

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,  
Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie)

**Psychologische Aspekte sowie Psychotherapiebedarf  
und deren möglicher Einfluss auf die Lebensqualität  
bei Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Fantasia, Laura**

**2020**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Wehkamp

2. Berichterstatter: Professorin Dr. B. Derntl

Tag der Disputation: 12.10.2020

## **Widmung**

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern  
Herrn Dr. med. Angelo Fantasia und Frau Dr. med. Gloria Zucchini,  
die mir mein Studium ermöglicht-, mich auf meinem Weg durch das  
Studium begleitet-, in Schwierigkeiten unterstützt-, mir meinen  
Lebensweg gewiesen- und vieles für mich geopfert haben.  
Ihnen gilt aus tiefstem Herzen mein besonderer Dank.



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Ätiologie .....	1
1.2. Pathogenese .....	3
1.3. Epidemiologie .....	8
1.4. Morbus Crohn .....	10
1.4.1. Geschichte .....	10
1.4.2. Definition .....	11
1.4.3. Klinische Symptome und Befunde .....	11
1.4.4. Verlauf und Komplikationen .....	12
1.4.5. Therapie .....	13
1.5. Colitis Ulcerosa .....	18
1.5.1. Geschichte .....	18
1.5.2. Definition .....	18
1.5.3. Klinische Symptome und Befunde .....	20
1.5.4. Verlauf und Komplikationen .....	20
1.5.5. Therapie .....	22
1.6. Diagnostik und Differential Diagnostik .....	26
1.7. Extraintestinale Manifestationen .....	29
1.8. Ernährung .....	31
1.9. Schwangerschaft und Fertilität.....	34
1.10. Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen aus psychosomatischer Sicht.....	36
1.10.1. CED und psychologische Aspekte im Kindes- und Jugendalter .....	36
1.10.2. CED und psychologische Aspekte im Erwachsenenalter .....	38
2. Fragestellung und Projektziele .....	47
3. Studienablauf und method. Herangehensweise .....	49
3.2. Zahl des Patienten Kollektivs.....	51
3.3. Einschlusskriterien .....	51
3.4. Projektdauer:.....	51
3.5. Ethik Antrag:.....	51
3.6. Fragenbogen:.....	51

3.6.1. Die ersten 15 Fragen .....	51
3.6.2. Assessment for demand of additional psychological treatment (ADAPT) .....	52
3.6.3. Progredienzangst Fragebogen Kurzform (PA-F-KF).....	54
3.6.4. Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ).....	55
4. Ergebnisse .....	57
4.1. Eigenschaften des Patientenkollektivs.....	57
4.2. Voranalysen zur Auswahl von Parametern für die Regressionsanalysen.	62
4.2.1. Lebensqualität (SIBDQ Score).....	62
4.2.2. Psychotherapie Nachfrage (ADAPT Score).....	72
4.2.3. Progredienzangst Fragenbogen Kurzform (PA-F-KF Score) .....	75
4.2.4. Zusammenfassung der Voranalyse .....	80
4.3. Psychotherapie Bedarf und Erfahrung in Abhängigkeit von Patienteneigenschaften .....	81
4.4. Zusammenhang zwischen den Scores .....	84
4.5. Regressionsanalysen zur Bestimmung des Einflusses der Patienteneigenschaften auf die Scores .....	86
4.5.1. Regressionsanalyse CED, Gesamtkollektiv .....	86
4.5.2. Regressionsanalyse Colitis Ulcerosa .....	89
4.5.3. Regressionsanalyse Morbus Crohn .....	91
5. Diskussion .....	93
6. Zusammenfassung .....	105
7. Literaturverzeichnis .....	107
8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	139
9. Danksagung .....	141
12. Anhang: .....	148
12.1. Fragenbogen.....	148
12.2. Anzeige im „Bauchredner“ .....	172
12.3. Ethikantrag.....	175

# Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACTH	adrenocorticotrophic hormone
ADAPT	Assessment for demand of additional psychological treatment
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
al.	Alumni
ANOVA	analysis of variance
ASA	Aminosalicylsäure
ASCA	Antikörper gegen <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
bspw.	beispielsweise
ca	circa
CED	Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen
CI	Colitis Indeterminata
cm	Zentimeter
CRF	corticotrophin releasing factor
CU	Colitis Ulcerosa
d.h.	das heißt
DCCV	Deutsche Morbus Crohn / Colitis Ulcerosa Vereinigung
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V.
DGVS	Deut. Gesells. für Gastroent., Verdauungs- u. Stoffwechselkrankheiten
DOC	demand of diseaseoriented counseling
Dr.	Doktor
e.V.	eingetragener Verein
EHEC	Enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i>
EIM	Extraintestinale Manifestationen
engl.	englisch
ENS	Enterisches Nervensystem
etc.	et cetera
F	F-Test
FGIDs	functional GI disorders
g	Gramm
GI	Gastro-Intestinal

HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HBD	Humanes Beta-Defensin
HMG	High mobility group
HRQOL	Health related quality of life
i.d.R.	in der Regel
IBD	inflammatory bowel disease
IBSEN	Inflammatory Bowel Disease in South Eastern Norway
IL	Interleukin
IP	Internetprotokoll
IPAA	ileopouchanaler Anastomose
IPC	integrated psychosomatic care
JAK	Janus-Kinase
kg	Kilogramm
LIPS	Lübeck Interview für psychosoziales Screening
LQ	Lebensqualität
LRP	Low-density lipoprotein receptor-related protein
M	männlich
mAb	monoklonaler Antikörper
MBSR	mindfulness-based stress reduction
MC	Morbus Crohn
med.	medicinae
method.	methodische
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
n	Anzahl der Patienten
n.s.	nicht signifikant
n <sub>ges</sub>	Gesamtanzahl der Patienten
NMSC	non-melanoma skin cancer
NODs	nucleotide-binding oligomerization domains
NRS	Nutritional Risk Screening
o.g.	oben genannte(n)
OCTAVE	Oral Clinical Trials for Tofacitinib in UC global development program

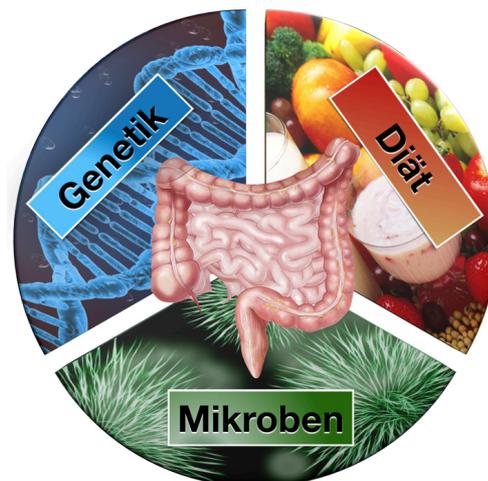
p	probability-value (Wahrscheinlichkeitswert)
PA	Progredienzangst
PA-F	Progredienzangst Fragebogen
PA-F-KF	Progredienzangst Fragebogen Kurzform
PAMPs	pathogen-associated molecular patterns
pANCA	p-Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
PCL	Posttraumatic Stres Disorder-Checklist
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
Prof.	Professor
PRRs	pattern-recognition receptors)
PSC	primäre sklerosierende Cholangitis
PT	Psychotherapien
r	Korrelationskoeffizient
R <sup>2</sup>	Erklärte Varianz/Gesamtvarianz
RCT	randomized controlled trials
RFIPC	Rating Form of inflammatory Bowel Disease Patient Concerns
SD	standard deviation
SF-8	Short Form-8 Health Survey
SIBDQ	Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
SP	Substanz P
SPSS	Statistical Package for the Social Science [heute: Firmenname]
TLRs	toll-like receptors
TNF	Tumornekrosefaktor
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vs	versus
W	weiblich
WHO	World Health Organisation
XBP	X-box binding protein
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
β	β- Koeffizient
µm	Mikrometer

# 1. Einleitung

Der Begriff „Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen“ (CED) umfasst den Morbus Crohn (MC), die Colitis Ulcerosa (CU) und die Colitis Indeterminata (CI) – Krankheiten, die besonders jüngere Menschen betreffen und diese lebenslang begleiten. In Europa sind hierbei Prävalenzen mit ca. 505/100000 Einwohner für CU und ca. 322/100000 für MC zu verzeichnen (Stange, 2015f). Einige CED Patienten zeigen klinischhistopathologische Überschneidungen für die Zuordnungsmerkmale von MC und CU. Das macht eine eindeutige Unterscheidung zwischen diesen beiden Entitäten teils schwierig, sodass in solchen Fällen die Bezeichnung „indeterminierte“ Colitis (CI) gewählt wird. Der Anteil der mit CI diagnostizierten CED variiert zwischen 1 und 20% (Yantiss & Odze, 2006).

## 1.1. Ätiologie

Obwohl die Ätiologie der CED nicht abschließend geklärt ist, scheinen genetische Veränderungen und Umweltfaktoren die Oberflächenbarrieren des Gastrointestinaltraktes zu alterieren (Herold, 2015). Viele Faktoren können bei der CED-Entstehung eine Rolle spielen u.a. Diät, Mikroben und Genetik, siehe Abb 1.



*Abbildung 1: Genetik, Mikroben und weitere Umwelteinflüsse wirken zur Aufrechterhaltung der Darmhomöostase zusammen (modifiziert nach Dixon et al., 2015).*

Die Aufrechterhaltung der Darmhomöostase wird von Genetik, Mikrobiom und Ernährung beeinflusst. Verschiedene Komponenten jeder dieser Kategorien verändern die Darmfunktion direkt und können somit an der Entstehung einer CED beteiligt sein (Sartor & Wu, 2017). Die Abweichung vom Normalzustand eines einzelnen Faktors allein reicht jedoch für das Auftreten dieser Krankheiten nicht aus. Beispielweise trägt eine westliche Ernährung in Kombination mit entsprechendem Mikrobiom und genetisch ungünstiger Konstitution zur Krankheitsentstehung entscheidend bei (Dixon et al., 2015).

Schon im Jahr 1977 konnte eine Studie von Engel et al. zeigen, dass Erleben und Verlauf chronischer Krankheiten (also auch CED) durch Faktoren im psychosozialen Bereich (Angst, Depression, Beziehungen, soziales Umfeld, ...) beeinflusst werden können, auch wenn damals nur begrenzt Daten für die Konstruktion eines umfassenden biopsychosozialen „CED-Krankheitsmodelles“ verfügbar waren (Engel, 1977; Rogler, et al., 2016).

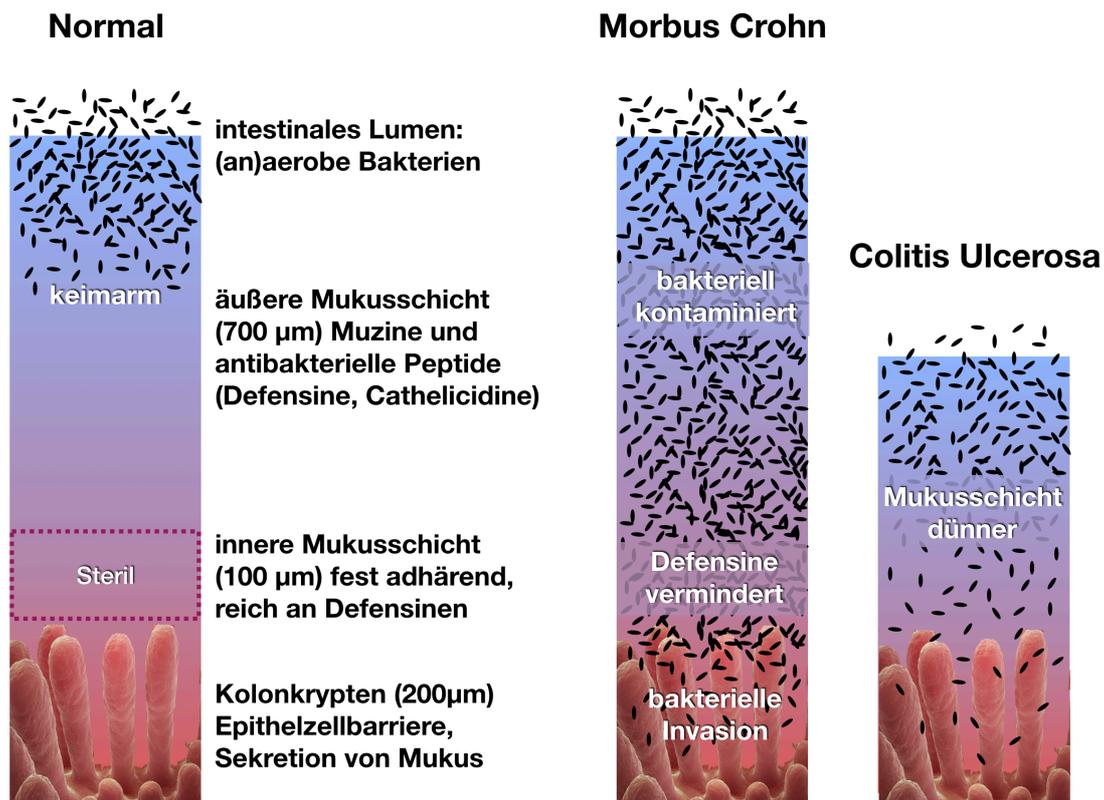
Erste Symptome von CED zeigen sich häufig zwischen der zweiten und dritten Lebensdekade. Ein weiterer Gipfel der Erstmanifestation lässt sich bei ca. 60 Jahren vermerken. Die Geschlechterverteilung zeigt, obwohl grundsätzlich nahezu ausgeglichen, eine leichte Überzahl der Männer bei CU und der Frauen bei MC. Umweltfaktoren und Verhaltenseinflüsse werden zurzeit noch genauer untersucht. Diät und Ernährungsgewohnheiten, Antibiotikagaben - vor allem in jungen Jahren -, Rauchen, Drogen und der Einfluss des hormonellen Zustandes sind Faktoren, die zur Krankheitsmanifestation beitragen können. Darüber hinaus zeigen genetische Studien, dass ein Viertel aller CED Patienten mindestens ein weiteres betroffenes Familienmitglied haben, was in Kongruenz zu den 160 Risikogenen steht, die in Abhängigkeit vom Phänotyp mit CED assoziiert sind (Jostins et al., 2012). Genetische Faktoren scheinen bei MC einen größeren Einfluss zu haben als bei CU. Exemplarisch wären hier zum Beispiel das NOD2/CARD15-Gen, RIPK2 oder auch LLRK2 zu nennen (Stange, 2015f).

Die entscheidenden pathogenetischen Faktoren werden derzeit kontrovers diskutiert.

## 1.2. Pathogenese

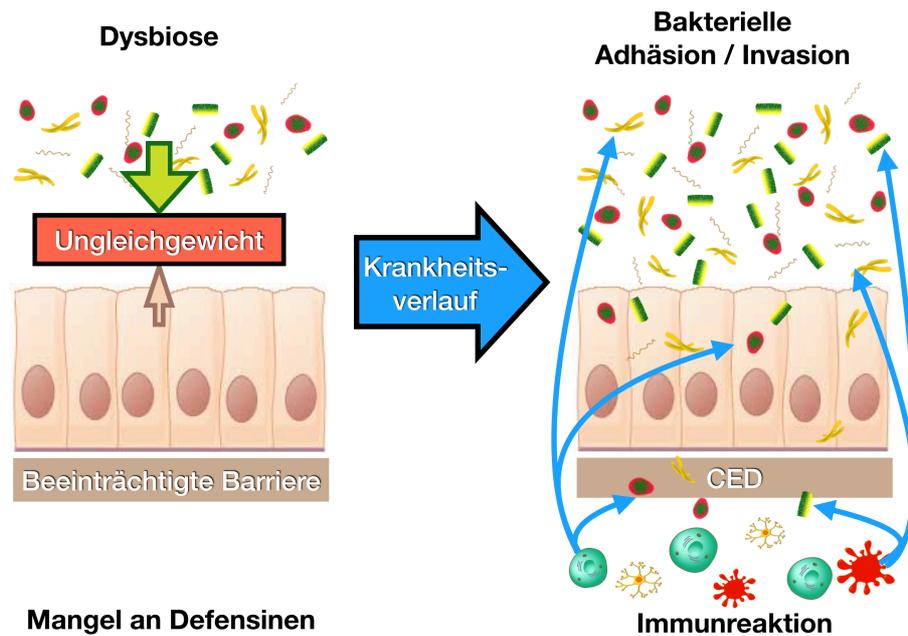
Um das komplexe Ökosystem mit zahlreichen Mikroorganismen innerhalb des menschlichen GI-Traktes aufrechterhalten zu können, ist eine intakte und gesunde Darmmucosa unabdingbar. Diese sehr effektive Barriere besteht aus einer lumenwärts gerichteten Schleimschicht (Mucus) mit antimikrobiellen Peptiden und verschiedenen, diesen Schleim produzierenden Epithelzellen mit ihren Tight Junctions. Diese Barriere ist eine Konstruktion, die eine Invasion von Mikroben in die Darmwand verhindert. Verschiedenste andere Zelltypen, wie Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und natürliche Killerzellen, regulieren Abwehr, Schutz und Funktion der Darmschleimhaut zusätzlich.

Lange Zeit wurden CED lediglich als Autoimmunerkrankungen eingestuft. Die Behauptung, dass allein ein hyperaktives Immunsystem ursächlich für das Angreifen und Versagen des gesunden Gewebes sei, wird aber von neuesten Erkenntnissen in Frage gestellt. So konnte nachgewiesen werden, dass die Entzündungsreaktion sich gegen die Bakterien im Darm und nicht primär gegen körpereigenes Gewebe richtet. Demnach liegt also in erste Linie ein Abwehrdefekt der Mucosa gegen Bakterien vor (Stange, 2015f). Aus eben diesem Grund sind die Prädilektionsstellen für MC und CU jeweils das terminale Ileum und das Kolon, da dort die Bakterienkonzentrationen am höchsten sind (Wehkamp et al., 2005a). Während bei einer CU eine defekte, dünnere Schleimschicht festzustellen ist (Pullan et al., 1994), steht bei MC die Beteiligung der Paneth-Zellen und eine gestörte Defensinbildung im Vordergrund (Wehkamp & Stange, 2010), siehe Abb. 2.



*Abbildung 2: Schleimhautbarriere bei Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa (modifiziert nach Wehkamp 2016).*

Defensine sind antimikrobielle Peptide, die der Abwehr von mikrobiellen Erregern dienen. Verschiedene Störungen im Bereich des endoplasmatischen Retikulums, der Bakterienerkennung (NOD2 Defekte), der Autophagie und der Monozytenfunktion führen zu einer Umwandlung des Mikrobioms und der Immunabwehr. Dieser Prozess wiederum erlaubt das Eindringen der Bakterien in die Schleimhaut, wodurch die symptomverursachende Entzündungsreaktion in Gang gesetzt wird (Wehkamp et al., 2016). Die Erkenntnisse dieser Sachverhalte haben in den letzten Jahren zu einer Neuinterpretation des Verständnisses von Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen geführt, welche nun als komplexe „Barriestörungserkrankungen“ eingeordnet werden, siehe Abb. 3.



**Abbildung 3:** Eine defekte Barriere ermöglicht das Eindringen von Bakterien in das Epithel, welche dort eine chronische Immunreaktion auslösen (modifiziert nach Ostaff et al., 2013).

Viele Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die Darmflora der CED Patienten von jener der gesunden Bevölkerung unterscheidet (Manichanh et al., 2006). Beispielsweise wurden geringere Mengen des probiotischen *Faecalibacterium prausnitzii* in der Mucosa MC-Erkrankter gefunden (Lopez-Siles et al., 2015). Einerseits beeinflusst die Bakterien-Zusammensetzung direkt die Mucosa und ihre Abwehrmechanismen, andererseits begünstigt eine intestinale Entzündung die mikrobielle Dysbiose, sodass hier in gewissem Sinne ein Circulus vitiosus entsteht.

