	6,72
10*	-	-	-	-
11*	32,40	56,40	38,75	107,19
12	8,46	-23,58	2,14	8,81
13*	112,37	75,92	54,26	76,66
14*	84,54	59,10	59,38	48,66
15*	-	-	-	-
16	83,14	31,25	-2,17	-9,82
17*	37,42	35,35	13,60	16,65
18*	91,42	87,01	59,49	64,56
19	3,54	-	-9,00	-
20	-	-	-	-

Patient	SI-Zu_VIBE1_RS [%]	SI-Zu_VIBE2_RS [%]
1*	-	-
2	-	-
3	60,54	121,40
4*	-	-
5	-	-
6	35,85	32,61
7*	27,57	19,98
8*	-	-
9	-25,00	71,26
10*	-	-
11*	20,15	27,36
12	61,44	64,26

13*	255,43	301,09
14*	25,89	46,65
15*	-	-
16	110,55	100,85
17*	6,14	3,02
18*	16,44	23,37
19	11,00	-
20	-	-

Tabelle 3: Signalintensitätszunahmen [%] eine und zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe in allen fünf betrachteten Darmabschnitten
***Kollektiv der Subgruppe (Endoskopie)**

Zwischen Signalintensitätszunahme eine Minute nach KM-Gabe im MRT und dem erhobenen shPCDAI zeigte sich im terminalen Ileum ein signifikanter Zusammenhang (0,618*). Auch im Colon ascendens korrelierten die Parameter miteinander, wenn auch weniger stark (0,529). In den übrigen Darmabschnitten war keine eindeutige Korrelation zu beobachten. Zwei Minuten nach KM-Gabe ließ sich beobachten, dass die beste Korrelation wiederum für die im terminalen Ileum erhobenen Parameter vorlag (0,529).

Patient	shPCDAI	SI-Zu_VIBE1_TI [Punkte]	SI-Zu_VIBE2_TI [Punkte]
1	2	-	-
2	0	-	-
3	0	0	0
4	2	-	-
5	0	-	-
6	1	0	0

7	2	1	0
8	2	-	-
9	2	0	0
10	2	-	-
11	2	1	2
12	2	1	1
13	2	1	1
14	2	2	2
15	0	-	-
16	2	2	1
17	1	0	0
18	2	0	0
19	2	2	-
20	1	-	-

Tabelle 4: shPCDAI und SI-Zu eine und zwei Minuten nach KM-Gabe im TI

Die gemessenen Wanddicken zeigten weder mit dem klinischen Aktivitätsindex eine Korrelation, noch mit der Signalintensitätszunahme eine Minute nach Kontrastmittelgabe. Dagegen resultierten signifikante Korrelationen zwischen gemessener Wanddicke und Signalintensitätszunahme zwei Minuten nach KM-Gabe im terminalen Ileum (0,724*). Auch für das Colon descendens zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (0,680*) der Variablen in der Gesamtanalyse.

Die folgende Tabelle zeigt die gemessenen Wanddicken in Millimetern des terminalen Ileums (WD_T2haste_TI); daneben veranschaulicht sie jene Messwerte konvertiert in die entsprechende Punktzahl (Graduierung der Entzündung in 0, 1 und 2). Gegenübergestellt wurde die ebenfalls in Punkte (0, 1 und 2) graduierte Signalintensitätszunahme zwei Minuten nach KM-Gabe im terminalen Ileum (SI-Zu_VIBE2_TI). Die mit „ * “ gekennzeichneten Patienten gehören dem Subgruppenkollektiv an. Fehlende Messungen wurden mit „ - „ markiert.

Patient	WD_T2haste_TI [mm]	WD_T2haste_TI [Punkte]	SI-Zu_VIBE2_TI [Punkte]
1*	4,03	1	-
2	6,03	2	-
3	6,33	2	0
4*	-	-	-
5	1,30	0	-
6	1,95	0	0
7*	1,18	0	0
8*	2,74	0	-
9	3,61	1	0
10*	-	-	-
11*	7,14	2	2
12	4,57	1	1
13*	5,89	2	1
14*	5,43	2	2
15*	2,45	0	-
16	7,72	2	1
17*	1,56	0	0
18*	1,65	0	0
19	4,55	1	-
20	4,24	1	-

Tabelle 5: Wanddicken und Signalintensitätszunahmen zwei Minuten nach KM-Gabe im terminalen Ileum (MRT)

*** Kollektiv der Subgruppe (Endoskopie)**

3.3 Sonographie

Sonographisch war bei 17 Patienten mindestens ein Darmwandabschnitt entzündet, davon war in 13 Fällen das terminale Ileum und in acht Fällen das Colon ascendens bzw. zusätzlich das Colon ascendens betroffen. Insgesamt waren drei Komplikationen im terminalen Ileum dokumentiert: zwei Abszesse und ein Konglomerattumor.

3.3.1 Ultraschall-Aktivitätsindex (USAI)

Der USAI ließ sich für alle 20 Patienten berechnen. Die im Ultraschall erhobene Entzündungsaktivität wurde an Hand des Index bei drei Patienten als Remission bzw. mild (Grad 0), bei sieben Patienten als mittelschwer (Grad 1) und bei zehn Patienten als schwer (Grad 2) eingestuft (s. Abb. 4).

3.3.2 SPSS®-Analyse Sonographie

Auch zwischen Ultraschall- und klinischem Aktivitätsindex konnte kein eindeutiger Zusammenhang in der Korrelationsanalyse nach Spearman nachgewiesen werden.

Eine Korrelation von der im Ultraschall bestimmten Durchblutung mit dem klinischen Aktivitätsindex konnte ebenfalls nicht ermittelt werden. Bei Betrachtung des gesamten Kollektivs lagen zur Berechnung der Korrelationskoeffizienten in Colon descendens und Rektosigmoid nicht genügend Daten vor.