Diese antibakterielle Barriere schützt unseren Organismus vor dem Eindringen sowohl kommensaler als auch pathogener Mikroorganismen, wobei der Mucus normalerweise das lumenale Mikrobiom auf Distanz zum Epithel hält. Lumenwärts ist der Schleim flüssig und physiologischerweise bakteriell kontaminiert, während die angrenzende, epithelial adhärenzte Schicht eine nahezu sterile Zone auf der Darmoberfläche gewährleistet. Der Mucus besteht aus Muzinen, körpereigenen Peptidantibiotika, Phospholipiden und anderen Bestandteilen. Spezialisierte Becherzellen, die von Hormonen, Zytokinen und

bakteriellen Komponenten stark stimuliert werden können, sind für die kontinuierliche Basalproduktion und Sekretion von verschiedenen Gelbildenden Muzinen zuständig. Von zentraler Bedeutung ist hierbei das Gen *MUC2*, bei dessen Fehlen es in einem Mausversuch zu einer, der menschlichen CU ähnlichen, Colitis kam (Wenzel et al., 2014). Auch Bakterien, wie Shigellen und Enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC), können Muzine beschädigen, sodass auch gastrointestinale Infektionen die Balance zwischen Mukus und Mikrobiom störend beeinträchtigen können (Stange, 2015f).

Unser Organismus verfügt zusätzlich zum Mukus jedoch über komplexe Abwehrmechanismen zu denen antimikrobielle Peptide gehören. Es sind verschiedene, antibakteriell wirksame Peptidantibiotika - beispielsweise Defensine, Cathlicidin (LL37), Lysozym, SS-100-Proteine, Histone und HMG-Box-Proteine - zu finden. Defensine binden reversibel an Muzine und haben einen direkten Einfluss auf die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms. Sie werden in zwei Gruppen unterteilt:  $\alpha$ -Defensine, die in den Paneth-Körnerzellen und in Granulozyten produziert werden und  $\beta$ -Defensine, die im Epithel gebildet werden. Einige Defensine (HD5, HBD2, HBD3) zerstören sowohl bakterielle als auch virale Membranen, indem sie Poren bilden. Defensin HD6 und andere hingegen bilden Netze, um Bakterien im Kryptenlumen abzufangen. In Dünndarm werden  $\alpha$ -Defensine in großen Mengen von den am Grund der Lieberkühnkrypten liegenden Paneth-Zelle produziert (Wehkamp et al., 2005a). Gleichzeitig werden die Produktion und Sekretion von den in Granula gespeicherten Paneth-Zell-Defensinen durch Stimulation von bakteriellen Produkten über TLRs (toll-like receptors) und intrazellulären NODs (nucleotide-binding oligomerization domains) reguliert (Lala et al., 2003).

Das pathophysiologische Verständnis von CED konnte durch mehrere neue Erkenntnisse erweitert werden: Im Dünndarm von MC Patienten wurde eine verminderte Expression von Paneth-Zell- $\alpha$ -Defensinen (HD5 und HD6) gefunden (Wehkamp et al., 2004; Wehkamp et al., 2005b). Genetische Polymorphismen im Autophagie-Gen *ATG16L1*, im *HD-5*-Gen oder im Protein XBP1 spielen ebenfalls eine wichtige Rolle (Günther et al., 2011). Außerdem

wurden elektronenmikroskopische Anomalien in den Paneth-Granula fast aller MC-Patienten beobachtet. Das wurde als morphologisches Charakteristikum der Erkrankung dargestellt (Thachil et al., 2012). Auch der Wnt-Signalweg, dessen fehlerfreier Ablauf für die regelhafte Ausdifferenzierung und damit Funktion der Paneth-Zellen zuständig ist, zeigt bei MC Patienten verschiedene Defekte. Einer davon ist der genetische Defekt eines Wnt-Rezeptors namens LRP6. Bei homozygoter Veränderung des verantwortlichen Gens ist die Wahrscheinlichkeit einer MC-Manifestation im Dünndarm um den Faktor Vier erhöht (Koslowski et al., 2012).

Bei MC mit Dickdarmbefall wirken andere Mechanismen, welche zu einer verminderten Abtötung der Mikroorganismen der Dickdarmschleimhaut führen. Eine verminderte Induktion der  $\beta$ -Defensine HBD-2, HBD-3 und HBD-1, sowie von Cathelicidin LL37 scheinen zentral zu sein (z. B. Protein S100) (Wehkamp et al., 2002; Wehkamp et al., 2003; Schaubert et al., 2006).

Epithelzellen selbst können Lymphozyten aktivieren, indem sie relevante Bakterien anhand sogenannter PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) erkennen (Abraham & Medzhitov, 2011). Dafür verfügen die Epithelzellen an ihren eigenen Oberflächen über als PRRs (pattern-recognition receptors) bezeichnete äquivalente Gegenstücke zu den PAMPs. TLRs scheinen eine Rolle zu spielen, welche nahezu alle Erregertypen erkennen und über nachfolgende Signalkaskaden die Ausschüttung von beispielsweise IL-8 oder antimikrobiellen Defensinen auslösen. CED Patienten weisen aber verschiedene Veränderungen in der TLR-Expression auf, insbesondere von TLR2, TLR3, TLR4 und TLR9 (Cario, 2003). Ein klares Konzept zur Rolle der TLRs bei CED ist aber noch nicht gesichert. Zu den PRRs gehören auch die NODs und das Inflammasom, wobei beide Strukturen bei der Expulsion pathogen infizierter Zellen eine wichtige Rolle spielen.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Gewebeantwort auf Schleimhauttraumata bei MC-Patienten insofern nur eingeschränkt funktioniert, als dass sie mit einer deutlich schwächeren Beteiligung der neutrophilen

Granulozyten und sonstigen inflammatorischen Mediatoren einhergeht, als dies bei gesunden Individuen der Regelfall ist (Marks et al., 2006).

Insgesamt ist die CED mit den o.g. Erkenntnissen als komplexe Barriereerkrankung mit nachfolgender chronischer Entzündung zu diskutieren.

### **1.3. Epidemiologie**

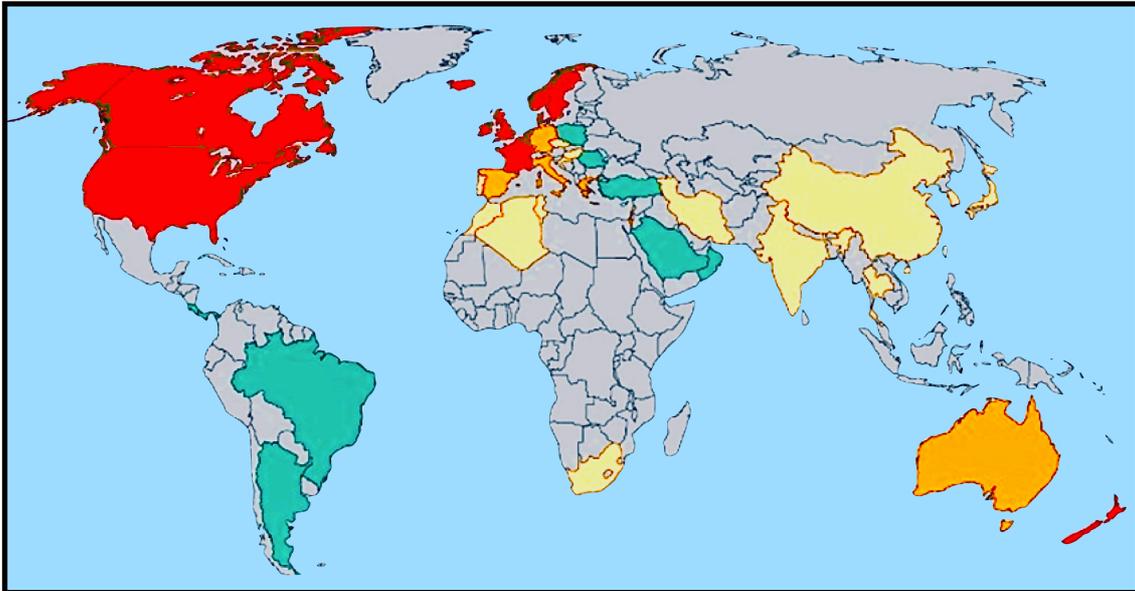
Grundsätzlich ist zu sagen, dass die Inzidenzen von CU und MC miteinander korrelieren: In Gebieten mit erhöhtem Auftreten von CU, finden sich auch vermehrt Fälle mit MC. Mit einer Lebensdauerprävalenz von bis zu 1% in den westlichen Industrieländern sind in der Bundesrepublik Deutschland etwa 400.000 Personen von einer CED betroffen (Schreiber et al., 2016; Wehkamp et al., 2016).

Gerade in den westlichen Industrieländern werden steigende CED-Inzidenzen verzeichnet. Die meisten Studien haben gezeigt, dass CED gehäuft in der westlichen Welt (also Nordamerika und West-Europa) auftreten, seltener hingegen in Afrika, Asien, Süd- und Mitteleuropa (Krebs et al., 2010). In Deutschland liegt die Inzidenz für MC bei 6,6 (Ott et al., 2008), die Prävalenz um die 322 Fälle pro 100.000 Einwohner (Ng et al., 2018). Eine recht umfassende Studie von Molodecky et al. aus dem Jahr 2012 zeigte, dass die jährlichen Inzidenzen für MC in Australien und Neuseeland bei 1,4 - 29,3 liegen, gefolgt von Nordamerika (0 - 20,2) und Europa (0,3 - 12,7) (Molodecky et al., 2012), siehe Abb. 4.

Für CU-Erkrankungen hingegen liegen laut Loftus Inzidenzen von 3 - 3,9 und Prävalenzen von 160 - 250 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner vor (Loftus, 2004).

Neueste Daten haben gezeigt, dass die jährliche Neuerkrankungsrate für CU mit 0,6 - 24,3 in Europa am höchsten ist. In Nordamerika schwanken die ermittelten Werte zwischen 0 und 19,2; in Asien sowie im Mittleren Osten um 0,1 - 6,3 und in Südafrika schließlich um 2 - 2,7 Neuerkrankungen pro Jahr

(Molodecky et al., 2012). Deshalb werden die CED von manchen Autoren auch als „Zivilisationskrankheiten“ bezeichnet. In städtischer Umgebung ist tendenziell ein leicht erhöhtes Risiko für CED zu verzeichnen. Im Gegensatz dazu wird das Leben auf dem Land in der Kindheit als protektiv bewertet (Timm et al., 2014).



**Abbildung 4:** Weltweite Epidemiologie für Morbus Chron und Colitis Ulcerosa. Farbllich codierte Inzidenzen je 100.000/Jahr: Rot: >10 ; Orange: 5-10 ; Grün: < 4 ; Gelb: niedrig, stetige Zunahme ; Grau: fehlende Daten (modifiziert nach Cosnes et al., 2011).

## 1.4. Morbus Crohn

### 1.4.1. Geschichte

Erste umfassende Beschreibungen von Morbus Crohn werden Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) zugeschrieben, welcher oft als Begründer der modernen Pathologie bezeichnet wird (Padmavathi et al., 2014). In einem Bericht aus dem Jahr 1769 beschrieb Morgagni die Befunde eines verstorbenen 20-jährigen Mannes, dessen Beschwerden zuvor Diarrhöe und Fieber umfassten. Bei der Obduktion stieß man neben einer Ulzeration auch auf eine Perforation des terminalen Ileums und vergrößerte mesenteriale Lymphknoten (Geller & de Campos, 2015; Banerjee & Peters, 1989).

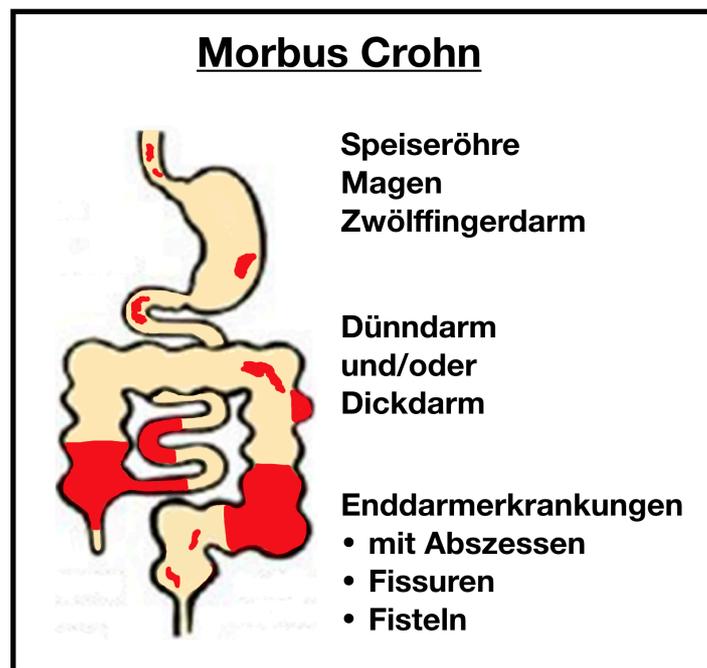
Fast 150 Jahre später (1913) grenzte der schottische Chirurg T.K. Dalziel diese chronisch entzündlichen Schleimhautveränderungen mit ihren unspezifischen Granulomen im terminalen Ileum von der Darmtuberkulose ab, und nannte diese Krankheit „chronic intestinal enteritis“ (Dalziel, 1989). Bald darauf wurden von N. Moschowitz (1923) und A.O. Wilensky (1927) am Mount Sinai Hospital in New York ähnliche Berichte veröffentlicht (Baron, 2000).

Im Jahr 1932 beschrieben Crohn, Ginzburg und Oppenheimer bei einem Treffen der „American Medical Association“ 14 Patienten mit einer nicht tuberkulösen, granulomatösen, transmuralen Darmerkrankung, die später als „nonspecific“ entzündliche Darmerkrankung bezeichnet wurde. (Bapat, et al., 1995; Baron, 2000) Das klinische Bild umfasste Diarrhöen, Unterbauchschmerzen, Fieber und Gewichtsverlust. Darüber hinaus wurden Anämie, Obstruktion, ein auffälliger Palpationsbefund („mass“) in der rechten Iliakalregion, sowie innere und äußere Fisteln beschrieben (Hoffmann et al., 2009a).

Diese ersten Hinweise gelten auch heute als klassische Symptome der CED. Nach und nach kamen weitere Symptome und Pathologien hinzu, welche man durch die konsequente Dokumentation der Krankheitsverläufe als vielgestaltige extraintestinale Manifestationen nachweisen konnte.

### 1.4.2. Definition

Der Morbus Crohn wird als diskontinuierlich und segmental auftretende, transmurale Entzündung des gesamten Gastrointestinaltraktes (von Mund bis Anus) mit der häufigsten Lokalisation im terminalen Ileum und proximalen Kolon bezeichnet (Piper, 2012). Weitere Manifestationsorte können perianal und perineal sein. Weitaus seltener betrifft die Krankheit auch den Nasopharynx und Larynx, siehe Abb. 5.



*Abbildung 5: Entzündungslokalisationen bei Morbus Crohn (modifiziert nach Hartmann & Stange, 2016).*

### 1.4.3. Klinische Symptome und Befunde

Eine Trias aus meist nicht blutigen Diarrhoen, häufig im rechten Unterbauch lokalisierten Schmerzen und Gewichtsabnahme sind die Hauptsymptome bei MC-Patienten (Stange, 2015c).

Die Schleimhautbefunde zeigen Fissuren und Ulzerationen. Häufig entstehen auch Stenosen / Strikturen und Fisteln. Lokale Peritonitis, Verwachsungsstränge, Abszesse und Fibrosen können den Morbus Crohn ebenfalls charakterisieren. Gelegentlich zeigt die Histologie Granulome und Metaplasien

der Paneth-Körnerzellen. Häufig sind auch neuronale Hyperplasien zu finden. Störungen der Kryptenarchitektur und Becherzellreifung sind allerdings eher typisch für die CU (Stange, 2015f).

In Phasen erhöhter Krankheitsaktivität sind subfebrile Temperaturen relativ häufig. Wenn hohes Fieber vorhanden ist, sollte man an Komplikationen wie Abszesse oder Darmperforationen denken.

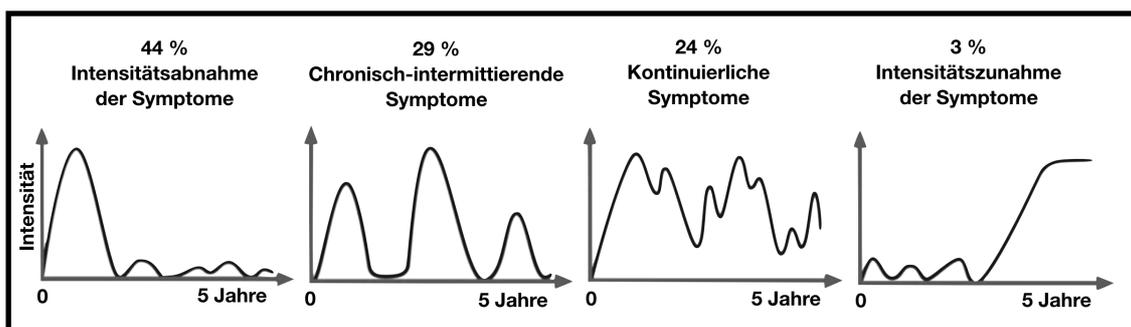
### **1.4.4. Verlauf und Komplikationen**

Das Alter bei Erstmanifestation des MCs ist hinweisend für die Prognoseabschätzung und bildet deswegen einen wichtigen Klassifikationsparameter. Ein früher Krankheitsbeginn ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Ein weiterer wichtiger Parameter befasst sich mit der genauen Lokalisation. Ein Befall der perinealen Region wird hierbei als Risikofaktor für einen ungünstigen Verlauf beschrieben. Als zusätzlicher wegweisender Parameter ist die klinische Entwicklung zu nennen, welche in strikturierend / nicht strikturierend, sowie penetrierend / nicht penetrierend unterteilt wird. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung sind zielführende Klassifikationssymptome nicht sehr gut im klinischen Alltag etabliert (Stange, 2015c).

Im individuellen Krankheitsverlauf bleibt das Befallmuster in ca. 90% aller Fälle stabil. Bei der Erstdiagnose ist die Situation meist von einem Entzündungsgeschehen dominiert. 50-70% der Patienten entwickeln im Verlauf der ersten zehn Krankheitsjahre jedoch strikturierende- oder stenosierende Komplikationen (Tarrant et al., 2008). Infolgedessen bedeutet eine verzögerte Diagnosestellung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Strikturen und Stenosen (Schoepfer et al., 2013). Somit sind die ersten Krankheitsmonate für den folgenden Krankheitsverlauf der Patienten entscheidend.

Erfolgt eine Behandlung im ersten Erkrankungsjahr durch einen MC-erfahrenen Facharzt, ist das Risiko von chirurgischen Eingriffen aufgrund von Strikturen signifikant geringer (Nguyen et al., 2011).

Bei MC können die Betroffenen – je nach Verlaufsform – in vier Gruppen unterteilt werden. Meistens wird der initiale Schub als der stärkste beschrieben, während der weitere Krankheitsverlauf vor diesem Hintergrund meist beschwerdearm erscheint. Nur in circa 3% aller Fälle ist in den ersten Jahren eine niedrige Krankheitsaktivität vorhanden, gefolgt von einem fulminanten Schub. Eine dritte Patientengruppe (ca. 29%) ist durch wechselnde Remissionsphasen und akute Schübe gekennzeichnet. In den schwerwiegendsten Fällen befinden sich die Patienten in einer Art kontinuierlich hohen, undulierenden „Dauerschub“, wie es im dritten Diagramm der Abb. 6 dargestellt ist. Für diese letzte Gruppe ist eine frühzeitige immunsuppressive Therapie nahezu unumgänglich (Stange, 2015c).