Zwischen Wanddicke und Perfusion ergab sich die größte Korrelation (0,418) im Colon transversum. Der Korrelationskoeffizient im terminalen Ileum betrug 0,149 und im Colon ascendens 0,077. Weder für das Colon descendens noch das Rektosigmoid lagen die nötigen Parameter zur Berechnung der Korrelation vor.

Die maximal sonographisch gemessene Wanddicke im Colon ascendens (max_DW_Sono_CA) korrelierte hingegen signifikant mit dem klinischen Aktivitätsindex (shPCDAI) (0,629*).

Patient	max_DW_Sono_CA [mm]	max_DW_Sono_CA [Punkte]	shPCDAI
1	3,36	1	2
2	2,50	0	0
3	1,05	0	0
4	5,57	2	2
5	1,65	0	0
6	-	-	1
7	-	-	2
8	3,07	1	2
9	6,42	2	2
10	6,45	2	2
11	-	-	2
12	-	-	2
13	2,58	0	2
14	-	-	2
15	1,12	0	0
16	-	-	2
17	6,76	2	1
18	-	-	2
19	3,62	1	2
20	3,44	1	1

Tabelle 6: maximal sonographisch gemessene Darmwanddicken in Colon ascendens und shPCDAI im Vergleich

3.4 SPSS®-Analyse MRT und Sonographie

Zwischen visuellem bzw. numerischem MRAI und USAI zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch konnte keine Korrelation zwischen beiden MRAI und dem USAI ermittelt werden.

Zwischen Signalintensitätszunahme im MRT eine Minute nach Kontrastmittelgabe und Perfusion in der Sonographie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die Messungen im Rektosigmoid, für alle anderen Darmabschnitte wurden auch zu diesem Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

Mit Ausnahme des terminalen Ileums wurde eine Minute nach Kontrastmittelgabe für keinen Darmabschnitt eine Korrelation zwischen Signalintensitätszunahme und sonographisch ermittelter Perfusion gezeigt. Ebenso wenig lag zwei Minuten nach KM-Gabe eine Korrelation vor, auch nicht im terminalen Ileum. Eine Minute nach KM-Gabe im MRT hingegen zeigte die Korrelationsanalyse nach Spearman im terminalen Ileum für das gesamte Kollektiv einen signifikanten Zusammenhang (0,600*) zwischen Signalintensitäts-Zunahme und sonographisch erfasster Perfusion.

Patient	SI-Zu_VIBE1_TI [Punkte]	Perfusion_TI [Punkte]
1	-	0
2	-	2
3	0	0
4	-	0
5	-	0
6	0	0
7	1	2
8	-	0

9	0	0
10	-	0
11	1	0
12	1	0
13	1	2
14	2	0
15	-	0
16	2	2
17	0	0
18	0	0
19	2	2
20	-	2

Tabelle 7: Signalintensitätszunahmen (MRT) eine Minute nach KM-Gabe und sonographisch erfasste Perfusion im terminalen Ileum

Der Vergleich der in MRT gemessenen Darmwanddicken (WD_T2haste_MW) mit den maximal sonographisch gemessenen Darmwanddicken (Längs- oder Querschnitt; max_DW_Sono) ergab keine signifikanten Unterschiede. Im terminalen Ileum korrelierten sie signifikant (0,576*) miteinander.

Patient	WD_T2haste_MW_TI [mm]	max_DW_Sono_TI [mm]
1	4,03	-
2	6,03	4,75
3	6,33	4,04
4	-	6,58
5	1,30	2,09
6	1,95	-

7	1,18	1,88
8	2,74	2,32
9	3,61	5,51
10	-	8,06
11	7,14	5,17
12	4,57	3,13
13	5,89	4,22
14	5,43	6,21
15	2,45	1,03
16	7,72	4,90
17	1,56	-
18	1,65	-
19	4,55	4,22
20	4,24	5,17

Tabelle 8: Gegenüberstellung magnetresonanztomographisch (T2haste, transversale Schnittführung) und maximal (längs oder quer) sonographisch gemessener Wanddicken im terminalen Ileum

3.5 Subgruppenanalyse Endoskopie-Histopathologie

Endoskopisch wiesen retrospektiv eingeschätzt vier der elf untersuchten Patienten eine mäßige (Grad 1) und sieben Patienten eine schwere Entzündung (Grad 2) auf. Neun Patienten zeigten entzündliche Veränderungen im terminalen Ileum, acht Patienten im Colon ascendens bzw. zusätzlich dort. Bei fünf Patienten war überdies der Magen mitbeteiligt. Komplikationen wurden bei drei Patienten verzeichnet: eine Analfistel, eine Stenose im Colon ascendens und eine Stenose im Bereich des Sigma.

3.5.1 SPSS®-Subgruppenanalyse Endoskopie – Histopathologie

MRT

Auch in der Subgruppenanalyse wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden MRAs festgestellt, jedoch zeigte sich auch keine Korrelation beider Aktivitätsindices miteinander, ebenso wenig mit dem klinischen Aktivitätsindex.

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Signalintensitätszunahmen im MRT eine und zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe beobachten. Das Enhancement war tendenziell auch hier zwei Minuten nach Injektion größer als eine Minute danach (s. Tab. 3).

Die größte Korrelation zwischen Signalintensitätszunahme eine Minute nach Injektion und dem shPCDAI (0,566) zeigte sich für das terminale Ileum. Zwei Minuten nach KM-Gabe lagen die größten Korrelationen dieser Parameter sowohl im Colon transversum, als auch im Colon descendens vor (jeweils 0,566). Ein geringer Zusammenhang zwischen im MRT gemessenen Wanddicken und dem klinischen Aktivitätsindex shPCDAI ließ sich ebenfalls im terminalen Ileum mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,459 nach Spearman erheben.

Zwischen Darmwanddicke und Signalintensitätszunahme ergab sich die größte Korrelation auch im terminalen Ileum (0,738) eine Minute nach KM-Gabe.

Zwei Minuten nach KM-Gabe ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen Wanddicke und Signalintensitätszunahme für diesen Darmabschnitt (0,833*) beobachten (s. Tab. 5).

Sonographie

Zwischen Ultraschall- und klinischem Aktivitätsindex zeigte sich kein eindeutiger Zusammenhang in der Korrelationsanalyse nach Spearman; ebenso wenig

zwischen Perfusion und klinischer Erkrankungsaktivität. Es waren zu wenig Variablen vorhanden, die die Kalkulation der Korrelationen von Durchblutung und shPCDAI in den Darmabschnitten Colon transversum, Colon descendens und Rektosigmoid ermöglicht hätten.

Eine Korrelation von Wanddicke und Perfusion war nur im terminalen Ileum und Colon ascendens möglich, es zeigte sich kein Zusammenhang. Zwischen Darmwanddicke und dem shPCDAI zeigte sich der größte Korrelationskoeffizient (0,452) im terminalen Ileum.

MRT und Sonographie

Zwischen beiden MR- und dem Ultraschall-Aktivitätsindex zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, sie korrelierten jedoch auch nicht miteinander.

Der Vergleich der Signalintensitätszunahmen im MRT mit der sonographisch erhobenen Perfusion ergab ebenfalls zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede unter den betrachteten Parametern. Eine Korrelation dieser Variablen konnte nicht dargestellt werden; es lagen zu wenige Daten vor.

Magnetresonanztomographisch (T2 HASTE, transversale Schnittführung) gemessene Darmwanddicken wurden mit den maximal in der Sonographie gemessenen Darmwanddicken (Längs- oder Querschnitt) verglichen. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Messergebnisse beider Untersuchungsverfahren. Die größte Korrelation hierfür war im Rektosigmoid (0,800) zu beobachten, gefolgt vom terminalen Ileum (0,771).

MRT, Sonographie und Endoskopie/ Histopathologie

Es konnte keine Korrelation der beiden MRAs, des USAI und des short PCDAI mit der im Endoskopie-/ Histologiebefund dokumentierten Entzündungsaktivität aufgezeigt werden.

Die größte Korrelation zwischen Signalintensitätszunahme im MRT und im Endoskopie-/ Histologiebefund dokumentierter Entzündungsaktivität lag eine Minute nach Kontrastmittelgabe im Colon ascendens vor (0,671). Darüber hinaus wurde keine Korrelation dieser Parameter nachgewiesen. Auch zwischen sonographisch ermittelter Perfusion und im Endoskopie-/ Histologiebefund dokumentierter Entzündungsaktivität zeigte sich keine Korrelation in der Analyse nach Spearman. Zur Berechnung dieses Korrelationskoeffizienten für jeden Darmabschnitt lagen nicht ausreichend Daten vor.

Auch zwischen im MRT ermittelten Darmwanddicken und der im Endoskopie-/ Histologiebefund dokumentierten Entzündungsaktivität lag kein signifikanter Zusammenhang vor. Im Gegensatz hierzu korrelierten die Variablen der sonographisch ermittelten Darmwanddicken im Colon ascendens (max_DW_Sono_CA) und der im Endoskopie-/ Histologiebefund dokumentierten Entzündungsaktivität signifikant (0,866*) miteinander.

Patient	max_DW_Sono_CA [mm]	max_DW_Sono_CA [Punkte]	Entzündungsgrad Koloskopie
1	3,36	1	2
4	5,57	2	2
7	-	-	2
8	3,07	1	2
10	6,45	2	1
11	-	-	2
13	2,58	0	1
14	-	-	1
15	1,12	0	1
17	6,76	2	2
18	-	-	2

Tabelle 9: Darmwanddicken (Sonographie) und endoskopisch ermittelte Entzündungsaktivität im CA

4 Diskussion

4.1 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war die Evaluierung der Wertigkeit zweier bildgebender Verfahren bei CED im Kindes- und Jugendlichenalter: die FKDS-Sonographie und die MR-Enterographie. Insbesondere zur Untersuchung von Kindern und Jugendlichen eignen sich MRT und Sonographie hervorragend, wobei die fehlende Strahlenexposition und einfache bzw. nicht notwendige Patientenvorbereitung hervorzuheben sind.

4.2 Untersuchungstechniken

Die Sonographie ist geeignet zur Detektion typischer Befunde, die mit einer Darmentzündung einhergehen. So lassen sich Ausdehnung und Lokalisation von Wandverdickungen, Veränderungen der Peristaltik und erhöhte Perfusion in entzündeten Abschnitten erkennen. Zudem können Komplikationen und extraintestinale Manifestationen teils erfasst werden. Nachteilig an der Methode ist die unterschiedliche Reproduzierbarkeit der Befunde. Diese ist abhängig von den Untersuchungsbedingungen und wird eingeschränkt beispielsweise durch Luftüberlagerungen oder Adipositas. Nicht immer können alle Darmabschnitte gleich gut eingesehen und beurteilt werden. Darüber hinaus spielt die Abhängigkeit vom Untersucher und dessen Fertigkeiten eine entscheidende Rolle in der Befundqualität.

Die MR-Enterographie ist ebenso geeignet, entzündete Darmabschnitte mit den bekannten damit einhergehenden Befunden zu lokalisieren und deren Ausmaß festzustellen. Darüber hinaus sind Komplikationen und insbesondere extraintestinale Befunde durch die schnittbildgebende Methode in allen Ebenen sehr gut erkennbar. Die Kontrastierung erfolgt hierbei oral, so dass auf invasive Maßnahmen und Sedierung der Patienten verzichtet werden kann. Eine Untersucherabhängigkeit ist dank standardisierter MRT-Protokolle weitgehend

ausgeschlossen. Nachteilig kann die relativ lange Liegedauer von bis zu 30 Minuten sein; darüber hinaus ist die MR-Tomographie nach wie vor ein kostenintensives Verfahren.