*Abbildung 6: Typische Verlaufsformen des Morbus Crohn. (modifiziert nach Henriksen et al., 2007).*

### 1.4.5. Therapie

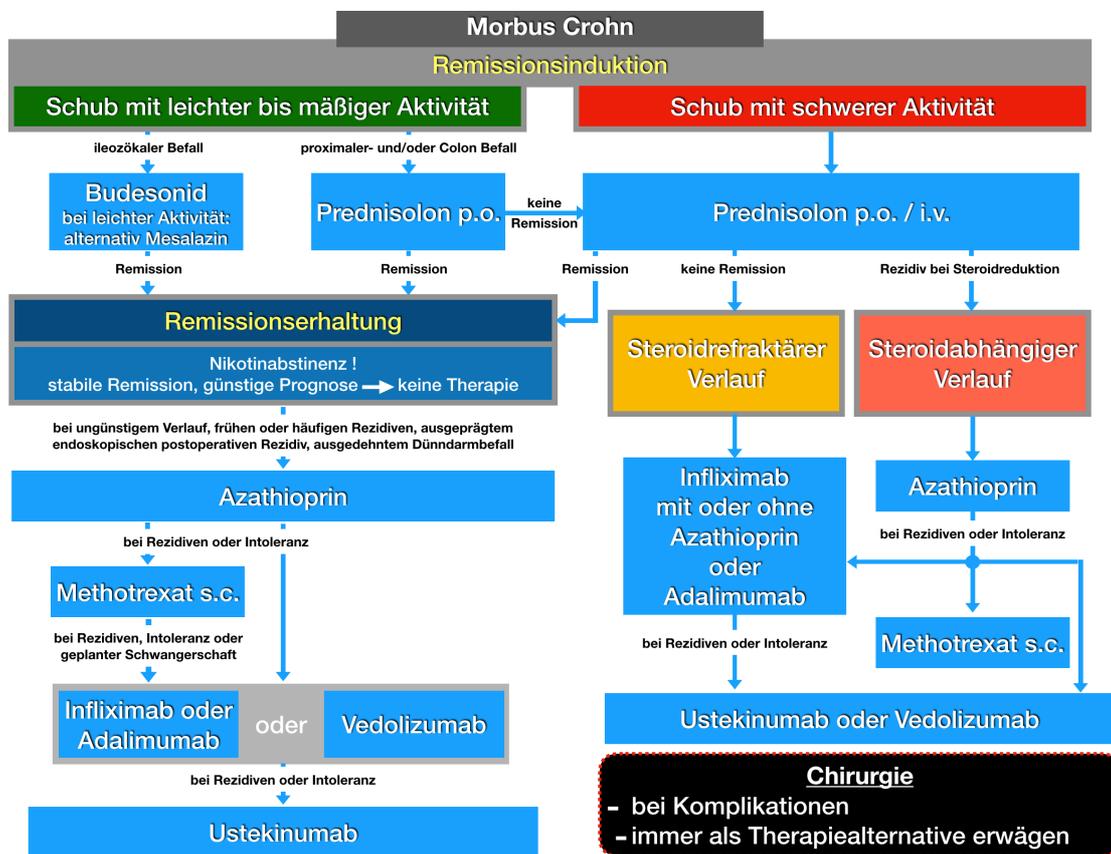
Die in aktuellen Leitlinien empfohlene Pharmakotherapie für CED basiert vollständig auf den Ergebnissen kontrollierter Studien und Metaanalysen.

Zurzeit sind für MC keine kausalen Therapien mit kurativem Ansatz bekannt. Sämtliche Therapieansätze – im medikamentösen, chirurgischen oder psychologischen Bereich – beschränken sich im Wesentlichen nur auf eine Symptomlinderung und Krankheitskontrolle mit Verhinderung von Komplikationen. Die Therapie muss entsprechend dem jeweiligen klinischen Ansprechen immer individuell an den jeweiligen Patienten angepasst werden. Eine enge

Anbindung der Patienten sorgt dafür, dass die Behandlung rechtzeitig eskaliert wird, wenn es ein unbefriedigendes Therapieansprechen gibt. Somit können komplizierte Krankheitsverläufe früh erkannt und behandelt werden (Wehkamp et. al,2016).

Standardtherapiestrategie ist eine klinisch gesteuerte, schrittweise Behandlung, beginnend mit relativ gut verträglichen Medikamenten bis hin zu aggressiver Immunsuppression (Abb. 7).

Ein therapeutischer Algorithmus zur Induktion und Aufrechterhaltung der Remission bei Morbus Crohn ist in der Abbildung 7 dargestellt.



**Abbildung 7:** Algorithmus für die MC Behandlung (modifiziert nach Herrlinger K, Stange EF, 2018. Therapie-Algorithmen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Mit freundlicher Genehmigung der Dr. Falk Pharma GmbH.)

### **Induktion der Remission bei schubweisem Verlauf**

Weitgehend werden topisch wirksame Medikamente wie Mesalazin und Budesonid gebraucht, welche bei den meisten Patienten mit ileozökaler Entzündung mittlerer bis schwerer Ausprägung zur Anwendung kommen (Wehkamp et al., 2016). Bei isoliertem Rektum- bzw. Sigmoidbefall werden als Lokalthherapie Einläufe, Rektalschaum oder Suppositorien mit Steroiden oder Aminosalizylaten gebraucht. Im akuten Schub ist die zumeist orale Gabe von Steroiden (1 mg/kg Körpergewicht) nach wie vor eine der ersten Optionen. Wenn diese Therapie versagt, ist die systemische Steroidverabreichung die Standardbehandlung von akuten Rückfällen. Sobald die Symptome sich gebessert haben, sollte die Dosis langsam reduziert werden (Wehkamp et al., 2016).

### **Induktion der Remission bei Steroidresistenz**

Bei Steroidresistenz stehen für die Remissionsinduktion verschiedene weitere Immunsuppressiva (z.B. TNF $\alpha$ -Antikörper Infliximab und Adalimumab, sowie Antiintegrin-Antikörper Vedolizumab) zur Verfügung (Stange, 2015d).

Azathioprin wird bei steroidrefraktärem, bei steroidabhängigem Verlauf sowie für die Remissionserhaltung angewendet (siehe Abb. 7).

Vedolizumab als Anti-Integrin wurde im Jahr 2014 als komplett neue Strategie für Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn nach Versagen eines Immunsuppressivums zugelassen (Singh et al., 2016). Es stellt eine nebenwirkungsarme Therapie sowohl für die Induktion, als auch für das Erhalten der Remission dar, bei der die Remissionsrate bei 14,5% der Patienten im Vergleich zu 6,8% der Patienten mit Placebo ( $p$ -Wert= 0,02) liegt (Sandborn et al., 2013)

2016 erhielt Ustekinumab die endgültige Zulassung von der European Medicines Agency, der United States Food and Drug Administration und Health Canada, für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mäßig bis schwer aktivem Morbus Crohn, die mit anderen Therapien nicht behandelt werden

können. Nach einer intravenösen Infusion zur Remissionsinduktion wird Ustekinumab zur Erhaltungstherapie subkutan verabreicht (Danese et al., 2017). Ustekinumab ist ein neuartiger monoklonaler Antikörper gegen die p40-Untereinheit von Interleukin-12 [IL-12] und Interleukin-23 [IL-23]. Bei IL-12 und IL-23 handelt es sich um natürlich vorkommende Proteine, die das Immunsystem und immunvermittelte entzündliche Erkrankungen regulieren (Reddy et al., 2007). Die Induktionswirksamkeit wurde kürzlich in einer breiten MC-Population in UNITI-1 und UNITI-2 Studien gezeigt (Feagan et al., 2016).

Außerdem wurden wenig signifikante Nebenwirkungen bei der Ustekinumab Therapie gezeigt, konsistent mit den bisher bekannten Nebenerscheinungen bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (Danese et al., 2017).

Die Zulassung weiterer Substanzen erlaubt somit neue Therapiealgorithmen, die neue Möglichkeiten der Behandlung für Patienten anbieten (Siehe Abb. 7).

### **Remissionserhaltung**

Allgemein betrachtet ist das Erreichen einer langfristigen Remission das wichtigste Therapieziel. Die Remissionserhaltende Therapie ist nicht für alle Patienten indiziert, sondern nur für diejenigen, die einen komplizierten Verlauf vorweisen. Trotz der Wirksamkeit bei der Colitis Ulcerosa sind Aminosalicylate nicht wirksam zur Aufrechterhaltung der Remission bei Morbus Crohn (Akobeng & Gardener, 2005).

Gleichwohl sollte die Anwendung der Steroide in der Remissionsphase unterbleiben. Bei häufig rezidivierenden Schüben, ebenso wie bei komplizierten Verläufen, kann eine dauerhafte Immunsuppression mit Azathioprin und 6-Mercaptopurin oder Methotrexat notwendig sein (Prefontaine et al., 2009; Feagan et al., 2000). Bisweilen ist aber eine kombinierte immunsuppressive Langzeittherapie (Thiopurin plus TNF $\alpha$ -Antikörper) nötig. Wegen der hohen Gefahr opportunistischer Infektionen und Lymphom-Erkrankungen sollte aber einer Monoimmunsuppression nach Möglichkeit gegenüber einer Kombinationsimmunsuppression den Vorzug gegeben werden (Wehkamp et al., 2016). Die Fortsetzung der Behandlung mit einem Thiopurin-Arzneimittel allein, nach einer

zeitlang kombinierten Immunsuppression, hat den weiteren Vorteil, dass Anti-TNF $\alpha$  Medikamente erneut verwendet werden können, um im Fall eines neuen Schubes eine Remission zu induzieren (Wehkamp et al., 2016).

Zu erwähnen ist außerdem der Trend, in den letzten Jahrzehnten eine personalisierte Therapie einzusetzen, die, dank neuer Technologien, auf tieferem genetischem Wissen basiert. Durch eine gezielte Therapie, die sich dem pharmakogenetischen Profil des Patienten anpasst, wird in kürzerer Zeit eine effiziente Wirkung der Medikamente angestrebt, ohne zuerst alle anderen nicht optimalen Optionen ausschöpfen zu müssen.

### **Chirurgische Therapie**

Statistiken haben gezeigt, dass sich, trotz medikamentöser Therapie, 40% aller MC-Patienten bereits nach 5 Jahren einer Operation unterziehen müssen, nach 10 Jahren sind es sogar 70%. In 10-60% dieser Fälle manifestiert sich die Entzündung allerdings nahe einer Anastomose oder benachbarter Darmabschnitte wieder, sodass 20% erneut operiert werden (Fazio et al., 1996).

Bei Befall des Dünndarms müssen häufig Resektionen, Strikturoplastiken sowie Ileozökalresektionen durchgeführt werden (Yamamoto et al., 2016). Wegen der ausgeprägten Neigung zur Fistelbildung in Richtung Haut (perineale Fisteln) und Harnblase, zum Duodenum und Magen sowie zum Kolon, ist oft eine Fistelexzision mit Abszess Drainage notwendig (Fichera & Michelassi, 2007). Diese Eingriffe sind meist von einer Antibiotikatherapie oder TNF $\alpha$ -Antikörper-Therapie begleitet. Von großer Bedeutung ist hierbei, dass langjährige Fisteln die Fistelkarzinomgefahr erhöhen, eine insgesamt seltene, aber dennoch gravierende Komplikation (Alós & Hinojosa, 2008). Das allgemeine Risiko für maligne Neoplasien ist bei Morbus Crohn Patienten gegenüber der Normalbevölkerung 10- bis 12-fach erhöht (Fichera & Michelassi, 2007).

70% der Dünndarmkarzinome werden sogar erst postoperativ diagnostiziert (Wehkamp et al., 2016).

## **1.5. Colitis Ulcerosa**

### **1.5.1. Geschichte**

Eine exakte Beschreibung der Colitis Ulcerosa wurde erstmals von S. Wilks (1859) und etwas später von S. Wilks und W. Moxon (1875) vorgelegt. Damals bezeichnete man diese Erkrankung als „simple ulcerative colitis“. Im Jahr 1903 wurde in Berlin von Ismar Boas in der „Deutschen Medizinischen Wochenschrift“ der Begriff „Colitis Ulcerosa“ für den deutschen Sprachraum eingeführt (Hoffmann et al., 2009a).

Im Jahr 1913 wurde die Anlage eines Ileostoma als chirurgische Therapie durchgeführt, mit dem Ziel, dem Kolon etwas „Erholung“ zu gönnen und somit eine Abheilung der Schleimhautveränderungen zu ermöglichen (Hoffmann et al., 2009a).

C. Dennis führte 1945, um die CU besser beherrschen zu können, zusätzlich zur Ileostomie auch eine Kolektomie durch, womit er die Prognose dieser Patienten deutlich verbesserte (Hoffmann et al., 2009a). Einen weiteren Erfolg erzielte B. Brooke, indem er die erste dauerhafte End-Ileostomie durchführte. Diese Operationsmethode wurde bis heute durch die Anlage eines kontinenten Ileopouches (IPAA) verbessert (Hoffmann et al., 2009a).

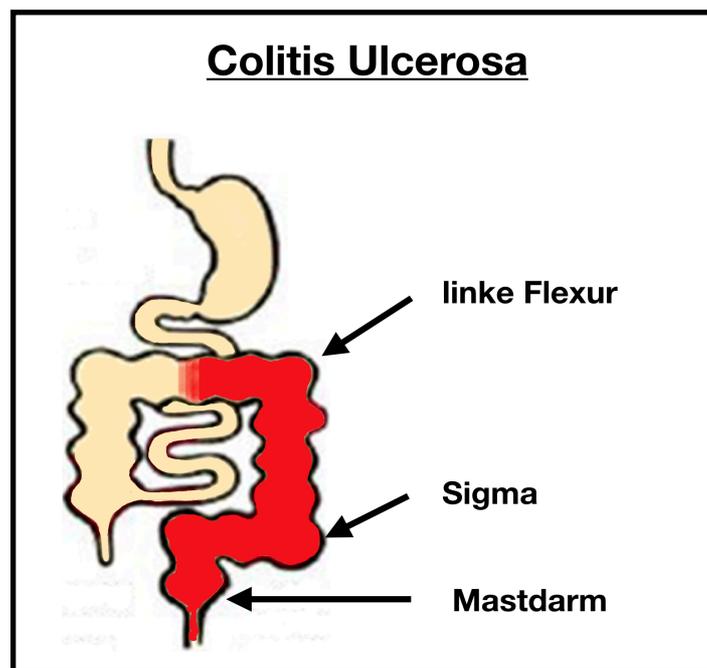
1955 veränderte eine Arbeit von Dr. Sidney Truelove grundlegend das allgemeine Verständnis der später als „Chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ verstandenen Krankheitsbilder, indem er erstmals auf den deutlichen anti-entzündlichen Nutzen von Glukokortikoiden im Rahmen einer CU-Behandlung hinwies. Seither hat sich der Einsatz dieses Medikaments als erste Behandlungsoption auch nicht wesentlich geändert (Truelove, 1955).

### **1.5.2. Definition**

Als Colitis Ulcerosa bezeichnet man eine das Kolon betreffende, nicht-transmurale Entzündung (Podolsky, 2002). Kennzeichnend sind auch hier als

Schübe bezeichnete Phasen erhöhter Krankheitsaktivität, welche von unterschiedlich langen Remissionsphasen unterbrochen werden. Glücklicherweise leiden nur ca. 5% aller an CU erkrankten Personen unter einem kontinuierlichen Verlauf ohne intermittierende Ruhephasen. Ebenso selten ist das Krankheitsbild durch einen einzelnen Schub mit darauf folgender prolongierter, also nahezu dauerhafter Remission, charakterisiert (Langholz et al., 1994).

Primärer Manifestationsort einer CU ist hauptsächlich das Rektum mit einem nach proximal durchgehend als kontinuierlich bezeichnetem Befallsmuster. Auch eine Beteiligung des terminalen Ileums ist möglich und wird dann als „Backwash-Ileitis“ bezeichnet, (Goldstein & Dulai, 2006), eine Übersicht zeigt Abb. 8.



**Abbildung 8:** Entzündungslokalisation bei Colitis Ulcerosa (modifiziert nach Terjung & Kruis, 2016)

Neben (petechialen) Blutungen und Erosionen gehören auch Ulzerationen und Pseudopolypen zu den typischen Schleimhautbefunden. Allerdings kommt es bei einer CU im Gegensatz zum MC nur sehr selten zur Ausbildung von Stenosen, Strikturen oder Fisteln. Die Gefahr einer Peritonitis ist hauptsächlich

im Rahmen einer Perforation zu erwarten. Die Entzündung selbst ist in den meisten Fällen lediglich auf die Mucosa begrenzt, wobei sich hier bei histologischer Untersuchung Störungen der Kryptenarchitektur und Becherzellreifung finden. Neuronale Hyperplasie und Granulome hingegen, wie sie für MC typisch sind, treten bei CU weitaus seltener auf (Stange, 2015b).

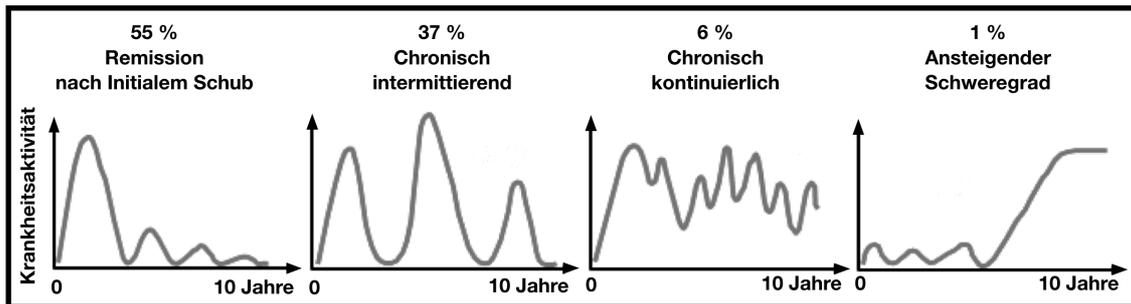
### **1.5.3. Klinische Symptome und Befunde**

Je nachdem, ob es sich um eine distale Colitis oder Pancolitis handelt, unterscheidet sich das klinische Bild in Symptomschwerpunkt. Im ersten Fall hat man eine niedrigere Frequenz an Diarrhoe, Stuhldrang, Tenesmen, Bauchschmerzen und Inkontinenz als im zweiten Fall (Rao et al., 1988).

Die allgemeinen klinischen Befunde einer CU umfassen blutige Stühle, Gewichtsabnahme, Fieber, Tachykardie und Anämie. Auch Aufblähung des Abdomens mit hochgestellten Darmgeräuschen oder Paralyse können Hinweise auf eine CU sein. Bei der abdominellen Palpation können Resistenzen, gegeben auch als lokaler bis generalisierter Peritonismus, vorhanden sein (Herold, 2015).

### **1.5.4. Verlauf und Komplikationen**

Eine norwegische Studie der IBSEN-Gruppe konnte zeigen, dass man CU-Patienten bezüglich der Krankheitsaktivität im Verlauf in vier Grundtypen unterteilen kann. Die häufigste Gruppe zeigt einen schweren Schub, dem eine lange Phase geringer oder gleichbleibender Aktivität folgt. Die zweite und dritte Gruppe haben jeweils einen chronisch rezidivierenden Verlauf mit ruhigen Phasen und einen chronisch undulierenden Verlauf. Nur sehr selten wird von einem leichteren Verlauf am Anfang berichtet, dem ein schwerer und chronischer Verlauf folgt (in Abbildung 9, viertes Diagramm). Circa 50% der Patienten mit Colitis Ulcerosa sind 5 Jahre nach der Erstdiagnose beschwerdearm bis frei (Henriksen et al., 2006a).



**Abbildung 9:** Typische Verlaufsformen der Colitis Ulcerosa (modifiziert nach Solberg et al., 2009).

Bei Patienten im Kindes- und Jugendalter tritt gehäuft eine ausgedehnte Verlaufsform und Progression der Krankheit auf (Gower-Rousseau et al., 2009). Viele Studien haben versucht herauszufinden, ob junges Alter bei der Diagnosestellung zu einem schwereren Krankheitsverlauf führt oder das Risiko für eine Kolektomie erhöht. Die Ergebnisse sind aber kontrovers (Ott et al., 2008; Langholz et al., 1997; Duricova et al., 2014).