4.3 Aufbau der Arbeit

Die Arbeit gliedert sich in vier Abschnitte. Zunächst wurde geprüft, ob die Perfusionsanalyse im MRT mit der Wanddickenanalyse korreliert. Dabei wurde – um möglichst nicht-invasiv zu bleiben – die MR-Enterographie anstelle der MR-Sellink-Untersuchung verwendet. Gleiches galt für die FKDS im Rahmen der Sonographie. Im zweiten Schritt wurde geprüft, inwieweit sich beide Verfahren ergänzen und ob in Kombination aussagekräftigere Ergebnisse erzielt werden können. Darüber hinaus wurden drittens Aktivitätsindices erstellt, um zu ermitteln, welche Parametererhebung im klinischen Alltag sinnvoll ist. Dabei erfolgte auch eine Analyse der Aktivitätsindices der Bildgebung mit klinischen Scores. Zuletzt wurde viertens ermittelt, ob sich entlang der Abschnitte im Dünne- wie Dickdarm regionale Unterschiede in der Genauigkeit beider Bildgebungsmethoden aufzeigen lassen.

4.3.1 Methoden

MRT

Vorteile der verwendeten MR-Enterographie Technik gegenüber der MR-Sellink

Teils gilt die Dünndarm- bzw. Hydro-MRT nach Sellink in Anlehnung an das Enteroklysma nach Sellink noch als aktueller Goldstandard [59]. Hierbei erfolgt die Kontrastierung des Gewebes über eine nasoduodenale Sondenanlage. Die Sondenplatzierung ist zum einen jedoch schmerzhaft, erfordert die Mitarbeit des Kindes und ist zudem mit einer geringen, aber vorhandenen Strahlenexposition verbunden. Im Unterschied hierzu erfolgt die Darmlumenkontrastierung bei der von uns angewandten MR-Enterographie durch die orale Gabe des Kontrastmittels. Dies erweist sich als wesentlicher Vorteil zu Gunsten der

Untersuchungscompliance der Patienten; die Kinder und Jugendlichen tolerieren die Einnahme der Flüssigkeit peroral deutlich besser. Auf eine Sedierung kann dadurch in der Regel verzichtet werden.

Aktuelle Studien zeigen, dass das Verfahren der MR-Enterographie dem MR-Sellink weitgehend gleichwertig bzgl. Sensitivität und Spezifität ist – sowohl die Primärdiagnostik als auch die Erkennung extraintestinaler Komplikationen betreffend [60-62]. Die hier vorgestellten Genauigkeitsanalysen stimmen mit den zitierten Literaturangaben überein und belegen die Genauigkeit der MR-Enterographie bei Kindern und Jugendlichen.

Signalintensitätsanalyse im MRT

Im Gegensatz zu jüngsten quantitativen, hoch-zeitaufgelösten Perfusionsanalysen [63] basiert die von uns eingesetzte Perfusionsmethode auf der Analyse von 2 Zeitpunkten, einem früheren und späteren. Dabei konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Zeitpunkten feststellen. Die von uns untersuchten Kinder hatten sowohl aktive (maximale SI früher) wie chronische (maximale SI später) Entzündungsstadien, dies erklärt vermutlich die fehlenden Unterschiede. Angesichts der kleinen Fallzahl war eine Subgruppenanalyse nicht möglich.

Sonographie

Für die Sonographie konnte keine Korrelation zwischen den Darmwanddicken und der Perfusion – auch nicht in Subgruppen – nachgewiesen werden. Verdickte Darmwände gehen bei den von uns vorgestellten Daten nicht mit einer Hyperperfusion einher und umgekehrt. Dies steht im Widerspruch zur Literatur [64]. Vermutlich ist die nicht differenziert erhobene Perfusion bei unserer Datenanalyse die Ursache hierfür. Weiterentwicklungen der Sonographie umfasst die sogenannte SICUS („Small Intestine Contrast US“) Methode. Hierbei wird intraluminale und intravenöse Kontrastierung kombiniert [65]. Bei dieser sehr

zeitaufwendigen Untersuchungsmethode konnte eine bessere Detektion von entzündlichen Läsionen insbesondere im Dünndarm nachgewiesen werden.

4.3.2 Methodenvergleich – Korrelation Sonographie zu MRT

Im Vergleich und der Korrelation der Darmwanddicke im MRT und der Sonographie wurden von uns keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Methoden nachgewiesen. Insbesondere für den wichtigen Abschnitt des terminalen Ileums ergab sich eine signifikante Korrelation. Dies zeigt primär die Gleichwertigkeit beider Modalitäten in der Bestimmung der Darmwanddicke bei M. Crohn. Die besonders gute Übereinstimmung der Wanddickenbestimmung im terminalen Ileum hat vermutlich zwei Gründe: Zum einen liegt das terminale Ileum relativ konstant im rechten Unterbauch und zusätzlich oberflächlich. Zum anderen dürfte ein subjektiver Bias vorliegen: dem TI als Hauptmanifestationsort der Erkrankung wird vermutlich besonderes Augenmerk bei Untersuchung gegeben, dies könnte eine bessere Dokumentation und damit bessere retrospektive Analyse bedeuten.

4.3.3 Aktivitätsindices MRT und Sonographie

Korrelation Aktivitätsindices MRT und Sonographie

Hinsichtlich der MRAIs und des USAI konnten wir keine Korrelation nachweisen. Hierfür liegen sicherlich mehrere Ursachen vor. Bei der SI-Analyse (Perfusion) führten wir aus Praktikabilitätsgründen beim MRT Untersuchungen getrennt für jeden Abschnitt durch, bei der Sonographie war – bedingt durch das retrospektive Studiendesign – eine Differenzierung nach Darmabschnitten nicht möglich. Für die Darmwanddicke lagen für das MRT mehrere Messungen vor, in der Sonographie wurde – bedingt durch unterschiedlich starke Darmluftüberlagerung – nicht immer jeder Abschnitt erfasst. Zudem wurde die Anzahl entzündeter Abschnitte durch die differenziertere Abbildung im MRAI besser als im USAI erfasst (systematischer Fehler).