Bis zu 10% der CU Patienten werden in den ersten 10 Jahren nach der Erstdiagnose kolektomiert (Solberg et al., 2009). Gründe dafür sind schwere Krankheitsverläufe und das hohe Risiko an kolorektalen Karzinomen zu erkranken. Wesentliche Faktoren, die darauf einen Einfluss haben, sind die Colitis-Ausdehnung, die Dauer der Erkrankung, die entzündliche Aktivität, die medikamentöse Therapie und eine bestehende PSC (primäre sklerosierende Cholangitis) (Stange, 2015a). Durch eine endoskopische Überwachung kann die colitis-assoziierte Mortalität gesenkt werden (Mpopfu et al., 2004). Deshalb spielen Kontrollkoloskopien bei der Krebsvorsorge der CU-, so wie der MC Patienten eine wesentliche Rolle.

CED Patienten haben allgemein ein erhöhtes Risiko an maligner Neoplasien in GI-Trakt zu erkranken.

In den europäischen Leitlinien wird deshalb eine risikogruppenadaptierte endoskopische Kontrolle alle 1-5 Jahre empfohlen (Annese et al., 2013). Von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoff-

wechselkrankheiten (DGVS) werden strengere Richtlinien gefordert, nach denen sich die Patienten einer Überwachung im Abstand von 1 - 2 Jahren unterziehen sollten (Dignass et al., 2011). Diese Vorbeugung ist wesentlich und notwendig, da neoplastische Läsionen endoskopisch häufig entfernt werden können, sofern komplette Tumorfreiheit gesichert ist (Annese et al., 2013).

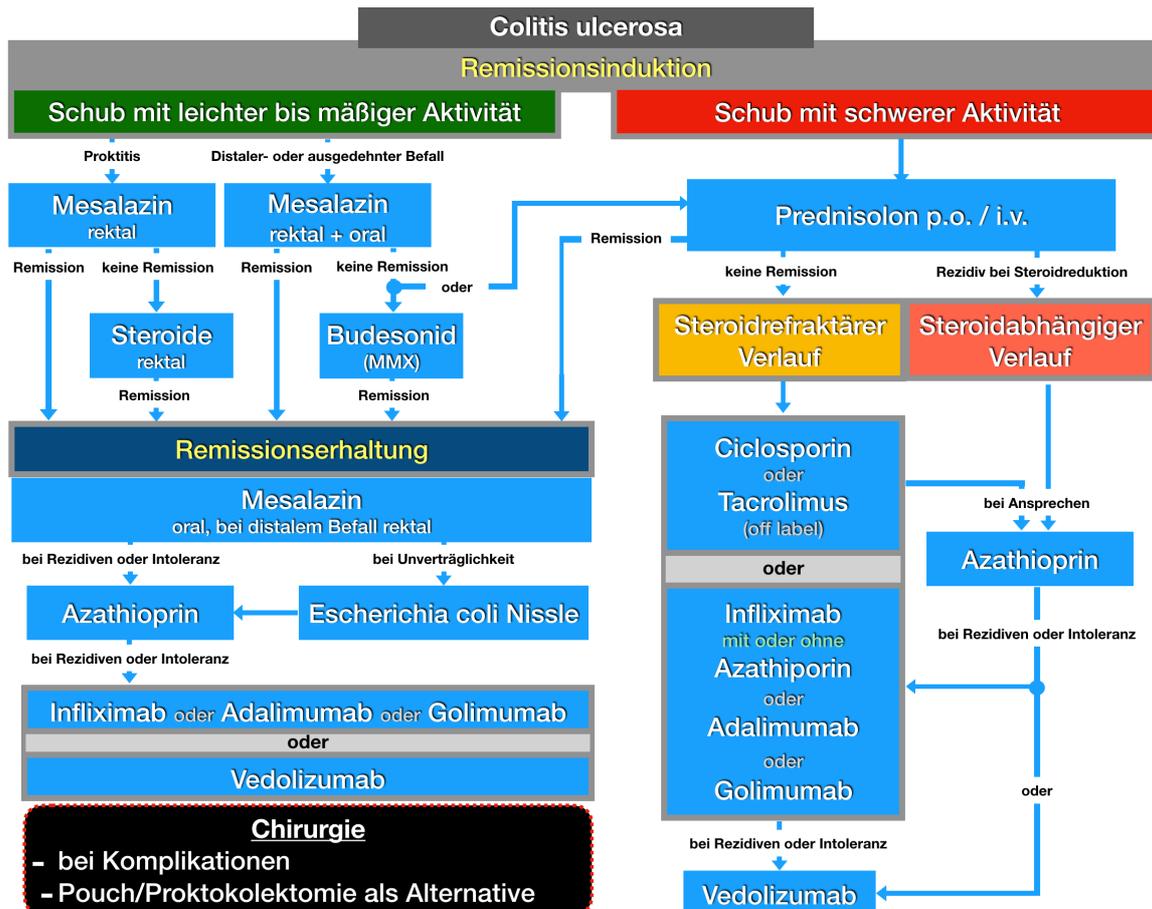
Zu den akuten Komplikationen, die in Rahmen einer CU auftreten können, zählen u.a. schwere Blutungen, das toxische Megacolon mit oder ohne Perforation, Multiorganversagen, Strikturen und eine Pseudopolyposis.

In letzterem Fall ist die Überwachung zum Ausschluss einer Neoplasie sehr schwierig. Daher kann auch die Pseudopolyposis eine Indikation für die Proktokolektomie sein (Stange, 2015a).

Wenn die Krankheit nur das Rektum und das Sigma betrifft, ist die Prognose gut und die Lebenserwartung normal. Bei Pankolitis wird in 25% der Fälle eine Proktokolektomie durchgeführt. Durch diese Operation ist die CU heilbar. Im Gegensatz dazu ist der Morbus Crohn bisher nicht heilbar. Obwohl die Colitis Ulcerosa stark mit dem kolorektalen Karzinom assoziiert ist (> 10% bei ausgedehnter Colitis und einer Erkrankungsdauer ab 20 Jahren), kann eine Langzeittherapie mit Mesalazin das Karzinomrisiko um ca. 75% senken (Herold, 2015).

### **1.5.5. Therapie**

Therapieziel bei der CU ist die Mucosa Abheilung und eine langfristige und steroidfreie Remission. Je nach Lokalisation und Schwere der Erkrankung wird der Therapieplan angepasst (Wehkamp et al., 2016). Ein entsprechender Therapiealgorithmus findet sich in Abbildung 10.



*Abbildung 10: Algorithmus für die CU Behandlung (modifiziert nach Herrlinger K, Stange EF, 2018. Therapie-Algorithmen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Mit freundlicher Genehmigung der Dr. Falk Pharma GmbH.)*

### Remissionsinduktion bei schubweisem Verlauf

Im Fall einer einfacheren Proktitis werden topisch Mesalazin (min. 500 mg/Tag), Steroide oder Tacrolimus angewendet (Wehkamp et al., 2016; van Dieren et al., 2009). Wenn sich die Entzündung aber bis zur linken Seite des Kolons oder bis zu einer mäßig aktiven Pancolitis ausbreitet, wird in erster Linie mit lokalen plus oralen Mesalazinpräparaten (min. 3 g/Tag) behandelt (Marteau et al., 2005)

Beim mesalazinrefraktären Befall werden systemische Glukokortikoide eingesetzt und häufig ist eine stationäre Behandlung notwendig (Wehkamp et al., 2016).

### **Remissionsinduktion bei Steroidresistenz**

Ciclosporin bzw. Tacrolimus oder TNF $\alpha$ -Antikörper (Infliximab, Adalimumab oder Golimumab) werden im Falle einer nach 3 - 4 Tagen steroidrefraktären Colitis gebraucht (Schmidt et al., 2013; Dignass et al., 2011). Vedolizumab hat sich seit einigen Jahren als wirksam gegen Colitis Ulcerosa erwiesen (Feagan et al., 2013), sollte aber aufgrund seiner relativ langen Wirkungslatenz für nicht so schwere Fälle vorbehalten bleiben. Zu diesem Zeitpunkt sollte bei einer steroidresistenten Colitis Ulcerosa bereits an eine chirurgische Therapie gedacht werden.

### **Remissionserhaltung**

Im Allgemeinen sollten Aminosalicylate gegeben werden, um eine Remission bei Colitis Ulcerosa für mindestens zwei Jahre (häufig auch lebenslang) aufrechtzuerhalten (Sutherland & Macdonald, 2006). Wenn eine Mesalazin-unverträglichkeit besteht, sind *E. coli Nissle* zu verwenden (Kruis et al., 2004).

Wie bei Morbus Crohn sind Steroide aber für die Erhaltung der Remission wegen der Nebenwirkungen nicht geeignet.

Immunsuppressiva sollten zusätzlich zu Aminosalicylaten bei häufigen Rezidiven, einem einzelnen schweren Schub oder Steroidabhängigkeit gegeben werden (Dignass et al., 2011). Üblicherweise wird nach Verabreichung von Steroiden entweder Azathioprin (2,0 - 2,5 mg/kg Körpergewicht / Tag) oder 6-Mercaptopurin (1,0 - 1,5 mg/kg Körpergewicht / Tag) verabreicht; in seltenen Fällen kann auch Methotrexat verwendet werden. Dasselbe gilt für die Steroidabhängigkeit: Nach drei Monaten der immunsuppressiven Therapie sollte versucht werden, die Steroiddosis langsam komplett abzusetzen.

Genauso wie bei Morbus Crohn ist die Kombination von TNF $\alpha$ -Antikörpern mit Thiopurin wirksamer als eine Substanz allein (Panaccione et al., 2014). Im Allgemeinen sollten Calcineurin-Inhibitoren auch auf Thiopurine umgestellt werden, solange die Remission nicht unter immunsuppressiver Therapie erfolgt,

während TNF $\alpha$ -Antikörper weiterhin zur Remission gegeben werden können (Danese et al., 2014). Wiederum ist Vedolizumab eine Alternative für refraktäre Verläufe (Feagan et al., 2013).

### **Neue Therapien**

Tofacitinib ist das erste Medikament für die Behandlung von CU in der Klasse der JAK-Inhibitoren, das seit Juli 2018 in den Dosierungen 5 mg und 10 mg zweimal täglich zugelassen wurde (Pfizer Deutschland GmbH, 2018).

Die Wirksamkeit des Arzneimittels hat sich durch einen schnellen Wirkungseintritt selbst in Fällen von schwerer Kolitis, die Induzierung und Beibehaltung der Remission und das Erzielen einer Schleimheilung mit einem angemessenen Sicherheitsprofil gezeigt (Fernández-Clotet et al., 2018). Die orale Verabreichung und die Möglichkeit, das Arzneimittel intermittierend zu verwenden, stellt eine Neugestaltung der gegenwärtigen Behandlungsparadigmen für Colitis Ulcerosa dar (Fernández-Clotet et al., 2018). Was die Nebenwirkungen betrifft, kam es in den OCTAVE (Oral Clinical Trials for Tofacitinib in ulcerative colitis global development program) Induktion-Studien 1 und 2 zu schweren Infektionen, Herpes Zoster, kardiovaskulären Ereignissen und Malignomen (nichtmelanozytärem Hautkrebs, engl. NMSC = non-melanoma skin cancer) (Lichtenstein & Loftus, 2017).

Da ein beträchtlicher Prozentsatz der Patienten mit Colitis Ulcerosa nicht auf Therapien, einschließlich Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) Medikamente und Vedolizumab, ansprechen, oder diese im Laufe der Zeit ihren Wirkungseffekt verlieren, ist es weiterhin notwendig, neue therapeutische Strategien und neuartige Medikamente zur Bekämpfung dieser chronischen, schwächenden Krankheit zu finden (Restellini et al., 2018). IL23-Blockade reduziert nachweislich die Schwere der Entzündung bei „experimenteller Kolitis“. Schließlich hat Ustekinumab, ein monoklonaler Antikörper (mAb) für die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23, eine gute Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil bei Patienten mit Morbus Crohn (CD) gezeigt. Somit wurde die Rolle von IL-23 als

mögliches Ziel für die Behandlung von CU untersucht (Restellini et al., 2018). Gezeigt wurde, dass Ustekinumab als rettende Medikation bei therapierefraktärer oder therapieunverträglicher CU in einem großen IBD-Überweisungszentrum wirksam sein kann (Ochsenkühn et al., 2018). Demzufolge wird die Zulassung von Ustekinumab (Stelara®) für die CU im Jahr 2019 erwartet.

### **Chirurgische Therapie**

Eine absolute Indikation für eine Kolektomie sind neben dem therapieresistenten Verlauf auch eine Darmperforation, schwere Blutungen, das toxische Megakolon mit oder ohne Perforation, das Kolonkarzinom und erhöhte Morbidität durch extraintestinale Manifestationen. Bei einer aktiven Colitis ist ein dreizeitiges Vorgehen vorgesehen. Zuerst wird eine subtotale Kolektomie ohne intestinale Anastomose mit vorübergehendem Ileostoma durchgeführt. Anschließend folgt die Proktokolektomie mit J-Pouch- und protektivem doppel-läufigem Ileostomaanlage. Ein zweizeitiges Vorgehen ist im entzündungsfreien Intervall empfohlen, in dem man direkt eine Proktokolektomie mit ileo-pouchanaler Anastomose (IPAA) und protektiver Ileostomaanlage durchführt (Larson et al., 2005). Das Stoma wird in beiden Verfahren in einer letzten Operation nach der Heilung der J-Pouch-Anale Anastomose zurückverlegt. Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit wegen der CU operiert zu werden 35% geringer als wegen des MC (El-Salhy et al., 2017).

## **1.6. Diagnostik und Differential Diagnostik**

Eine verzögerte Diagnosestellung der CED beeinflusst den klinischen Verlauf. In circa 10% der Fälle kommt es jedoch vor, dass erst durch den Krankheitsverlauf die richtige Diagnose einer CED oder anderer Darmerkrankungen (z.B. infektiöser Darmerkrankungen) gestellt werden kann (Henriksen et al., 2006b).

Aus einer Zusammenschau von Anamnese, Klinik, körperlicher Untersuchung, sonografischer-, endoskopischer- und radiologischer Diagnostik, histopatho-

logischen Befunden und der Beurteilung der Laborwerte werden zumeist schnell relevante Hinweise für die richtige Diagnose gefunden und differenzialdiagnostische Überlegungen angestellt. Trotz aller modernsten Verfahren ist man aber noch nicht zur Identifizierung des „idealen“ Laborparameters für die CED gekommen. Als Marker zur Differenzialdiagnose zwischen den zwei Krankheitsbildern gilt ASCA positiv/ pANCA negativ (ASCA: Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* und pANCA: p-Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper) als hochspezifisch (92 - 97%) für MC und vice versa ASCA negativ / pANCA positiv als hochspezifisch (88 - 98%) für CU. Allerdings ist die Sensitivität dieser serologischen Methode gering (38 - 64% für MC und 44 - 58% für CU) (Stange, 2015b; Linskens et al., 2002).

Als wichtige Marker zur Erfassung der Entzündungsaktivität dienen die Akute-Phase-Proteine, C-reaktives Protein, Procalcitonin, Lactoferrin und S100A12. Die Bestimmung von Calprotectin im Stuhl ist derzeit der nicht invasive Goldstandard in der Diagnostik entzündlicher Darmerkrankungen. Neben den Laborparametern eignen sich für die Beurteilung der Entzündungsaktivität, insbesondere zu Fistel-, Abszess- und Stenosedarstellung, bildgebende Verfahren wie MRT-Sellink (Stange, 2015b; Wehkamp et al., 2016).

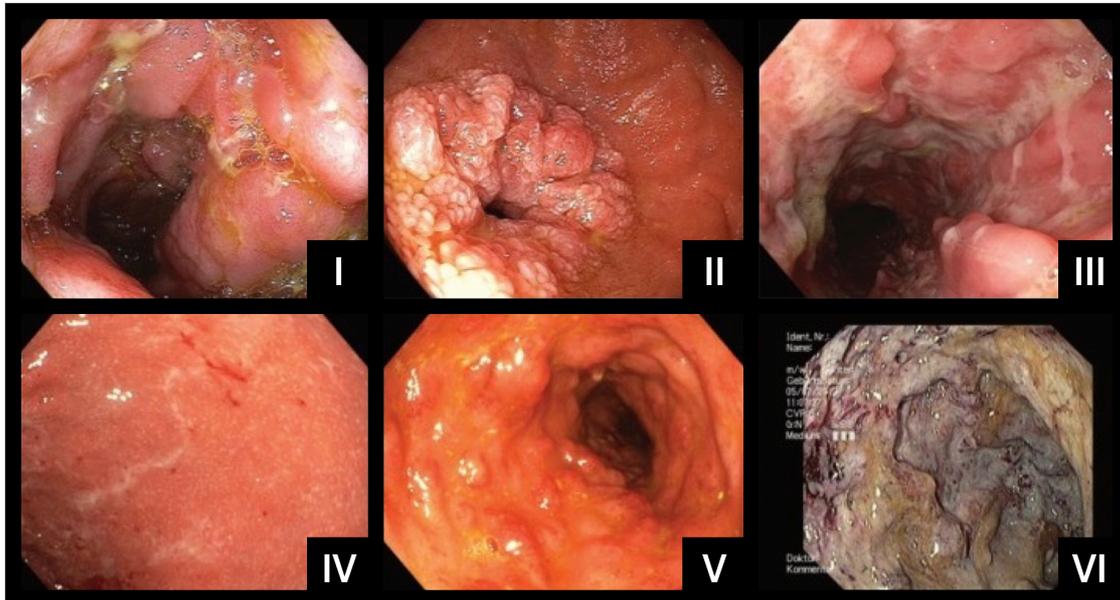
Als Initialdiagnostik bei Verdacht auf Morbus Crohn ist die Endoskopie des terminalen Ileums der Goldstandard, weil die Mehrzahl der Patienten hier Schleimhautveränderungen aufweist (Peyrin-Biroulet et al., 2010).

Die Durchführung einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie zur Beurteilung einer eventuell vorliegenden Ausdehnung der Krankheit im oberen Gastrointestinaltrakt ist ebenfalls notwendig (Preiß et al., 2014).

In der Diagnostik der CU ist auch die rektale Untersuchung wichtig, die schmerzhaft sein kann und Schleimhautverhärtungen, Stenosen und Blut am Fingerling nachweisen kann (Stange, 2015b). Bei schwerem Schub reicht als invasivere Diagnostik eine Sigmoidoskopie anstatt einer totalen Koloskopie, da schon Störungen der distalen Darmwand die Diagnose bestätigen. Im Falle eines Toxischen Megakolons (Dilatation des Kolons auf über 6 cm ohne nachfolgende Stenose) ist die Röntgen-Abdomen Übersicht weiterführend

(Wehkamp et al., 2016).

Abbildung 11 zeigt typische endoskopische Bilder von MC und CU.