Korrelation versus klinischen Scores (PCDAI)

Entsprechend zahlreicher Studien ist die klinische Einschätzung gerade bei Kindern limitiert [66]. In unserem Fall lag zudem eine Einschränkung durch die retrospektive Einschätzung vor. Anhand von Briefen und Befunden wurde versucht, Variablen zur Erstellung des PCDAI zu erheben. Da teils keine routinemäßige Erhebung vorlag, erfolgte die Korrelation zum shPCDAI [58].

Bei Korrelation der Darmwanddicken mit dem shPCDAI ergab sich für das MRT keine signifikante Korrelation, für die Sonographie jedoch schon. Für die Korrelation der Perfusion und dem shPCDAI ergab sich hingegen für das MRT eine signifikante Korrelation im TI. Hier spiegeln sich die Stärken beider unterschiedlichen Bildgebungsmethoden, hohe regionale (räumliche) Auflösung, versus semi-quantitative kontrastverstärkte (zeitliche) Auflösung.

4.3.4 Regionalitätsanalyse

Sowohl für die Sonographie wie für das MRT zeigten sich die besten Ergebnisse im terminalen Ileum. Dies liegt an den zuvor beschriebenen Gründen. Für das Rektosigmoid dagegen ergaben sich die schlechtesten Ergebnisse. Auch vorherige Studien belegten für diese Darmregion eine eingeschränkte Beurteilungsmöglichkeit [63]. Als Ursache wird für die Sonographie die tiefe posteriore Lage, für das MRT die möglicherweise hier unzureichendere Distension angegeben.

4.4 Limitationen

4.4.1 Patientengruppe

Die vorliegende Analyse basiert auf der retrospektiven Analyse von MRT- und Sonographiedaten. Entsprechend der Kriterien (Zeitpunkt der Untersuchungen, zeitliches Intervall zwischen den Untersuchungen, Patientenalter, statistische Unabhängigkeit) konnten 20 Patienten eingeschlossen werden. Mehrfach- und Geschwisteruntersuchungen wurden zur Gewährleistung von unabhängigen Daten

dem Kollektiv entnommen. Es bleibt lediglich zu vermuten, dass mit einer größeren Stichprobenzahl eindeutigere Ergebnisse bzgl. unserer Fragestellungen erzielt worden wären.

4.4.2 Methoden

MRT

Es wurden die MRT-Sequenzen T2haste und VIBE nativ, VIBE eine und VIBE zwei Minuten nach Kontrastmittelinjektion betrachtet. Hiervon wurden jeweils die transversalen Schnittebenen zur Datenerhebung herangezogen. Zusätzliche Messungen in coronaren Schnittführungen – wie in anderen Studien beschrieben – [59] wurden nicht erhoben. Die dynamischen Sequenzen lagen nicht immer vollständig im transversalen Schnitt vor, so dass zum Teil eine lückenhafte Datenerhebung resultierte. Zudem wurde der MRAI visuell an Hand eigener Einschätzung – siehe Methodenkapitel – erstellt. Die Beurteilung von Darmwanddicken und Signalintensitätszunahmen wurde von zwei erfahrenen Radiologen durchgeführt und bleibt somit subjektiv.

Sonographie

Die sonographische Datenerhebung wurde retrospektiv an dokumentiertem Bildmaterial vorgenommen. Da wie bereits erläutert bei der Sonographie keine immer komplett identische Datenspeicherung erfolgt, unterschied sich das vorhandene Bildmaterial der Patienten. Im Gegensatz zur MRT konnten bei der Sonographie nicht bei jedem Patienten durchweg alle fünf betrachteten Darmabschnitte vermessen werden, da diese nicht immer dokumentiert worden waren. Daher wurde bei der Perfusion nur einmalig pro Untersuchung graduiert und nicht wie bei der MRT für jeden Darmabschnitt separat. Dies bedeutete eine eingeschränkte Vergleichbarkeit bei der Korrelationsanalyse zum MRT. Darüber hinaus wurde die Perfusion nicht wie in der MRT anhand von Messungen erhoben, sondern durch die im Befundtext dokumentierte Ausprägung übernommen und eingestuft (hypo-, normal oder hyperperfundiert). Wir stufte die Durchblutung

als normal ein, sofern keine explizite Erwähnung im Untersuchungsbefund vorlag. Es muss kritisch hinterfragt werden, inwieweit jene Parameter untereinander vergleichbar sind. Es bleibt offen, ob eine konsequente Perfusionserhebung in jedem einzelnen Darmsegment dem MRT-Protokoll entsprechend größere Korrelationen erbracht hätte. Der erstellte USAI wurde dem MRAI nach Herrler entsprechend erstellt.

Endoskopie

Diese diente als Referenz. Allerdings lagen Daten nur bei elf Kindern vor (11/20= 55%) und somit eine eingeschränkte Aussagekraft. Die Entzündungsaktivität wurde eingeschätzt und graduiert (0 - 1 - 2). Es wurde kein EAI erstellt, da detaillierte Informationen zu dessen Berechnung nicht vorlagen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ von 2008 war lediglich die Sonographie als primär bildgebendes Verfahren verankert; der Einsatz der Dünndarm-MRT blieb optional und ohne feste Position im Diagnostik-Algorithmus der CED. Im Unterschied hierzu stärkt die 2014 aktualisierte entsprechende S3-Leitlinie den Stellenwert der MRT als bildgebende Modalität. Weiterhin bestehen bleibt die Sonographie als primäre Bildgebung; eine MRT soll jedoch ebenfalls erfolgen: zur Primärdiagnostik, zur Erkennung extraintestinaler Komplikationen und zur Beurteilung endoskopisch nicht einsehbarer Darmabschnitte. Darüber hinaus kann sie in Verlaufskontrollen angewendet werden, falls erforderlich. Da sich diese jungen Patienten bei langer Krankheitsdauer in der Regel einer hohen Zahl an Untersuchungen unterziehen, sollte die Möglichkeit, dies strahlenexpositionsfrei durchführen zu können, unbedingt gewährleistet werden. Andernfalls ist mit einer erhöhten Rate an Malignomen im späteren Lebensalter zu rechnen [47].

Daraus ergibt sich die Bedeutung einer Korrelation von mittels Ultraschall wie MRT erhobenen Befunden bei kindlicher CED. Hierzu liegen bislang nur wenige Untersuchungen vor, die zumeist auf den additiven Wert der Sonographie zur MRT und/oder dem additiven Wert der MR-Perfusionsanalyse fokussieren. Der hier vorgestellte Ansatz einer direkten Korrelation der Parameter Wanddicke und Perfusionsmarker zwischen Sonographie und MRT sowie gegenüber klinischen Aktivitätsmarkern (shPCDAI) ist innovativ.

Für das MRT konnten wir eine signifikante Korrelation von Wanddicke und Signalintensitätszunahme zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe für das terminale Ileum, der Prädilektionsstelle des Morbus Crohn, nachweisen. Ein Zusammenhang zwischen Wanddicke und klinischem Aktivitätsindex konnte nicht gezeigt werden, jedoch zwischen Signalintensitätszunahme und short PCDAI. Die

Perfusionsanalyse sollte daher unserer Ansicht nach bei MRT-Untersuchungen zur Beantwortung der Frage „aktive Entzündung“ herangezogen werden.

Für die Sonographie konnten wir keinen Zusammenhang von Wanddicke und Perfusion, jedoch eine signifikante Korrelation von Wanddicke und short PCDAI nachweisen. Die Perfusion korrelierte wiederum nicht mit dem klinischen Aktivitätsindex. Die morphologische Wanddickenanalyse sollte daher für Sonographie-Untersuchungen zur Beantwortung der Frage „aktive Entzündung“ herangezogen werden.

Bei der Korrelation der MRT- und Sonographie-Ergebnisse zeigte sich ein gutes Übereinstimmen der Daten der Darmwanddicken-Messungen, die höchste Korrelation ergab sich im terminalen Ileum. Auch für Signalintensitätszunahmen (MRT) und Perfusion (FKDS) zeigte sich ein gutes Übereinstimmen – mit Ausnahme des Rektosigmoids (späte KM-Phase). Die größte Korrelation war auch hier im terminalen Ileum zu finden. Dies belegt die gute Vergleichbarkeit beider Modalitäten. Eine Korrelation von MRAlIs – USAI – shPCDAI ließ sich nicht nachweisen. Dies könnte an einer divergenten Einschätzung der Erkrankungsaktivität, jedoch auch an der kleinen Fallzahl liegen. Zur Erstellung des shPCDAI waren die retrospektiv erhobenen Variablen teils nicht ausreichend. Hauptlimitation für den USAI war die – teils durch Darmgasüberlagerung bedingte – unvollständige Dokumentation. Die Stärke des MRAl lag dagegen bei konstant vorliegenden Messungen in fünf Darmabschnitten.

Trotz dieser Limitationen belegt die vorliegende Arbeit die Gleichwertigkeit beider Methoden in der Beurteilung von Darmwanddicken und eine bessere Korrelation wie Aussagekraft der MRT bei der Perfusionsanalyse. Aktuelle Publikationen belegen die Bedeutung Diffusionsgewichteter-MR-Bildgebung [67] bei der CED-Diagnostik. Die DWI wurde im Rahmen unserer Untersuchung nicht angewendet,

wird aber in Zukunft als vielversprechender, additiver Baustein oder sogar Ersatz für die Kontrastmittelgabe (Perfusionsanalyse) für MRT bei CED zu evaluieren sein.

6 Literatur-/Abbildungsverzeichnis

Literatur

1. Fischer, *High incidence of inflammatory bowel disease in German children – a prospective 5 year analysis of the Paediatric IBD Register of Saxony. Crohn and Colitis.* 2008/ 2009.
2. Böcker, D., Heitz, Moch, *Pathologie.* Vol. 4. 2008: Elsevier (Urban & Fischer Verlag)
3. Classen, D., Kochsiek, *Innere Medizin*
Vol. 6. 2009, München: Elsevier (Urban & Fischer Verlag).
4. Kugathasan, S., et al., *Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study.* J Pediatr, 2003. **143**(4): p. 525-31.
5. Auvin, S., et al., *Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999).* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. **41**(1): p. 49-55.
6. Seo, J.K., K.M. Yeon, and J.G. Chi, *Inflammatory bowel disease in children--clinical, endoscopic, radiologic and histopathologic investigation.* J Korean Med Sci, 1992. **7**(3): p. 221-35.
7. Shen, Y.M., et al., *Characteristics and incidences of pediatric Crohn's disease in the decades before and after 2000.* Pediatr Neonatol, 2011. **52**(6): p. 317-20.
8. Fischer P, U.H., Rothe U, Henker J, Laaß M, Quietzsch J, Winkler U, Stange Th and R.T.f.t.w.g.o.t.P.I.R.o. Saxony., *High incidence of inflammatory bowel disease in German children – a prospective 5 year analysis of the Paediatric IBD Register of Saxony. Crohn and Colitis.*
9. Speer, G., *Pädiatrie.* 3
ed2009: Springer-Verlag Heidelberg.
10. Dubinsky, M., *Special issues in pediatric inflammatory bowel disease.* World J Gastroenterol, 2008. **14**(3): p. 413-20.
11. A. Dignass, J.C.P., D. E. Aust, F. Autschbach, A. Ballauff, G. Barretton, B. Bokemeyer, S. Fichtner-Feigl., et al. *Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011*
AWMF-Registernummer: 021/009. 2011 [cited 2011 24.8.2011]; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-009.html>.
12. Glickman, J.N., et al., *Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings.* Am J Surg Pathol, 2004. **28**(2): p. 190-7.
13. Rajwal, S.R., et al., *Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004. **38**(1): p. 66-9.