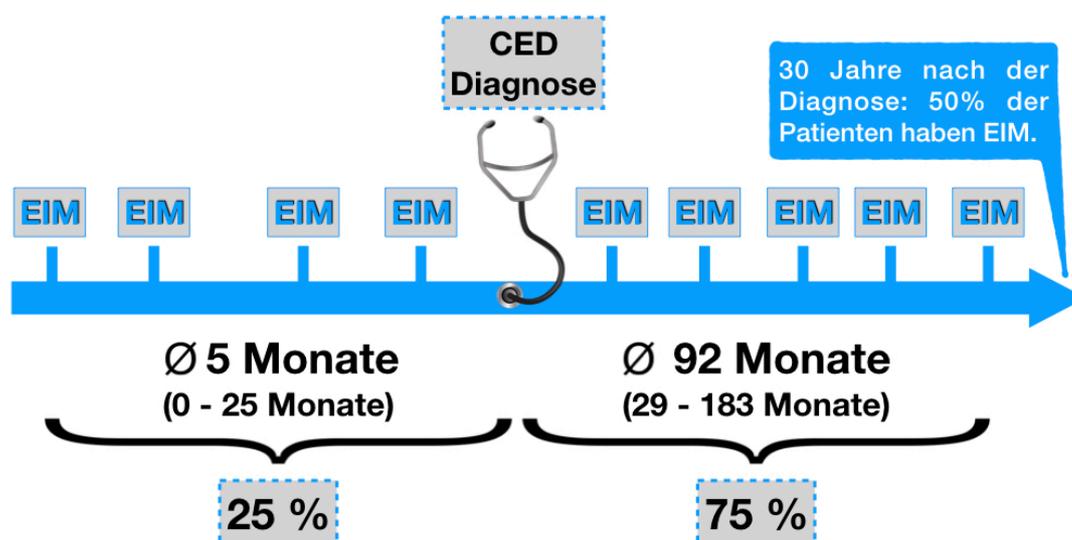
**Abbildung 11:** Endoskopische Bilder von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa, (I) Akutes MC im terminalen Ileum, (II) Crohn-Stenose im Zwölffingerdarm, (III) segmentale Spaltgeschwüre im linken Dickdarm vom MC Patient, (IV) mild aktive CU, (V) mäßig aktive CU, (VI) schwere CU (modifiziert nach Waldner et al., 2017).

Im Vordergrund steht die klinische und diagnostische Unterscheidung zwischen infektiöser Darmentzündung und CED. Eine Darmentzündung kann sowohl bakteriologisch als auch durch Viren, Protozoen und Würmer bedingt sein. Antibiotikaassoziierte pseudomembranöse Kolitis, verursacht durch *Clostridium difficile*, stellt ebenso, wie Divertikulitis, Appendicitis, Nahrungsmittelallergie, glutensensitive Enteropathie und Morbus Whipple eine wichtige Differenzialdiagnose dar. Andere Darmerkrankungen, die differenzialdiagnostisch hinterfragt werden müssen, sind: Reizdarmsyndrom, Strahlenenteritis, medikamenteninduzierte Enterokolitis und Mikroskopische Kolitis. Durchfälle können auch bei AIDS auftreten und bei der sexuell übertragbaren Proktosigmoiditis (Herold, 2015).

## 1.7. Extraintestinale Manifestationen

Extraintestinale Manifestationen (EIM) von CED werden von den Patienten oft als starke Belastung empfunden, und sie können bereits Jahre vor den intestinalen Symptomen auftreten (siehe Abb.12).

Bei einem Viertel der CED Patienten erschien EIM vor dem Zeitpunkt der CED Diagnose. Die mittlere Zeit vor CED Diagnose ist 5 Monate (Bereich: 0 - 25 Monate). In 75% der Fälle manifestiert sich die erste EIM nach der CED Diagnose (Mittelwert: 92 Monate, Bereich: 29 - 183 Monate) (modifiziert nach Vavricka et al., 2015). Dreißig Jahre nach der Diagnose haben bis zu 50% der Patienten mit CED unter mindestens einer EIM gelitten (Vavricka et al., 2015).

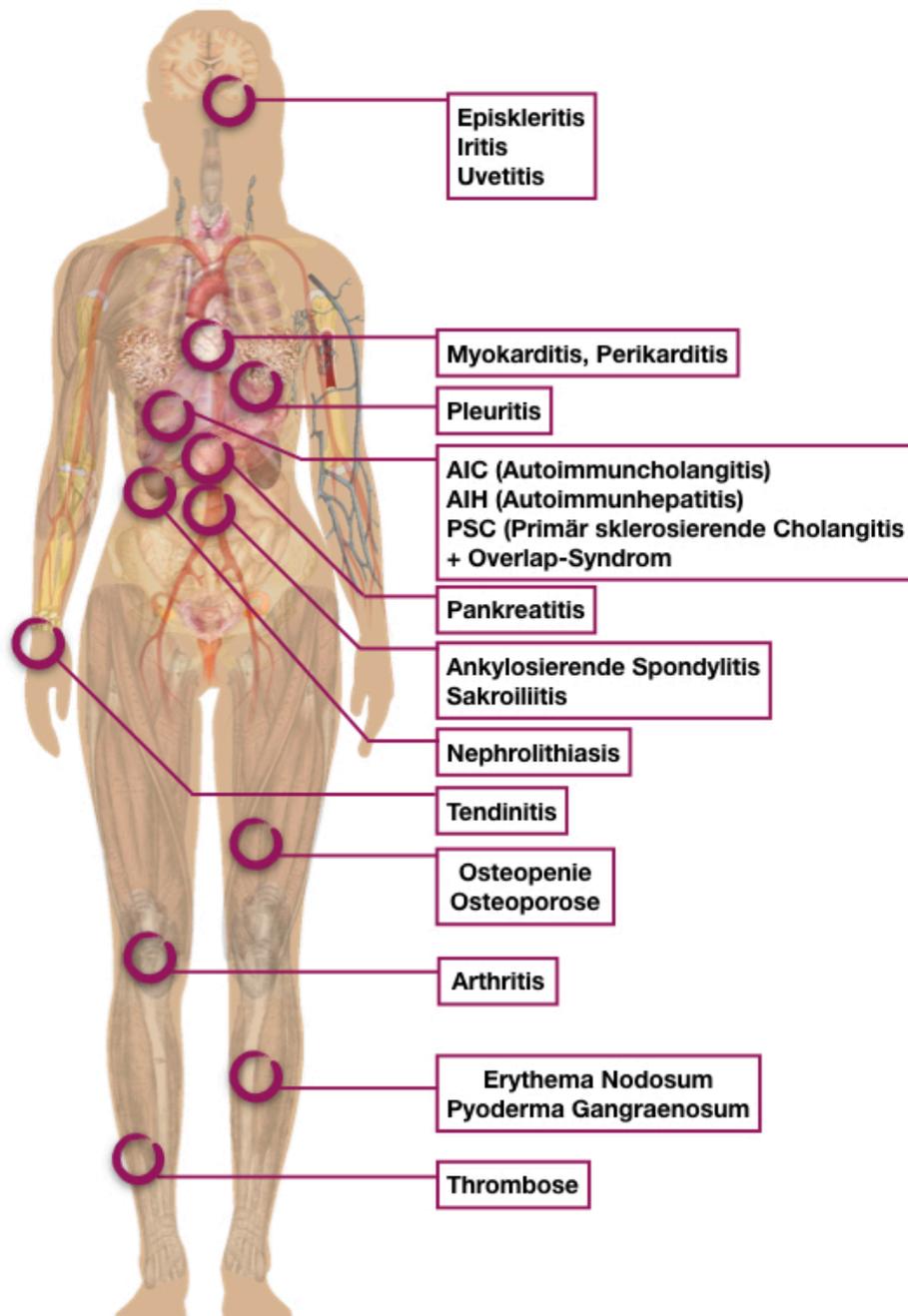


**Abbildung 12:** Chronologie der Extraintestinalen Manifestationen (EIM) bei Patienten mit CED (modifiziert nach Vavricka et al., 2015).

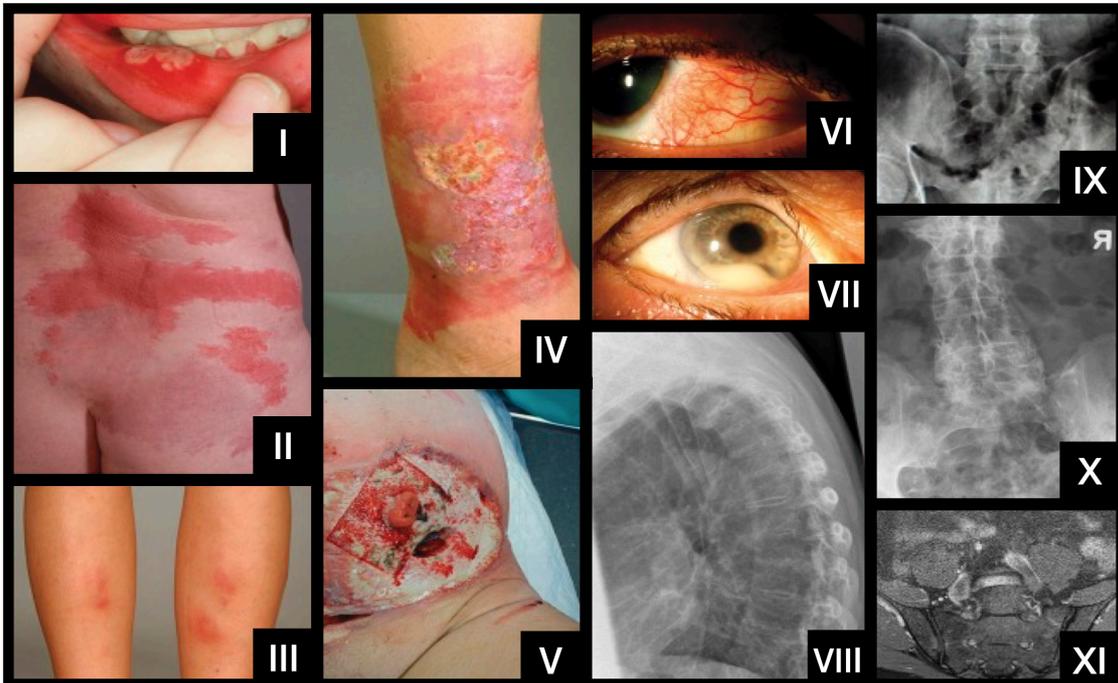
Hiervon können verschiedene Organe betroffen sein (Leber, Lunge, Herz, Pankreas, Knochen, Niere, Gehirn, Nerven und Gerinnungssystem), siehe Abb. 13. Gewisse EIM korrelieren eher mit der Aktivität der Grunderkrankung (z.B. Aphten, Episkleritis, Erythema nodosum und periphere Arthritiden). Deshalb können sie Hinweise auf die Krankheitsaktivität geben (Stange, 2015e). Lebermanifestationen, wie die Primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) sind

die schwersten Komplikationen. Anämie, Hautmanifestationen (Erythema nodosum), Augenerkrankungen und Gelenkbeteiligung (periphere- und axiale Arthropathien) scheinen den gleichen genetischen Hintergrund zu haben (Karlinger et al., 2000). Eine interdisziplinäre Beratung ist häufig die Basis einer erfolgreichen Behandlung.

Abbildung 14 zeigt exemplarische klinische Befunde bei EIM.



*Abbildung 13: Extraintestinale Manifestationen.*



**Abbildung 14:** (I) Orale Aphthen, (II) Sweet-Syndrom, (III) Erythema nodosum, (IV) Pyoderma gangraenosum, (V) peristomales Pyoderma gangraenosum, (VI) Episcleritis, (VII) Uveitis mit Hypopyon und erweiterten Iris Gefäßen, (VIII) konventionelles Röntgen der lateralen Wirbelsäule, Syndesmophyten (Bambus Wirbelsäule), (IX) Röntgenbild der Iliosakralgelenke mit bilateralen Sacroiliitis, (X) Radiographie des Kreuzbeins mit bilateraler Ankylose, (XI) Magnetresonanztomographie der Iliosakralgelenke mit aktiver Entzündung in erster Linie auf der linken Seite und chronische entzündliche Veränderungen auf beiden Seiten (modifiziert nach Vavricka et al., 2015).

## 1.8. Ernährung

Die Rolle der Ernährung bei CED wird sehr kontrovers diskutiert. Es konnte bis jetzt nicht nachgewiesen werden, dass bestimmte Nahrungsmittel mit der Entstehung des MC oder der CU zusammenhängen (Chan et al., 2014). Es wurde festgestellt, dass eine ballaststoffreiche Kost bei MC protektiv wirkt (Ananthakrishnan et al., 2013b). Eine Beobachtungsanalyse ergab eine Risikoreduktion für MC um 33% und für CU um 23% bei Säuglingen, die gestillt wurden, im Gegensatz zu denen, die nicht gestillt wurden (Mañosa et al., 2013).

Viele Patienten sind der Meinung, dass ihre Gastrointestinalen Beschwerden in starkem Zusammenhang mit den Nahrungsgewohnheiten stehen. Das kann oft zu einer einseitigen Ernährung führen (Nguyen et al., 2008). In der Tat

beeinflusst der Ernährungszustand der Patienten die Prognose und die Krankenhausaufenthaltsdauer. Auch in den S3 Leitlinien der DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V.) ist eine individuelle, adaptierte Ernährungstherapie empfohlen. Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind bei CED häufiger als bei den Kontrollpersonen (65% vs. 14%) (Ballegaard et al., 1997). Beispielweise tritt in 70% der CED Patienten eine meist sekundäre Laktoseintolleranz auf (Eadala et al., 2011).

Bei Patienten mit rezidivierender Entzündung des Ileums, mit Zustand nach Ileumresektion oder mit Kurzdarmsyndrom ist ein Mikronährstoffmangel häufig evident. Vitamin B12 -, Calcium- und Vitamin D- sowie Eisenmangel sind die häufigsten Probleme, die zu Anämie, Osteoporose und Gerinnungsstörungen führen. In diesen Fällen sollte man zu einer Substitution greifen (Bischoff et al., 2014).

Wenn die orale / enterale Ernährung bei CED Patienten nicht möglich ist (z.B. bei Stenosen, proximalen Fisteln, Erbrechen, Diarrhoen oder Kurzdarmsyndrom) wird eine parenterale Ernährung empfohlen. Das Gleiche gilt bei Erwachsenen mit einem Gewichtsverlust von > 10% in den letzten sechs Monaten, die operiert werden sollen und bei denen, die ein Serumalbumin von < 30 g/l haben (Bischoff et al., 2014).

Zur Vorbeugung der Mangelernährung sollte, nach den DGEM in den aktuellen S3 Leitlinien, bei erster Diagnosestellung des Patienten ein Screening stattfinden, sowie alle 6 Monate im Verlauf der Erkrankung. Es wurde sogar nachgewiesen, dass Krankheitsaktivität und Medikamentenbedarf mit einer über 6 Monate durchgeführten Diätberatung reduziert werden können (Hartman et al., 2009). Die dafür meist angewandten Screenings sind das Nutritional Risk Screening 22 (NRS-2002) und das Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) (Kondrup et al., 2003; Valentini et al., 2013).

Zur Erhaltung der CU Remission wurde der Einsatz von Probiotika als effektive Methode erwiesen. *E. Coli Nissle 1917*, VSL#3, *Lactobacillus johnsonii* und *Lactobacillus GG* wirken ähnlich effektiv wie Mesalazin (Kruis et al., 2004; Sang

et al., 2010) VSL#3 spielt auch bei der Behandlung und Prävention der Pouchitis eine wichtige Rolle (Gionchetti et al., 2003).

Bei Erwachsenen liegt das Risiko für Mangelernährung auf Grund des Durchfalls, der Übelkeit und der Darmschleimhautentzündung bei 6,1% (MC Patienten) bzw. bei 7,2% (CU Patienten) (Stange, 2015e). Daraus resultieren vermehrt Komplikationen und das Therapieansprechen ist gesenkt.

Wie bei vielen Krankheitsbildern der Fall, besteht auch zwischen den CU- und MC Patienten eine Gruppe, die eine Selbstmedikation ausprobiert. Circa ein Viertel der CED Patienten berichtet den Gebrauch von Phytotherapeutika (Langhorst et al., 2005), wobei nur wenige Studien über deren Effekt bei CED Patienten zu finden sind. Es gibt verschiedene pflanzliche Mittel, die verfügbar sind. Fohlsamen (*Psyllii semen, Plantago Ovata*) sind ein Mittel gegen Durchfall und erhöhen das Stuhlvolumen, regulieren die Peristaltik und haben eine milde antientzündliche Wirkung.

Weihrauch (*Boswellia serrata*) hat antiinflammatorische, antiarthritische und antiproliferative Effekte, da es *in vitro* die 5-Lipoxygenase und Leukotrien Biosynthese hemmt. In einer Studie von Gerhard et al. 2001 wurden zwei Gruppen von MC Patienten im akuten Schub jeweils mit dem Weihrauchpräparat H15 und mit Mesalazin behandelt. Eine sehr ähnliche Reduktion der Krankheitsaktivität wurde in beiden Fällen beobachtet (Gerhardt et al., 2001).

In Deutschland ist *Boswellia serrata* nur als Nahrungsergänzungsmittel und nicht als Medikament verfügbar.

Auch andere Präparate wie Myrrheharz, Kamillenextrakt und Kaffeekohlen zeigen antidiarrhöische und antiphlogistische Effekte. In den DGVS-Leitlinien für CU von 2011 werden aber keine Studien darüber erwähnt (Dignass et al., 2011).

Des Weiteren sind Heidelbeeren (*accinium myrtillus*), sowie Blutwurz (*Tormentilla, Potnetilla erecta*) adstringierende, antioxidative, antiinflammatorische, und mild antiseptisch wirkende Nahrungsergänzungsmittel. Die positiven Effekte der Heidelbeeren wurden in einer offenen Studie bei CU Patienten von Biedermann

*et al.* 2013 gezeigt (Biedermann et al., 2013). Ebenso hat eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie von Hanai et al. 2006 die antioxidative, antientzündliche (und tumorprotektive) Wirkung von Gelbwurz (*Curcumae longae rhizoma*) bestätigt (Hanai et al., 2006).

In Hinblick auf die rektale Blutung wurde eine signifikante Reduktion der Symptome durch das Verzehren von Weizengrasssaft (*Triticum aestivum*) in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie gezeigt (Ben-Arye et al., 2002).

Wermut (*Artemisia absinthium*) fördert die Speichel- und Magensaftsekretion, steigert den Tonus und regt die Darmperistaltik an. In zwei randomisierten Studien bei MC Patienten wurden signifikante Therapieeffekte gezeigt (Krebs et al., 2010). Sogar der antiinflammatorische und immunmodulatorische Effekt des Cannabis wurde in Bezug auf MC mit positiven Ergebnissen getestet (Naftali et al., 2011). In Deutschland sind die untersuchten Präparate für MC nicht zugelassen.

## 1.9. Schwangerschaft und Fertilität

Frauen und Männer, die von CED betroffen sind, fragen sich häufig nach möglichen Beeinträchtigungen durch ihre Krankheit auf eine geplante Schwangerschaft. Diverse Studien haben gezeigt, dass sich die Fertilität der CU Patientinnen i.d.R. nicht von der gesunder Frauen unterscheidet (Mañosa et al., 2013). Nichtsdestotrotz gibt es zahlreiche Hinweise, dass nach ausgedehnten Operationen die Zahl gebärfähiger CU Frauen sinkt. Andererseits ist die Fertilität nach laparoskopisch (minimal invasiv) durchgeführter Proktokolektomie weniger beeinträchtigt als bei Laparotomie (Beyer-Berjot et al., 2013). Obwohl komplikationslose Schwangerschaften durchaus nach Proktokolektomie möglich sind, sollte bei ausbleibender Schwangerschaft nach operativen Eingriffen frühzeitig an eine assistierte Reproduktion gedacht werden (Stange, 2015e). Bei operativen Eingriffen der MC Patientinnen wird

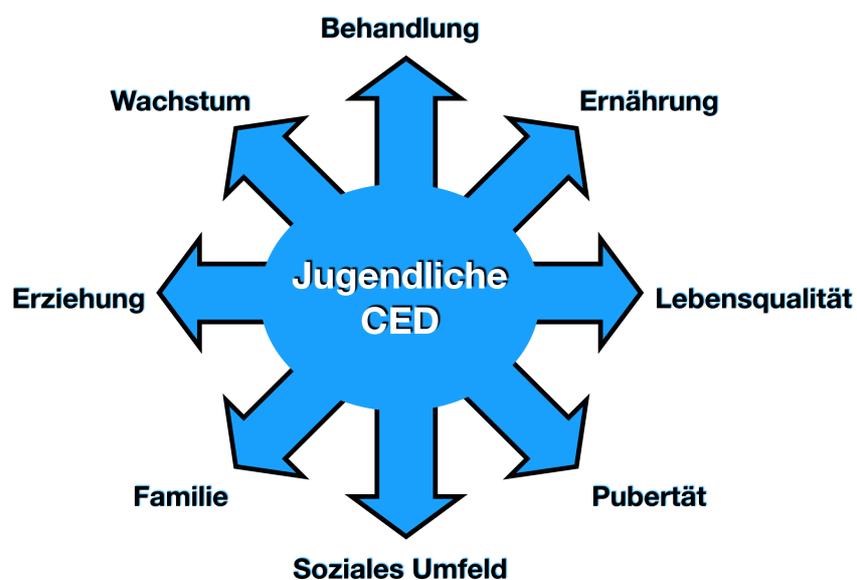
vorübergehend eine Reduktion der Fruchtbarkeit beobachtet, die sich mit der Zeit normalisieren kann. In akuten Schüben ist auch die Fertilität beeinträchtigt, die sonst in den Remissionsphasen wie bei Gesunden ist (Mañosa et al., 2013; Hudson et al., 1997). Eine erhöhte entzündliche Aktivität ist eine ernste Gefahr für den Fötus und kann die Zahl der Fehl- und Frühgeburten erhöhen. Deshalb sollten Schwangerschaften möglichst in Remissionsphasen geplant werden (van der Woude et al., 2015).

Viele Patienten fragen sich auch, inwiefern die Medikamente den Fötus und die Entwicklung des Kindes beeinträchtigen können. Studien haben gezeigt, dass während der Schwangerschaft und der Stillzeit eine Therapie mit 5-ASA-Präparaten oder Steroiden fortgesetzt werden darf (Vermeire et al., 2012). Im Falle der hochdosierten Steroidtherapie der Mutter sollten die Säuglinge regelmäßig pädiatrischen Kontrollen unterzogen werden (Angelberger et al., 2011). Die Anwendung anderer medikamentöser Therapien ist nicht zu empfehlen oder sollten von Fall zu Fall abgewogen werden.

## 1.10. Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen aus psychosomatischer Sicht

### 1.10.1. CED und psychologische Aspekte im Kindes- und Jugendalter

Kinder und Jugendliche mit CED sind nicht nur durch körperliche Beschwerden beeinträchtigt, sondern oft auch in der sozialen Umgebung und in ihrem weiteren Leben belastet. Das führt aber nicht unbedingt zu psychischen und sozialen Störungen, sondern kann auch eine zu bewältigende Herausforderung darstellen, die positive Reifungsschritte fördert. Abbildung 15 zeigt die verschiedenen Aspekte des Managements von CED im Kindes- und Jugendalter.



*Abbildung 15: Verschiedene Aspekte in dem Management der CED bei Jugendlichen. (modifiziert nach Bishop et al., 2014).*

Chronisch erkrankte Kinder zeigen ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Anfälligkeiten und für soziale Anpassungsprobleme (Cadman et al., 1987). Deshalb sollte auf eine soziale- und psychische Betreuung durch Eltern, Ärzte und Krankenschwestern geachtet werden. In Studien zeigte es sich, dass Patienten mit FGIDs (functional GI disorders) im Vergleich zu anderen gastrointestinalen Erkrankungen mehr Angst und eine eingeschränkte

Lebensqualität haben. Als Messmethoden wurden die „Pediatric Quality of Life Inventory™“ (PedsQL™) und die „Worry Scales“ eingesetzt (Varni et al., 2015).

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass 5 - 10% der CED schon vor dem 10. Lebensjahr auftreten, und in einzelnen Fällen auch im Säuglingsalter.

Bei Kleinkindern oder bei Kindern, die im Vorschulalter erkranken, muss man berücksichtigen, dass sich Körper und Selbstbild sowie Selbstbewusstsein und Selbstwertgefühl in dieser Zeit entwickeln. Motorische und intellektuelle Fähigkeiten, Sauberkeit und Auseinandersetzung mit anderen Menschen und mit der Realität können durch die Krankheit ebenfalls beeinflusst sein (Behrens, 2006b).

Nichtsdestotrotz wurde bei pädiatrischen Patienten keine prämorbid Persönlichkeitsstruktur gefunden (Enck & Schäfer, 1996). Es gibt Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Schulbesuchs bei Jugendlichen mit CED. Sie weisen höhere Abwesenheitsraten als Vergleichsjugendliche auf und neigen sich vorübergehend in die Familie zurückzuziehen (Calsbeek et al., 2002). Die Pubertät ist bekannterweise ebenfalls bei gesunden Kindern eine besondere Zeit, in der man Ablösung von den Eltern und Anerkennung durch den andersgeschlechtlichen Partner sucht. Für Kinder, die an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen leiden, sind deshalb ein gutes Selbstwertgefühl und die Entwicklung einer konstruktiven Krankheitsbewältigung für einen günstigeren Krankheitsverlauf sehr bedeutsam (Kordy & Normann, 1992). Wie bei den erwachsenen Patienten gilt die Regel, dass die individuelle Behandlung diesbezüglich an den Patienten angepasst werden soll.

Es ist bewiesen, dass eine interdisziplinäre Behandlung durch Pädiater, Kinder- und Jugendpsychologe / Psychiater und Sozialpädagoge eine Verminderung der Schübe bewirken kann (Booth & Harries, 1984; Gold et al., 2000).

Auch den Eltern, zur emotionalen Unterstützung und Förderung sozialer Integration, im Rahmen einer angemessenen Erziehung, fällt eine wichtige Rolle zu. Ärztlich- psychologische Aufgabe wäre somit die Informationsvermittlung, Erstellung eines medizinischen- und psychologischen Behand-

lungsprogrammes, Beratung von Familie und sozialem Umfeld, Angstreduktion und Elterntaining.

Unterschiedliche Psychotherapieformen wurden in diesem Zusammenhang als hilfreich angesehen: Einzelpsychotherapie, Gruppenpsychotherapie, Partnertherapie, Verhaltenstherapie, Familientherapie und traumaspezifische Psychotherapie (Behrens, 2006a). In den Leitlinien der DGVS wird hierauf eindeutig eingegangen: „Kindern, Jugendlichen und ihren Familien soll eine psychosoziale Unterstützung angeboten werden“ (Dignass et al., 2011).

### **1.10.2. CED und psychologische Aspekte im Erwachsenenalter**

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen zu denen die Colitis Ulcerosa, der Morbus Crohn und die Colitis Indeterminata gehören, können neben den körperlichen Belastungen auch zu seelischen und sozialen Beschwerden führen. Sie sind u.a. gekennzeichnet durch einen unvorhersehbaren chronisch-schubhaften Verlauf, vergesellschaftet mit verschiedenen Komplikationen (Stange, 2015e).

Grundsätzlich werden Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn aus psychosomatischer Sicht als eine einzige Entität betrachtet. Die Publikationen über CED und Psychosomatik sind sehr vielfältig und teilweise kontrovers. Nichtsdestotrotz gibt es deutliche Hinweise, dass Stimmungsstörungen, Angst und schlechte Lebensqualität eine hohe Prävalenz bei CED Patienten aufweisen, wie in großen amerikanischen- und europäischen Patientenkohorten herausgefunden wurde (Walker et al., 2008; Williet et al., 2017; Fuller-Thomson & Sulman, 2006).

Lange Zeit wurden MC und CU für psychosomatische Erkrankungen gehalten. Es liegen aber nur sehr wenige aussagekräftigen Daten vor, die zeigen, dass die Entstehung der CED im Zusammenhang mit psychosozialen Einflüssen steht (Hoffmann et al., 2004). Um Hinweise auf prämorbid Strukturen zu finden, wäre wahrscheinlich eine Prospektivstudie mit einem großen gesunden

Bevölkerungskollektiv geeignet, in der man die prämorbideneigenschaften von denen, die später an CED erkranken, untersuchen kann. Wegen der niedrigen Inzidenz ist eine Umsetzung dieses Studienprofils allerdings schwierig.

Bereits im Jahr 1930 wurden Psychotherapieverfahren in Zusammenhang mit der Behandlung der CU gebracht, nachdem von einzelnen Autoren eine psychogene Komponente der Erkrankung behauptet wurde (Murray, 1930). Crohn selbst vermutete 1949 einen Zusammenhang zwischen CU und psychischer Belastung, schloss aber eine solche Hypothese bei MC aus (Crohn et al., 1952). Außerdem wurden CED von Alexander (1951) als „vegetative Neurosen“ bezeichnet, um darauf hinzuweisen, dass überdauernde emotionale Störungen zu Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems und der inneren Organen führen können (Alexander, 1951).

Obwohl eine psychosomatische Ursache für CED im zwanzigsten Jahrhundert immer wieder in Frage gestellt wurde, ist sie von vielen Wissenschaftlern bis in die 1990er Jahre vertreten worden (‘National Foundation for Ileitis and Colitis, Challenges in IBD Research: Agenda for the 90’s.’, 1990) (Levenstein, 1996). Im Jahr 1999 hat schließlich ein Paradigmenwechsel stattgefunden, indem die CED ihre Kategorisierung als psychosomatische Krankheiten verloren haben (Overbeck et al., 1991). Heutige Erkenntnisse zur Pathogenese und Immunologie haben dazu geführt, diese chronischen Darmerkrankungen als ein multifaktorielles Geschehen zu betrachten. Im Vordergrund steht nicht mehr die psychosoziale Belastung, sondern genetische Prädisposition, immunologische Faktoren und eine infektiöse Komponente (Stange, 2015e). Weder prämorbidene, psychische Störungen noch Persönlichkeitsmerkmale wie Neurotizismus, Introvertiertheit, Zwanghaftigkeit und Aggressionsgehemmtheit werden als mögliche prädisponierende Faktoren bei der Krankheitsentstehung berücksichtigt (Helzer et al., 1982). Nichtsdestotrotz wird für die Behandlung von CED Patienten in den S3 Leitlinien eine enge Kooperation mit Psychotherapeuten bzw. Psycho-somatikern empfohlen (Dignass et al., 2011) (Preiß et al., 2014). Auf zahlreiche psychotherapeutische Verfahren wird neben Ernährungsberatung und Schmerztherapie explizit hingewiesen. Auch die

internationalen Leitlinien zu Behandlung der CED verneinen psychologische Störungen und Belastungen als Ursache der Krankheit, bezeugen aber, dass sie einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben können (Häuser et al., 2014). Gründe dafür sind u.a. krankheitsbedingte Einschränkungen in wichtigen Lebensphasen, die das Selbstwertgefühl sowie soziale Interaktionen stören können.

Eine Studie von Frisch und Mitarbeitern hat gezeigt, dass Patienten mit Colitis Ulcerosa weniger Freude in ihrem mimischen Ausdrucksverhalten zeigen, als Kontrollpersonen (Fischer et al., 1995). Außerdem leiden CED Patienten nach 2 Jahren Erkrankungsdauer signifikant häufiger an Burnout als die Normalbevölkerung (Sonneck et al., 1994).

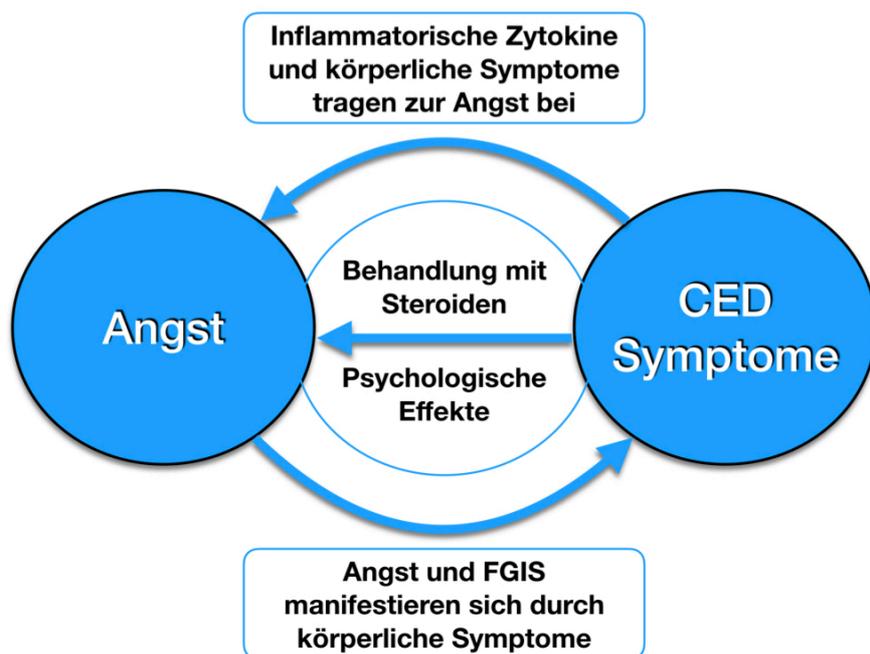
In einer Onlineumfrage von Becker et al. 2015 wurden 281 CED Patienten und 32 Familienmitglieder befragt. 64% der Befragten berichteten von einem bedeutenden- oder großen Einfluss der Krankheit auf die Freizeitaktivitäten, 52% von einem signifikanten oder wesentlichen Einfluss auf die zwischenmenschlichen Beziehungen, 40% von deutlichen oder erheblichen Auswirkungen auf die finanzielle Sicherheit und 28% von einer offensichtlichen oder ernsthaften Auswirkung auf die Planung der Gründung einer eigenen Familie (Becker et al., 2015). Bezüglich des Bildungsstands der CED Patienten hat man keinen signifikanten Unterschied zur Durchschnittsbevölkerung gefunden; nichtsdestotrotz sind MC Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit arbeitslos als die Normalbevölkerung (Bernstein et al., 2001). Infolgedessen wurde ein starkes Interesse an Unterstützungssystemen und alternativen Therapien (66%) gezeigt (Becker et al., 2015).

Viele Studien haben auch zugleich zeigen können, dass Ängstlichkeit die negativen psychosozialen Folgen der Krankheitssymptome beschleunigen und dass subjektiv wahrgenommene Belastung das Auftreten eines Rezidivs mitverursachen kann (Bitton et al., 2001; Porcelli et al., 1996). Dazu wurde mehrmals festgestellt, dass psychosozialer Stress (tägliche Belastung, anstrengende Lebensereignisse), Depressionen und Angst die Krankheitsprogression mitbeeinflussen (Bitton et al., 2008; Mikocka-Walus et al., 2016,

Cámara et al., 2011; Goodhand et al., 2012). Die Daten sind allerdings nicht eindeutig, da auch gegenteilige Zusammenhänge beschrieben wurden (Mikocka-Walus et al., 2008; Lerebours et al., 2007; Porcelli et al., 1996).

Daher werden Behandlungen mit Psychotherapie und Psychopharmaka sowohl in der akuten Phase der Erkrankung, als auch in der Remission sehr kontrovers diskutiert: Einerseits wird eine unterstützende Funktion hervorgehoben (Yanartas et al., 2016; Goodhand et al., 2012; García-Vega & Fernandez-Rodriguez, 2004; McCombie et al. 2013), andererseits wird ein negativer Einfluss auf die Krankheitsaktivität betont (Langhorst et al., 2007; Smith et al., 2002; Boye et al., 2011).

Jedoch bleibt die Frage offen, ob die Verschlechterung der CED Symptomatik Ursache oder Folge von Angst und Stress darstellt. Abbildung 16 soll die erwähnten Zusammenhänge verdeutlichen.



**Abbildung 16:** Wechselwirkungen zwischen Angst und CED Symptomen. Abkürzungen: FGIS, Funktionelle gastrointestinale Störungen; CED Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (modifiziert nach Bannaga & Selinger, 2015).

In einer niederländischen Patientenkohorte wurde gezeigt, dass nur etwa 20% der Patienten mit Angst und/oder depressiven Symptomen psychologische

Behandlung erhalten (Bennebroek Evertsz' et al., 2012). Außerdem glauben etwa 75 - 90% der Patienten, dass Stress oder selbstverschuldetes Verhalten den Ausbruch und den Verlauf ihrer Krankheit beeinflusse (Moser, 2007; Robertson et al., 1989; Gómez-Gil et al., 2003). Dies können einige der Gründe sein, warum MC- und CU Patienten selbständig psychotherapeutische Hilfe suchen (Klag et al., 2017).

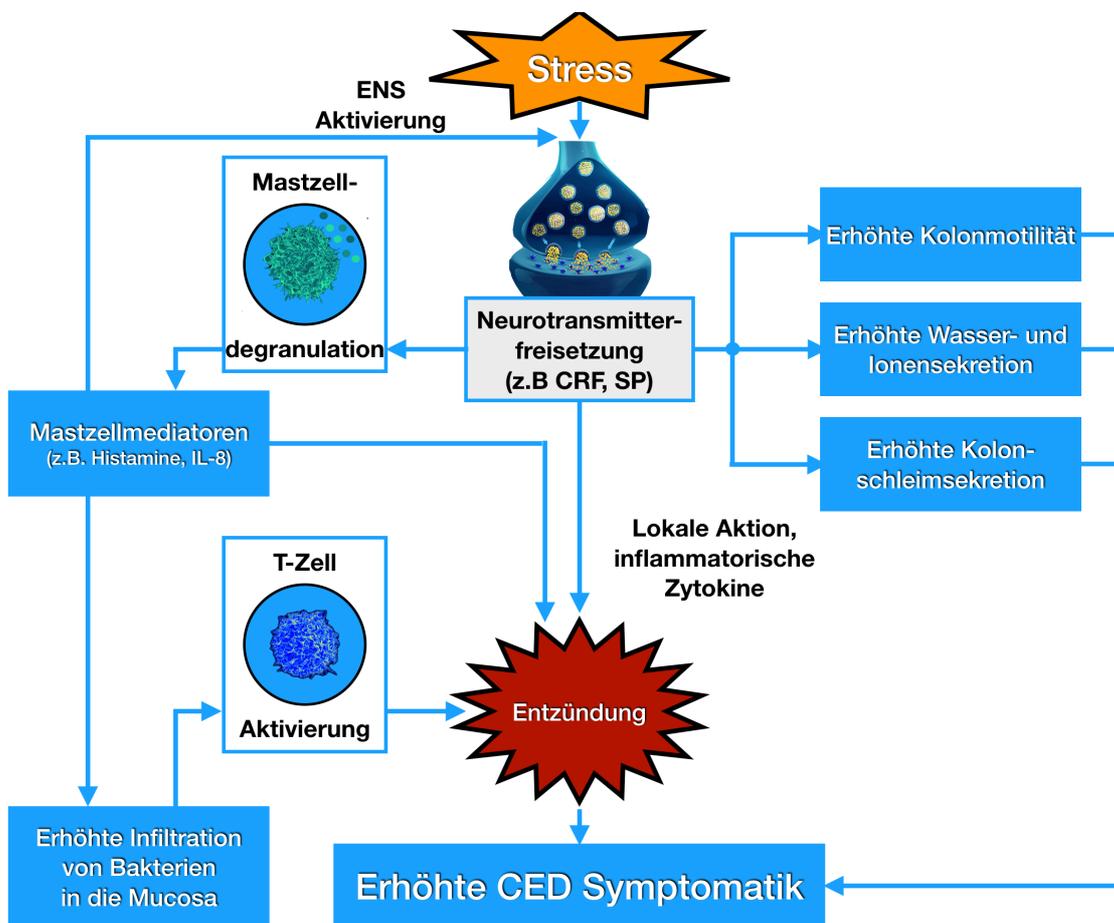
Am häufigsten wurden unterstützende Psychotherapien (PT) in randomisierten, kontrollierten Studien (randomized controlled trials: RCT) in Tertiärzentren durchgeführt, in dem eine übliche Behandlung (oder eine andere äquivalente Behandlung, z.B. ein neues Medikament) mit einer zusätzlichen Psychotherapie von variabler Art und Intensität verglichen wird (McCombie et al., 2013). Die Teilnahme an RCT kann aber weder die echte Psychotherapie-Erfahrung der CED Patienten, noch die psychotherapeutische Nachfrage widerspiegeln. Letzteres wurde nach unserem besten Wissen niemals in einer größeren CED Patientenbefragung beurteilt (Klag et al., 2017).