14. Davis, R.L. and K. Bohlke, *Measles vaccination and inflammatory bowel disease: controversy laid to rest?* Drug Saf, 2001. **24**(13): p. 939-46.
15. Halsey, N.A. and S.L. Hyman, *Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000.* Pediatrics, 2001. **107**(5): p. E84.
16. Pardi, D.S., et al., *Early measles virus infection is associated with the development of inflammatory bowel disease.* Am J Gastroenterol, 2000. **95**(6): p. 1480-5.
17. Bernstein, C.N., P. Rawsthorne, and J.F. Blanchard, *Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease.* Inflamm Bowel Dis, 2007. **13**(6): p. 759-62.
18. Elliott, D.E., R.W. Summers, and J.V. Weinstock, *Helminths and the modulation of mucosal inflammation.* Curr Opin Gastroenterol, 2005. **21**(1): p. 51-8.
19. Kruis, W., *Review article: antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease.* Aliment Pharmacol Ther, 2004. **20 Suppl 4**: p. 75-8.
20. Razack, R. and D.L. Seidner, *Nutrition in inflammatory bowel disease.* Curr Opin Gastroenterol, 2007. **23**(4): p. 400-5.
21. Andersson, R.E., et al., *Appendectomy and protection against ulcerative colitis.* N Engl J Med, 2001. **344**(11): p. 808-14.
22. Herold, D.m.G., *Innere Medizin*
2008.
23. Bonen, D.K. and J.H. Cho, *The genetics of inflammatory bowel disease.* Gastroenterology, 2003. **124**(2): p. 521-36.
24. Marteau, P., *Inflammatory bowel disease.* Endoscopy, 2002. **34**(1): p. 63-8.
25. Stronati, L., et al., *Mucosal NOD2 expression and NF-kappaB activation in pediatric Crohn's disease.* Inflamm Bowel Dis, 2008. **14**(3): p. 295-302.
26. Fritz, T., et al., *Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge.* Gut, 2011. **60**(11): p. 1580-8.
27. Kugathasan, S., et al., *Comparative phenotypic and CARD15 mutational analysis among African American, Hispanic, and White children with Crohn's disease.* Inflamm Bowel Dis, 2005. **11**(7): p. 631-8.
28. Weiss, B., et al., *NOD2/CARD15 mutation analysis and genotype-phenotype correlation in Jewish pediatric patients compared with adults with Crohn's disease.* J Pediatr, 2004. **145**(2): p. 208-12.
29. Andriulli, A., et al., *The frame-shift mutation of the NOD2/CARD15 gene is significantly increased in ulcerative colitis: an *IG-IBD study.* Gastroenterology, 2004. **126**(2): p. 625-7.
30. Cadwell, K., et al., *A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells.* Nature, 2008. **456**(7219): p. 259-63.
31. Gassler, N., et al., *Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001. **281**(1): p. G216-28.

32. Kabashima, K., et al., *The prostaglandin receptor EP4 suppresses colitis, mucosal damage and CD4 cell activation in the gut*. J Clin Invest, 2002. **109**(7): p. 883-93.
33. Mannon, P.J., et al., *Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease*. N Engl J Med, 2004. **351**(20): p. 2069-79.
34. Abraham, C. and J. Cho, *Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2009. **15**(7): p. 1090-100.
35. J.C. Hoffmann1*, J.C. Preiß2*, F. Autschbach3, H.J. Buhr4, W. Häuser5, K. Herrlinger6, W. Höhne2, S. Koletzko7, C.F. Kriglstein8, W. Kruis9, H. Matthes10, G. Moser11, and G.R. M. Reinshagen12, S. Schreiber14, A. Schreyer15, B. Sido16, B. Siegmund2, A. Stallmach17, B. Bokemeyer18#, E.F. Stange6#, M. Zeitz2#. *Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn*
Nr. 021/004. 2008; Available from:
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-004.html>.
36. Siegmund B., Z.M., *Aktuelle Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn*, 2007. p. 2-3.
37. Tanaka, M., et al., *Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis*. Scand J Gastroenterol, 1999. **34**(1): p. 55-67.
38. Wittekind, C. and G. Rogler, [*Ulcerative colitis. Histological diagnosis*]. Z Gastroenterol, 2004. **42**(9): p. 992-4.
39. Blanchet, C. and J.P. Luton, [*Anorexia nervosa and Crohn disease: diagnostic intricacies and difficulties. 3 cases*]. Presse Med, 2002. **31**(7): p. 312-5.
40. Dubinsky, M.C., et al., *Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(2): p. 360-7.
41. Targan, S.R., et al., *Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease*. Gastroenterology, 2005. **128**(7): p. 2020-8.
42. Castellaneta, S.P., et al., *Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004. **39**(3): p. 257-61.
43. Bücheler, L., Thelen, *Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen*. 11., völlig überarbeitete und erweiterte Auflage ed2006, Stuttgart.
44. Delorme, S.D., J., *Sonografie*. 2. Auflage ed, ed. D. Reihe2005, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
45. Laghi, A., et al., *Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum in children with Crohn's disease*. Gut, 2003. **52**(3): p. 393-7.
46. Reiser, M.K., F.-P.; J. Debus, *Radiologie*. 3. Auflage ed, ed. D. Reihe2011, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
47. Brenner DJ, H.E.T.N.E.j.o.m., *Computed tomography--an increasing source of radiation exposure*. 2007. **357**: p. 2277-2284

48. Navarro, F.A., S.B. Hanauer, and B.S. Kirschner, *Effect of long-term low-dose prednisone on height velocity and disease activity in pediatric and adolescent patients with Crohn disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007. **45**(3): p. 312-8.
49. Borrelli, O., et al., *Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease*. Dig Liver Dis, 2004. **36**(5): p. 342-7.
50. Hyams, J., et al., *Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children*. Gastroenterology, 2007. **132**(3): p. 863-73; quiz 1165-6.
51. Kierkus, J., et al., *The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012. **24**(5): p. 495-500.
52. J.C. Preiß1, B.B., H.-J. Buhr3, A. Dignaß4, W. Häuser5, F. Hartmann6, K.R. Herrlinger7, B. Kaltz8, P. Kienle9, W. Kruis10, T. Kucharzik11, J. Langhorst12, S. Schreiber13, B. Siegmund1, A. Stallmach14, E.F. Stange15, J. Stein16, J.C. Hoffmann17. *Aktualisierte S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des M. Crohn" 2014**