In den 90er Jahren wurde auch in verschiedenen Studien beschrieben, dass die CED Patienten eine aktive Vermeidung (Reflexionsvermeidung) aufweisen, sich mit eigenen Bedürfnissen, Problemen und Gefühlen auseinander zu setzen (Sachse, 2005a). Eingeschränkte und unangemessene Belastungsempfindung und somit mangelnde Fähigkeit der Überlastung rechtzeitig entgegenzusteuern wurde auch als Neigung der CED Patienten beschrieben (Sachse, 1994). Große Bedeutung hat deswegen eine Schulung der Patienten bzw. ein Screening, um die Patienten mit Bedarf an PT-Beratung zu finden und einer adäquaten Unterstützung zuzuführen.

Allgemein wird der objektive Stress nicht von jedem als Belastung empfunden. Es ergibt sich, dass unter der gleichen Belastung manche Personen gestresst reagieren und andere nicht. Es sollte vermieden werden, Stressfaktoren ausschließlich in der Umwelt zu suchen, weil die meisten Stressfaktoren von „Innen“ und psychologisch sind, d.h. dass sie durch kognitive Strukturen bedingt sind. In der Regel kommt eine Belastung zustande, indem man ganz viele kleine oder mittlere Belastungen summiert. Der Körper passt sich an Stress an

und nimmt die Belastung nicht mehr wahr, was allerdings keinesfalls einer tatsächlichen Reduktion oder gar Abwesenheit von Stress gleichkommt (Sachse, 2005a). Was also zur Krankheitsaktivierung beitragen kann, sind subjektiv empfundene, chronische Stressbelastungen und weniger einzelne belastende Lebensereignisse („live events“) (Latella et al., 2002).

Abbildung 17 verdeutlicht das komplexe Zusammenspiel von Stress und dessen Auswirkung auf den GI-Trakt.



**Abbildung 17:** Die Effekte von Stress auf den Gastrointestinaltrakt (modifiziert nach Mawdsley & Rampton, 2005). Abkürzungen: ENS: Enterisches Nervensystem, CED: Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen, ACTH: adrenocorticotrophic hormone, CRF: corticotrophin releasing factor, SP: Substanz P, IL: Interleukin.

Psychologische Faktoren können zu einer Dysregulation zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Darm führen. Das Immunsystem wirkt über die Hypothalamus-Hypophyse-Lymphozyten-Achse in dem es auch die inflammatorische Krankheitsaktivität moduliert. Neuro-immuno-endokrine Faktoren und Stress scheinen zudem die Darmflora zu beeinflussen. Diese Veränderungen können zusammen mit ungünstigen Umweltbedingungen die intestinale Mucosa beeinträchtigen, im Sinne der immunologischen Wechselwirkungen zwischen Wirt und dem Mikrobiom des Darmes (Maunder, 2000; Mawdsley & Rampton, 2005). Eine wichtige Rolle in der Schubinduktion der CED kann auch der sogenannte „Shorttime stress“ spielen. Aus diesen Gründen werden Stressbewältigung, Therapien wie z.B. Diaphragma Atmung, Meditation, autogenes Training, progressive Muskelrelaxation und Achtsamkeitstraining (Mind- Body Medicine, MBSR) empfohlen (Langhorst et al., 2013). In Anlehnung an diese Zusammenhänge wünscht sich auch ein Teil der Patienten eine psychotherapeutische Mitbehandlung (Miehsler et al., 2008b). Trotzdem sprechen nur wenige Ärzte mit den Patienten darüber. Ein Grund dafür könnte die Tatsache sein, dass CED Erkrankungen in sich keine Notwendigkeit einer Psychotherapie erfordern, weil die Behandlung keinen stabilen Effekt auf den Krankheitsverlauf der CED Patienten ohne psychische Morbidität, gezeigt hat (Hoffmann et al., 2009b). Andererseits kommen diverse Studien zu dem Ergebnis, dass durch Entspannungsverfahren und Einsatz von kognitiven Bewältigungsstrategien eine bessere Lebensqualität und Krankheitsbewältigung erreicht werden kann. Stress und Schmerzempfindung sind reduziert und es sind weniger stationäre Behandlungstage und Operationen erforderlich (Schwarz & Blanchard, 1991; Keller et al., 2004).

Ein anderes, wenig ausgesprochenes Problem besteht darin, dass Patienten Vorurteile gegen die Psychotherapie haben. Grund dafür könnten Fehlinformationen sein in denen ausgedrückt wird, dass CED Patienten keine Psychotherapie brauchen, und dass die Psychotherapie manchmal sogar die physische Symptomatik verschlimmern könne (Behrens, 2006a).

Für Therapeuten stellt es eine große Herausforderung dar, mit der Skepsis der Patienten gegenüber psychologischen Maßnahmen umzugehen und sie

letztendlich davon zu überzeugen, die Maßnahmen als gesellschaftlich legitim und angebracht zu akzeptieren.

Darüber hinaus haben viele Patienten keine Vorstellung davon, was Psychotherapie beinhaltet und wie sie behilflich sein kann. Es ist sehr wichtig zu verstehen, dass psychische Prozesse körperliche Prozesse beeinflussen und auch umgekehrt.

Daraus ergibt sich die Relevanz, ein biopsychosoziales Modell für CED zu entwickeln, das gezielt relevante psychologische Störfaktoren beinhaltet, um entsprechend gezielt agieren zu können. Als Beispiel eines interessanten und erfolgreichen Versuchs eines spezifischen psychotherapeutischen Vorgehens, ist die Arbeit von Sachse 2005 zu nennen. Es wurden Alienation, Unzufriedenheit, Außenorientierung, Lageorientierung, defizitäres Selbstkonzept und Abhängigkeit von externem Feedback als Charakteristika des Modelles betrachtet. Die dargestellte Theorie wurde an der Ruhr-Universität Bochum entwickelt und empirisch überprüft. Die Grundidee ist, dass eine komplexe Störung nur aus dem Zusammenwirken von verschiedenen Variablen zustande kommt. In diesem Fall konzentriert sich das Modell auf psychologische Faktoren, die Auswirkung auf Dauerstress haben können und damit auch eine Überlastung des physiologischen Systems verursachen können (Sachse, 2005a).

Dieses Modell wurde als Ansatzpunkt für die psychologische Therapie entwickelt und hatte als Ziel, die relevanten psychischen Verarbeitungs- und Verhaltensprozesse der CED Patienten zu verbessern. Die Studie hat eine signifikante Verbesserung der CED Patienten bezüglich der Zunahme der Selbstakzeptanz, der Abnahme externer Kontrollüberzeugungen, dem Anstieg der Handlungsorientierung und des „Nein-Sagen-Könnens“, der Steigerung funktionaler Stressbewältigung und der Abnahme der Symptome gezeigt (Sachse, 2005b). Dieser Ansatz ist daher sehr effektiv in der Behandlung der CED Patienten (Irvine et al., 1996a).

Interesse weckt auch eine Studie mit dem Ziel ein Stressmanagement-Programm gegenüber medikamentöser Therapie für MC Patienten zu

vergleichen, in der schon bei der ersten Stressmanagement-Intervention eine positive Wirkung sowohl in psychologischen- als auch in physiologischen Variablen (z.B. Abnahme abdominaler Schmerzen) nachgewiesen wurde. Dagegen hatte die medikamentöse Behandlung keinen signifikanten Effekt hervorgebracht (García-Vega & Fernandez-Rodriguez, 2004). An MC Patienten, die einer kurzen psychodynamischen Psychotherapie plus Entspannungstherapie unterzogen wurden, zeigten sich auch leicht positive Effekte bezüglich der Bekämpfung von Depressionen (Keller et al., 2004) (von Wietersheim et al., 2001).

Wegen der Komplexität der CED sollten die Patienten stark dazu ermutigt werden, auf ihren Lebensstil zu achten und ihnen dabei geholfen werden, ein besseres Bewusstsein über gesundheitsfördernde Elemente im Bereich Ernährung, Bewegung, Hydrotherapie und Stressbewältigung zu entwickeln. Der salutogenetische Ansatz nach Antonovsky und die „Verhaltens“- Konzepte von Bandura und Watzlawick sind gute Beispiele dafür, da die Patienten dazu angeleitet werden, aktiv das Krankheitsgeschehen zu beeinflussen (Stange, 2015e). Im Einklang damit wurde im Jahr 2005 eine Studie zur naturheilkundlichen Ordnungstherapie oder MBSR (mindfulness-based stress reduction) geführt, bei der sich bei CU Patienten ein positiver Effekt der Therapie auf die Lebensqualität nachweisen ließ (Elsenbruch et al., 2005). Außerdem wurde bewiesen, dass Arbeiten an der frischen Luft und sportliche Aktivität, das Risiko, an einer CED zu leiden, senken (Sonnenberg, 1990; Khalili et al., 2013).

Die empfohlenen Bewegungsarten sind Ausdauersport wie Joggen, Walking, Nordic Walking und Schwimmen. Regelmäßige Bewegungsprogramme und stationäre Rehabilitationsbehandlungen sind auch zur Vorbeugung der Mangelernährung wichtig (Stange, 2015e).

## 2. Fragestellung und Projektziele

Als überaus belastend wird häufig die Unvorhersehbarkeit der CED empfunden. Die Patienten berichten häufig über Zukunftsängste hinsichtlich ihrer Erkrankung. Wie bereits oben beschrieben gelang es anhand verschiedener Untersuchungen festzustellen, dass durch psychologische Unterstützung die Lebensqualität von CED Patienten hinsichtlich Wohlbefinden, Bewältigungsstrategien und Reduktion der empfundenen Schwere von Krankheitssymptomen wie Müdigkeit und Bauchschmerzen positiv beeinflusst wird, wenn auch der Krankheitsverlauf z.B. im Sinne einer Reduktion von Erkrankungsschüben nicht wesentlich beeinflusst wird. (Moser, 2006; Caprilli et al., 2006).

Ein besseres Verständnis hinsichtlich der Lebensqualität, der Schwere der Erkrankung, von Ängsten, sowie des Patientenwunsches nach psychologischer Unterstützung ist im Fokus dieser Studie. Ziel dieses Projektes ist es daher, in einer großen Patientenkohorte solche möglichen Zusammenhänge zu untersuchen und zukünftig im Rahmen der Versorgung von CED-Patienten zu nutzen.

Für dieses Projekt wurde ein Fragebogen erarbeitet, der über das rein medizinisch-biologische Verständnis hinaus hilft, die Krankheitsmerkmale und den Erkrankungsverlauf von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen verständlicher zu machen.

Die Projektfragen und -ziele leiten sich aus o.g. Zusammenhängen ab:

- Besteht eine Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung (z.B. gemessen an: Zahl der Medikamente, chirurgischer Therapie, Auftreten von extraintestinalen Manifestationen etc.) oder anderen Merkmalen/Komponenten (z.B. Progredienzangst, Rauchen, Geschlecht) sowie der Beeinträchtigung der Lebensqualität?
- Wie gut gelingt es CED Patienten mit dieser unsicheren Krankheits-situation zurechtzukommen? Besteht gehäuft eine Progredienzangst und

ist diese z.B. über das Geschlecht oder durch die Schwere der Erkrankung assoziierbar?

- Ist es der Wunsch von CED Patienten z.B. mit schwererem Krankheitsverlauf und hoher Progredienzangst psychologische Unterstützung zu erfahren?
- Wünschen sich CED Patienten mit Psychotherapie-Erfahrung weiterhin eine psychologische Unterstützung?

Ziel der Umfrage ist es somit zum Beispiel die Schwere der Erkrankung und die Lebensqualität mit der Progredienzangst und dem Wunsch nach psychologischer Betreuung zu korrelieren. Patienten können durch verschiedene validierte Scores Gruppen zugeordnet werden, bei denen es wichtig ist, eine psychologische Mitbetreuung, im Sinne eines personalisierten PT-Ansatzes, frühzeitig zu initiieren.

Anhand des Fragebogens soll es gelingen mögliche Wechselwirkungen zwischen den genannten Aspekten zu untersuchen, welche behilflich sind den Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten sowie die CED an sich besser zu verstehen. Möglicherweise zeigt dieser Ansatz Zusammenhänge auf, die in Zukunft Hilfe bieten, Patienten, mit dem Ziel einer besseren Lebensqualität, zu therapieren.

Kurz gefasst: Durch die standardisierte Einschätzung psychologischer Faktoren kann möglicherweise die Therapie von CED Patienten im Sinne eines biopsychosozialen Krankheitsverständnisses optimiert werden.

### **3. Studienablauf und method. Herangehensweise**

Die Datenerfassung erfolgte online basiert. Der im Anhang beigefügte Fragebogen wurde mit Hilfe der professionellen Umfrage-Website [www.surveymonkey.de](http://www.surveymonkey.de) erstellt. Die Umfrage erfolgte in Kooperation mit der Patientenvereinigung DCCV (Deutsche Morbus Crohn / Colitis Ulcerosa Vereinigung e.V.). Ein Web-Link zu diesem Fragebogen wurde über das Mitgliederverzeichnis der DCCV versendet. Zudem war vorgesehen, durch die DCCV Kontakt zu assoziierten Selbsthilfegruppen herzustellen und hier ebenso ein Teilnahmeangebot mittels Web-Link zu versenden (Klag et al., 2017)

Im Rahmen der DCCV-Beteiligung war zudem vorgesehen einen, in laienverständlicher Form gestalteten, Aufruf zur Umfrage im Mitgliederjournal der DCCV - dem „Bauchredner“ - in Druckversion zu starten (siehe Anhang und die Webseite: <https://www.dccv.de/einzelne-studienaufrufe/psychologische-aspekte-und-deren-moeglicher-einfluss-auf-die-lebensqualitaet-122014/>). Der Bauchredner erscheint viermal im Jahr zum Quartalsende mit einer Auflage von ca. 22.000 Exemplaren und ist für Mitglieder kostenlos. Die DCCV verfügt ebenso über einen Internetauftritt mit eigener Homepage und über einen Account auf der social-network Plattform „Facebook“. Über beide Wege wurden ebenso Aufrufe zur Teilnahme an der Umfrage geschaltet, mit jeweils entsprechendem Web-Link.

An dieser Stelle ist es erwähnenswert, dass die Umfrage anonym erfolgte. Durch die Umfrage-Plattform [www.surveymonkey.de](http://www.surveymonkey.de) kann sichergestellt werden, dass eine Rückverfolgung der Umfrageteilnehmer ausgeschlossen ist (ihre IP-Adressen sind nicht nachvollziehbar). Des Weiteren werden keine Namen, Geburtsdaten oder ähnliches durch den anonymisierten Fragebogen in Erfahrung gebracht (siehe Anhang). Die Daten, die im Rahmen dieses Projektes erhoben wurden, werden daher auch in anonymisierter Form für unbefristete Zeit gespeichert.

An der Befragung teilzunehmen geschah vollständig freiwillig. Der Aufruf erfolgte lediglich schriftlich über o.g. Wege. Durch eine Nichtteilnahme an dem

Forschungsprojekt konnten den Patienten keinerlei Nachteile entstehen. Ebenso sind keine gesundheitlichen Risiken mit der Teilnahme verbunden.

Es ist lediglich möglich, dass sich die Patienten, durch eine genauere Beschäftigung mit ihrer Krankheit, vorübergehend unwohl gefühlt haben, da ihre Sorgen und Ängste durch die Studienteilnahme gegebenenfalls aktiviert - nicht aber verursacht - wurden. Diese Gefühlsreaktionen unterscheiden sich allerdings von denen, die die Patienten im Alltag erfahren, wenn sie mit ihrer Krankheit konfrontiert werden nicht.

Folgende Datenverarbeitungsprogramme wurden für diese Arbeit verwendet: Microsoft Windows 2010; Microsoft Word 2010, sowie Microsoft PowerPoint 2010.

### **3.1. Deutsche Morbus Crohn / Colitis Ulcerosa Vereinigung e.V. (DCCV)**

1982 wurde die Deutsche Morbus Crohn / Colitis Ulcerosa Vereinigung (DCCV) von selbst betroffenen gegründet. Mit über 420.000 Mitgliedern ist sie eine der größten Patientenvereinigungen Deutschlands, in der sich die Betroffenen treffen können, krankheitsbedingte Einschränkungen mitteilen und zusammen erarbeiten können. Die Mitgliedschaft in einer Selbsthilfegruppe kann eine große Hilfe für chronisch erkrankte Patienten sein. Auch die Angehörigen können daran teilnehmen und wichtige Informationen über Ärzte, Pflegepersonal und Krankenhäuser bekommen. Auch andere Fragen bspw. über Krankenkassen, Sozial- und Versorgungsämter und Rentenversicherung werden gerne beantwortet. Die persönliche Beratung sowie Ernährungsberatung und Fortbildungsveranstaltungen zeigen sich ebenfalls als wichtige Unterstützung für die Patienten. Es gibt viele Arbeitskreise, die sich mit einem besonderen Thema befassen: z.B. für betroffene Kinder und junge Erwachsene, Studierende, Patienten mit Pouch oder PSC und für Senioren. Auch Forschung und Wissenschaft werden über Forschungsstipendien durch die DCCV unterstützt.

## **3.2. Zahl des Patienten Kollektivs**

Es sollten möglichst alle Mitglieder der DCCV durch den Studienaufruf kontaktiert werden. Eine Antwortzahl von ca. 1000 - 2000 vollständig beantworteten Fragebögen, mindestens jedoch 500, war Ziel des Projektes.

## **3.3. Einschlusskriterien**

Patienten (weiblich / männlich) mit einer chronisch entzündlichen Darm-erkrankung (CU, MC). Eine Altersbeschränkung bestand nicht. Teilnehmen konnte jeder Patient, der über einen Internetzugang verfügt. Es wurde kein Ausschluss hinsichtlich zusätzlicher Nebenerkrankungen vorgenommen.

## **3.4. Projektdauer:**

Die online Datenerhebung wurde im Dezember 2014 begonnen und im Januar 2016 beendet (Klag et al., 2017). Es erfolgten insgesamt 2 Studienaufrufe in einem Abstand von 4 Monaten, über die oben beschriebenen Wege.

## **3.5. Ethik Antrag:**

Für die Durchführung des vorliegenden Projekts liegt ein positives Votum vom 12.11.2014 der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen vor, welches, am Ende dieser Arbeit in Form eines Ethik-Antrages mit Datum vom 23.09.2014 eingesehen werden kann (Klag et al., 2017), (siehe Anhang).

## **3.6. Fragenbogen:**

### **3.6.1. Die ersten 15 Fragen**

Die ersten 15 Fragen wurden selbst von Dr. med. T. Klag und Prof. Dr. med. J. Wehkamp formuliert (siehe Anhang, Abschnitt 1 des Fragebogens). Diese

haben hauptsächlich die Absicht die Dauer und Schwere der CED des Studienteilnehmers zu erfassen, sowie einige Aspekte des sozialen Umfeldes der Befragten aufzunehmen (Klag et al., 2017). An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass die Ergebnisse des zweiten Abschnittes (die Fragen 16 bis 29) des Umfragebogens nicht für die Dissertation verwendet wurden. Auch wurden diejenigen Fragebögen nicht ausgewertet auf denen die Patienten unter Frage 6 die Antwort „Colitis Indeterminata“ ausgewählt haben.

Die Entwicklung von effizienten Methoden ist essenziell, um Patienten zu erkennen, die Hilfe in der Bewältigung ihre Krankheit brauchen, und um die entsprechende Unterstützung zu gewährleisten. Die in der psychologischen Forschung ausgearbeiteten Umfragebögen können hierbei hilfreich sein. Für das vorliegende Projekt wurden daher, zusätzlich zu den allgemeinen Fragen, drei in deutscher Sprache etablierte Fragebögen ausgewählt, die, im Hinblick auf die oben genannten Zusammenhänge, hilfreich sein können. Diese Fragebögen sollen nachfolgend kurz, im Hinblick auf die Relevanz für die vorliegende Untersuchung, erläutert werden.