AWMF-Registriernummer: 021-004 2014; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-004l_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2014-09.pdf
53. Borrelli, O., et al., *Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(6): p. 744-53.
54. Herrler, J., *Diagnostik und Evaluation der Entzündungsschwere chronisch entzündlicher Darmerkrankungen durch Magnetresonanztomographie in Klinik für Strahlenheilkunde*

Campus Virchow-Klinikum der Medizinischen Fakultät Charité

Humboldt-Universität Berlin 2004, Humboldt-Universität zu Berlin
55. AG, S. Siemens MR-Glossar. 2008; Available from: http://www.healthcare.siemens.de/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@mri/documents/download/mdaw/mtm3/~edisp/mr_glossar-00016928.pdf
56. Knuesel, P.R., et al., *Assessment of dynamic contrast enhancement of the small bowel in active Crohn's disease using 3D MR enterography*. Eur J Radiol, 2010. **73**(3): p. 607-13.
57. Kappelman, M.D., et al., *Short pediatric Crohn's disease activity index for quality improvement and observational research*. Inflamm Bowel Dis, 2011. **17**(1): p. 112-7.
58. Turner, D., et al., *Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions*. Inflamm Bowel Dis, 2012. **18**(1): p. 55-62.

59. Mentzel, *Magnetic resonance imaging in children and adolescents with chronic inflammatory bowel disease*. World Journal of Gastroenterology, 2014.
60. Negaard, *A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MR enteroclysis*. Eur Radiol, 2007.
61. Schreyer, *Interobserver Agreement in MR Enterography for Diagnostic Assessment in Patients with Crohn's Disease*. Fortschr Röntgenstr, 2013. **185**: p. 992-997.
62. Casciani, *Imaging of the small bowel: Crohn's disease in paediatric patients*. World Journal of Radiology, 2014.
63. Ziech, *Accuracy of abdominal ultrasound and MRI for detection of Crohn disease and ulcerative colitis in children*. Pediatric Radiology, 2014.
64. Fraquelli, *Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis*. Radiology, 2005. **236**: p. 95-101.
65. Parente, *Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy*. Gut, 2004. **53**: p. 1652-1657.
66. Alexopoulou, E., et al., *Magnetic resonance imaging of the small bowel in children with idiopathic inflammatory bowel disease: evaluation of disease activity*. Pediatr Radiol, 2009. **39**(8): p. 791-7.
67. Rubin, *Active Crohn's Disease in the Small Bowel: Evaluation by Diffusion Weighted Imaging and Quantitative Dynamic Contrast Enhanced MR Imaging*. Journal of Magnetic resonance imaging, 2011. **33**: p. 615-624.

Abbildungen

Tabelle 1: Zusammensetzung und Berechnung des MR-Aktivitätsindex nach Herrler, Seite 36

Tabelle 2: Zusammensetzung und Berechnung des USAI, Seite 41

Tabelle 3: Signalintensitätszunahmen [%] eine und zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe in allen fünf betrachteten Darmabschnitten *Kollektiv der Subgruppe (Endoskopie) , Seite 50

Tabelle 4: shPCDAI und SI-Zu eine und zwei Minuten nach KM-Gabe im TI, Seite 51

Tabelle 5: Wanddicken und Signalintensitätszunahmen zwei Minuten nach KM-Gabe im terminalen Ileum (MRT) * Kollektiv der Subgruppe (Endoskopie) , Seite 52

Tabelle 6: maximal sonographisch gemessene Darmwanddicken in Colon ascendens und shPCDAI im Vergleich, Seite 54

Tabelle 7: Signalintensitätszunahmen (MRT) eine Minute nach KM-Gabe und sonographisch erfasste Perfusion im terminalen Ileum, Seite 56

Tabelle 8: Gegenüberstellung magnetresonanztomographisch (T2haste, transversale Schnittführung) und maximal (längs oder quer) sonographisch gemessener Wanddicken im terminalen Ileum, Seite 57

Tabelle 9: Darmwanddicken (Sonographie) und endoskopisch ermittelte Entzündungsaktivität im CA, Seite 60

Abb. 1: Haste transversal, Darmwanddickenmessungen, TI, pathologischer Befund, Seite 37

Abb. 2: VIBE nativ transversal, Signalintensitätsmessung, TI, pathologischer Befund, Seite 38

Abb. 3: VIBE 1 transversal, Signalintensitätsmessung, TI, pathologischer Befund, Seite 39

Abb. 4: VIBE 2 transversal, Signalintensitätsmessung, TI, pathologischer Befund, Seite 39

Abb. 5: Sonographie Querschnitt, Darmwanddickenmessungen, TI, pathologischer Befund, Seite 40

Abb. 6: Anzahl entzündeter Darmabschnitte (DA) pro Patient (visuelle Auswertung) , Seite 44

Abb. 7: Verteilung Darmwandverdickungen (visuelle Auswertung) , Seite 44

Abb. 8: Anzahl entzündeter Darmabschnitte pro Patient (numerische Auswertung), Seite 45

Abb. 9: Graduierung der Entzündungsaktivität mittels short PCDAI, visuellem und numerischem MRAI sowie USAI, Seite 47

Wiesbaden, den 12.10.2016

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dietbert Hahn und Univ. Prof. Dr. med. Th. Bley für die Überlassung meines Promotionsthemas.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Meinrad Beer für die fürsorgliche Betreuung und Begleitung, die Einarbeitung und stetige Hilfestellung sowie für die ausführlichen Korrekturen der Arbeit und seinen langen Atem.

Daneben gilt mein ausdrücklicher Dank Herrn Dr. med. Clemens Wirth, der mir mit seinem reichen Erfahrungsschatz stets zur Seite stand.

In ganz besonderem Maße danke ich meinem Bruder Martin für hervorragenden Druck und Bindung, meiner Mutter für ihre wertvolle Zeit und meinem Vater für seine Geduld.

Mein Herzensdank gilt Patrick –
und Magali.