### **3.6.2. Assessment for demand of additional psychological treatment (ADAPT)**

Der ADAPT-Score wurde zur Beurteilung des Bedürfnisses nach psychologischer Unterstützung bei chronisch Erkrankten von Miehsler *et al.* entwickelt. Dieses Erhebungsinstrument dient einer standardisierten Erfassung des Bedarfes an psychischer Betreuung. Es handelt sich um einen Fragebogen mit 12 Punkten (siehe Anhang, Abschnitt 3 des Fragebogens).

Die Beantwortung erfolgt über eine Analogskala von 0 „nein, überhaupt nicht“ bis 100 „ja, absolut“. Das Resultat entsteht, in dem man den Mittelwert der Punkte der 12 Items errechnet, wobei die Fragen 1 und 7 invertiert werden. Die niedrigste Punktzahl, die man erreichen kann ist 0, das Maximum ist 100, je höher das Resultat, desto größer der Bedarf (Miehsler et al., 2008a). Der Cut off (die Punktzahl ab dem, die Notwendigkeit für eine psychologische Intervention

relevant wird) wurde  $\geq 65$  festgelegt. Dieser Cut Off wird auch für die vorliegende Studie verwendet (Klag et al. 2017).

In erster Linie wurde der ADAPT Score zur Deckung des Bedarfs an verschiedenen Arten von psychologischen Interventionen entwickelt und deshalb ist er in drei Untergruppen geteilt:

**DOC** („demand of diseaseoriented counseling“), Frage 1 bis 3: „Nachfrage nach krankheitsorientierter Beratung“. Damit sind umfassende Gespräche über die Krankheit gemeint, die von einem auf CED spezialisierten Arzt durchgeführt werden. Diese Fragen beziehen sich auf CED Patienten mit einem niedrigen, subjektiv empfundenen Informationsniveau über die Krankheit und die Krankheitsbewältigungsstrategien (Miehsler et al., 2004, Miehsler et al., 2008a, Miehsler et al., 2008b).

**IPC** („integrated psychosomatic care“), Fragen 4 bis 7: „Bedarf nach zusätzlicher psychosomatischer Unterstützung“. Die psychosomatische Therapie ist die medizinische Wissenschaft von biologischen-, psychologischen- und sozialen Subsystemen, die zur Wahrnehmung der Krankheit des Patienten führen. Hiermit ist eine fokussierte Therapie von kompetenten Ärzten mit einer Zusatzqualifikation in psychosomatischer Medizin haben, gemeint (Miehsler et al., 2004, Miehsler et al., 2008a, Miehsler et al., 2008b).

**PT** („Psychotherapie“), Frage 8 bis 12: „Psychotherapie-Nachfrage“. Sie wird als umfassende und geplante Behandlung der emotionalen Leiden und / oder Verhaltensstörungen definiert. Das Ziel ist die Symptome zu lindern, gestörtes Verhalten zu korrigieren, um einen besseren Gesundheitszustand zu erreichen. Die Psychotherapie wird in der Regel in einer psychotherapeutischen Praxis im Rahmen der ambulanten Betreuung durchgeführt (Miehsler et al., 2004, Miehsler et al., 2008a, Miehsler et al., 2008b).

Ebenso wurde, nach der ADAPT Entwicklung seine Konstruktvalidität, seine Zuverlässigkeit sowie seine interne Konsistenz auch anhand der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) bewertet. Der Fragebogen wurde im Jahr 2004 in deutscher Sprache entwickelt und validiert (Miehsler et al., 2004).

### 3.6.3. Progredienzangst Fragebogen Kurzform (PA-F-KF)

Ängste und Angststörungen können sehr belastende psychische Symptome bei chronisch kranken Patienten sein. Gerade CED sind häufig mit einem unvorhersehbaren Krankheitsverlauf mit Zukunftsängsten assoziiert.

Unter Progredienzangst ist eine reaktive Angst zu verstehen, welche aus der persönlichen Konfrontation mit einer schweren, eventuell zu einer Behinderung führenden bis hin zu potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung heraus entsteht (Herschbach et al., 2001). Deshalb ist die Progredienzangst als ein eigenständiges Phänomen definiert, das von Angststörungen abgegrenzt werden soll, die durch übermäßige Angstreaktionen bei der Konfrontation mit einer realen Gefahr gekennzeichnet sind. In diesem Sinne hilft das Konzept der Progredienzangst, die Diagnostik von psychischen Belastungen bei körperlich Kranken zu verstehen und damit eine Verbesserung der psychosozialen Versorgung zu erreichen. Nach der Entwicklung des Progredienzangst-Fragebogens PA-F (Langform mit 43 Items) folgte die Kurzform des Progredienzangst-Fragebogens, der PA-F-KF, welche aus 12 Fragen besteht (siehe Anhang, Abschnitt 4 des Fragebogens) (Klag et al.2017). Die Korrelation zwischen der Kurzform und der Langform des Fragebogens erwies sich als sehr hoch ( $r = 0,92$ ). Inhaltlich werden vier der fünf Kategorien (Affektive Reaktionen, Partnerschaft / Familie, Beruf und Autonomieverlust) der Langform abgebildet. Jede Antwort erhält einen Punktwert von mindestens 1 bis maximal 5 Punkten. Durch Addition der Werte errechnet sich die Gesamtpunktzahl. Je höher die Punktzahl, desto höher ist die Progredienzangst. Die erreichbare Punktspanne liegt zwischen 12 und 60 Punkten. Der Cut-Off Wert für stark belastete Progredienzangst-Krebspatienten ist  $> 36$  nach Engst-Hastreiter et. al. (Engst-Hastreiter et al., 2003). Dieser Cut Off wird auch für die hier vorliegende Studie verwendet (Klag et al., 2017). Durch die Rekrutierung eines Kollektivs von 1083 Brustkrebspatientinnen über das Hamburgische Krebsregister erfolgte die Validierung des 12-Fragen-Kurzform-Progredienzangst-Fragebogens (PA-F-KF). Dieser wurde von Mehnert A, Herschbach P, Berg P *et al.* in „Z Psychosom Med Psychother“ (2006) publiziert. Dabei konnten eine hohe interne Konsistenz

(Cronbach's  $\alpha = 0,87$ ) sowie Konstruktvalidität (Korrelationskoeffizienten zwischen 0,49 und 0,62) mit der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) aufgezeigt werden. Außerdem bestehen mittlere Korrelationen mit der PCL-C (Posttraumatic Stress Disorder-Checklist) und der SF-8 (Short Form-8 Health Survey) (Mehnert et al., 2006).

Somit hat sich die Kurzform des Progridienzangstfragebogens als valides Messinstrument erwiesen, das für die Nutzung in der Forschung und klinischen Versorgung empfohlen werden kann.

#### **3.6.4. Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ)**

In der Gastroenterologie, so wie in den meisten medizinischen Fächern, ist die Lebensqualität der Patienten ein sehr wichtiges Kriterium und Ziel der Behandlung von chronischen Krankheiten. Sie kann positiv die Compliance und Therapieadhärenz beeinflussen (Testa & Simonson, 1996). Die Krankheitsaktivität und sekundäre psychische Störungen können die Lebensqualität der CED Patienten sehr beeinträchtigen (Graff et al., 2009; Janke et al., 2005).

Die WHO hat das mehrdimensionale Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health related quality of life HRQOL) kodiert, das aus physischem- und psychischem Befinden, Alltagsfunktionsfähigkeit und sozialer Einbindung besteht (Rose et al., 2000).

Verschiedene Fragebögen wurden mit der Zeit entwickelt, um ein valides Instrument in der Hand zu haben, das die Lebensqualität der CED Patienten messen kann. Zu nennen sind die „Rating Form of inflammatory Bowel Disease Patient Concerns“ (RFIPC) und das „Lübeck Interview für psychosoziales Screening“ (LIPS) (Drossman et al., 1991; Kunzendorf et al., 2007).

Im Jahr 1996 wurde von Irvine und Mitarbeitern ein Bogen mit 10 Fragen (SIBDQ - Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) veröffentlicht, der Stabilitätskriterien und weitere Ökonomisierung der Erfassung der Lebensqualität bei CED Patienten verspricht (Irvine et al., 1996b).

Die Validierung der deutschsprachigen Version des SIBDQ wurde von Rose et

*al.* in der Zeitschrift für Gastroenterologie 2000 veröffentlicht. Sie ist in der Lage, klinisch relevante Unterschiede bezüglich der Lebensqualität von CED Patienten gruppenstatistisch abzubilden (Rose et al., 2000).

Der Fragebogen umfasst 10 Fragen und beinhaltet 4 Kategorien: Darm-symptome, systemische Beschwerden, Stimmungslage und Alltagsaktivitäten. Zu jeder Frage gibt es 7 Antwortmöglichkeiten: immer – meistens – häufig – wiederholt – manchmal – selten – nie. Jede Antwort erhält einen Punktwert von mindestens 1 bis maximal 7 Punkten. Die Auswertung des SIBDQ erfolgt durch Addieren der Punkte zu einem Gesamtwert. Je niedriger die Punktzahl, desto eingeschränkter die Lebensqualität. Der durchschnittliche SIBDQ-Wert Gesunder wurde mit 60 Punkten von Rose *et al.* angegeben (Rose et al., 2000). Deshalb wird in dieser Arbeit der Cut off  $\geq 60$  festgelegt. Die erreichbare Punktspanne liegt zwischen 10 und 70 Punkten.

Der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ) gilt heute als Goldstandard zur Erfassung der Lebensqualität (LQ) von Patienten mit CED (Jowett, Seal, Barton, & Welfare, 2001).

Die deutsche Version des SIBDQ ist im Anhang zu finden (siehe Anhang, Abschnitt 5 des Fragebogens).

## 4. Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestehen aus den folgenden Teilen:

- Zuerst werden die Patienteneigenschaften tabellarisch beschrieben, danach folgen die Voranalysen, um die signifikanten Korrelationen zwischen den relevantesten Variablen für die Regressionsanalysen zu identifizieren.
- Als nächster Schritt werden in einer 2 x 2 Matrix die soziografischen- und klinischen Merkmale der Patienten dargestellt, die durch Psychotherapie-Nachfrage (ja, nein) und vorherige PT-Erfahrung (ja, nein) charakterisiert sind.
- Zum Schluss werden die Korrelation zwischen den drei Scores und drei Regressionsanalysen (Jeweils für CED, CU und MC) erfasst.

### 4.1. Eigenschaften des Patientenkollektivs

Die Patientendaten wurden innerhalb von 14 Monaten (von Dezember 2014 bis einschließlich Januar 2016) mittels eines Online-Fragebogens gesammelt. Befragt wurden 631 Patienten (74,6% Frauen und 25,4% Männer zzgl. 6 Personen ohne Angabe des Geschlechts) mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (393 MC und 235 CU zzgl. 3 ohne Angabe der Diagnose) im Alter zwischen 11 und 70 Jahren (Mittelwert:  $36,9 \pm 4$  Jahre).

Die Patienten litten im Durchschnitt seit  $13,2 \pm 10,2$  Jahren an ihrer Erkrankung. In 6,1% der Patienten lag die Dauer der Erkrankung zwischen 6 Monaten und 2 Jahren. 44% der Patienten waren 2 bis 10 Jahre- und 50% der Teilnehmer mehr als 10 Jahre krank (Klag et al. 2017).

339 Patienten waren Mitglied in der deutschen Colitis- und Crohn Vereinigung (DCCV), 308 hatten schon Psychotherapie-Erfahrungen.

Die folgende Übersichtstabelle fasst alle Untergruppen zusammen.

**Tabelle 1:** Übersichtstabelle mit allen Untergruppen des Patientenkollektivs

	CED		MC		CU	
	n	(%)	n	(%)	n	%
<b>Patienten</b>	<b>631</b>	<b>(100)</b>	<b>393</b>	<b>(62,3)</b>	<b>235</b>	<b>(37,2)</b>
<b>Geschlecht</b>						
Männer	159	(25,4)	80	(20,6)	77	(33,0)
Frauen	466	(74,6)	309	(79,4)	156	(67,0)
Gesamtsumme	625		389		233	
<b>Familienstand</b>						
Alleinstehend	185	(29,4)	116	(29,7)	68	(28,9)
In einer Beziehung	213	(33,9)	132	(33,8)	80	(34,1)
Verheiratet	231	(36,7)	143	(36,6)	87	(37,0)
Gesamtsumme	629		391		235	
<b>Alter</b>						
≤30 Jahre	231	(37,3)	139	(35,7)	92	(40,4)
>30 Jahre	389	(62,7)	250	(64,3)	136	(59,6)
Gesamtsumme	620		389		228	
<b>Krankheitsdauer</b>						
≤2 Jahr	37	(6,1)	25	(6,6)	11	(4,9)
2-10 Jahren	271	(44,7)	151	(40,2)	119	(52,4)
>10 Jahren	298	(49,2)	200	(53,2)	97	(42,7)
Gesamtsumme	606		376		227	

	CED		MC		CU	
	n	(%)	n	(%)	n	%
<b>Eingenommene Medikamente</b>						
0	45	(7,1)	34	(8,7)	10	(4,3)
1-3	482	(76,4)	293	(74,6)	189	(80,4)
≥4	104	(16,5)	66	(16,8)	36	(15,3)
Gesamtsumme	631		393		235	
<b>Abgesetzte Medikamente</b>						
0	111	(17,6)	57	(14,5)	54	(23)
1-2	292	(46,3)	174	(44,3)	115	(48,9)
≥3	228	(36,1)	162	(41,2)	66	(28,1)
Gesamtsumme	631		393		235	
<b>Medikamenten- einnahme</b>						
Nein	20	(3,3)	15	(3,9)	5	(2,2)
Unregelmäßig	85	(13,9)	52	(13,6)	33	(14,5)
Ja	508	(82,9)	315	(82,5)	190	(83,3)
Gesamtsumme	613		382		228	
<b>Stationäre Aufenthalte der letzten 3 Jahren</b>						
0	245	(42,8)	136	(38,9)	108	(49,3)
1-3	283	(49,5)	181	(51,7)	100	(45,7)
≥4	44	(7,7)	33	(9,4)	11	(5,0)
Gesamtsumme	572		350		219	

	CED		MC		CU	
	n	(%)	n	(%)	n	%
<b>Z.n. Operation</b>						
Nein	314	(54,6)	166	(42,2)	202	(86,0)
Ja	261	(45,4)	227	(57,8)	33	(14,0)
Gesamtsumme	575		393		235	
<b>Psychotherapie Erfahrung</b>						
Nein	309	(50,1)	189	(49,3)	119	(51,5)
Ja	308	(49,9)	194	(50,7)	112	(48,5)
Gesamtsumme	617		383		231	
<b>EIM aktuell</b>						
Nein	320	(51,8)	171	(44,5)	148	(64,1)
Ja	298	(48,2)	213	(55,5)	83	(35,9)
Gesamtsumme	618		384		231	
<b>Rauchen</b>						
Nein	481	(77,0)	272	(70,1)	207	(88,5)
Ja	144	(23,0)	116	(29,9)	27	(11,5)
Gesamtsumme	625		388		234	
<b>Künstlicher Darmausgang</b>						
Nein	530	(86,2)	320	(83,6)	208	(90,8)
Vorübergehend (Z.n.)	33	(5,4)	19	(5,0)	14	(6,1)
Aktuell	52	(8,5)	44	(11,5)	7	(3,1)
Gesamtsumme	615		383		229	

	CED		MC		CU	
	n	(%)	n	(%)	n	%
<b>DCCV Mitgliedschaft</b>						
Nein	224	(39,8)	146	(41,6)	77	(36,8)
Ja	339	(60,2)	205	(58,4)	132	(63,2)
Gesamtsumme	563		351		209	
<b>Lebensqualität (SIBDQ)</b>						
Eingeschr. LQ (<60)	540	(89,7)	337	(91,1)	200	(87,3)
Normale LQ (≥60)	62	(10,3)	33	(8,9)	29	(12,7)
Gesamtsumme	602		370		229	
<b>Progredienzangst (PA-F-KF)</b>						
Keine PA (<36)	240	(39,8)	130	(35,1)	110	(47,8)
PA (≥36)	363	(60,2)	240	(64,9)	120	(52,2)
Gesamtsumme	603		370		230	
<b>Psychotherapie Nachfrage (ADAPT)</b>						
Keine Nachfrage (<65)	307	(53,1)	197	(55,3)	109	(49,8)
Nachfrage (≥65)	271	(46,9)	159	(44,7)	110	(50,2)
Gesamtsumme	578		356		219	

Die fehlenden Werte wurden nicht in der Tabelle aufgezeigt und die Daten beziehen sich stets auf die jeweilige CED.

Abkürzungen: CED (Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen), MC (Morbus Crohn), CU (Colitis Ulcerosa), n (Anzahl der Patienten), LQ (Lebensqualität), PA (Progredienzangst), SIBDQ (Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), PA-F-KF (Progredienzangst Fragenbogen Kurzform), ADAPT (Assessment for demand of additional psychological treatment).

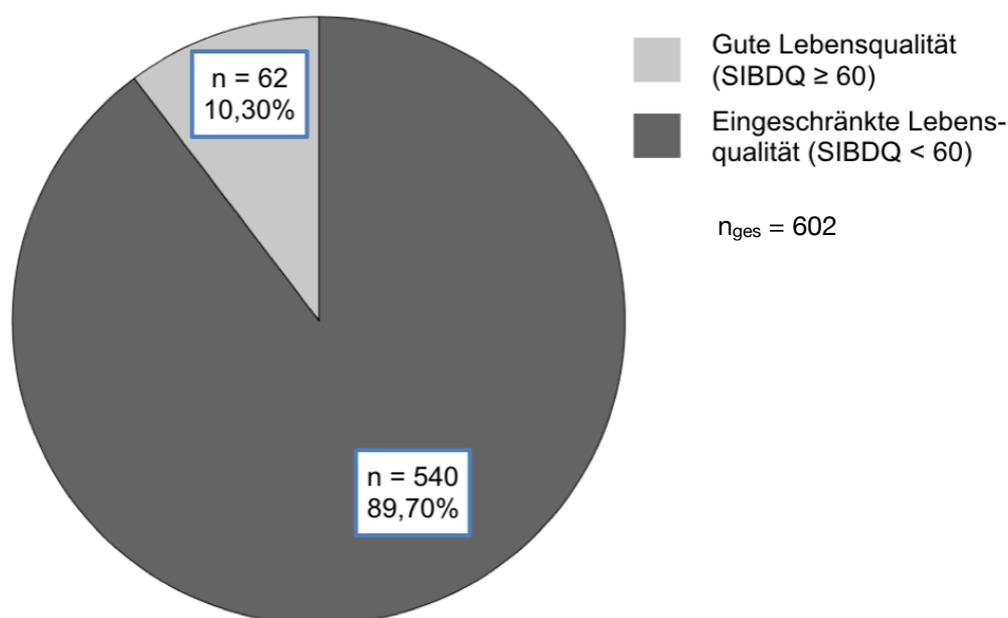
## 4.2. Vorkanalysen zur Auswahl von Parametern für die Regressionsanalysen

Alle Statistiken wurden mit SPSS Version 22 durchgeführt. Es wurde anfangs nach signifikanten Korrelationen zwischen jeweils den drei ausgewählten Scores (SIBDQ, PA-F-KF und ADAPT) und den übrigen klinischen-, sozialen-, in Tabelle 1 beschriebenen, Faktoren gesucht. Die statistische Auswertung erfolgte entweder mittels t-Test oder mit der Varianzanalyse (ANOVA).

Der erste Schwerpunkt des Interesses unserer Analyse war die Lebensqualität der CED Patienten. Abbildung 18 beschreibt die hohe Anzahl der Patienten mit eingeschränkter Lebensqualität ( $n = 540$ ; 89,7%) im Gegensatz zu der niedrigen Anzahl an Patienten mit normaler Lebensqualität ( $n = 62$ ; 10,3%), gemessen am SIBDQ-Score.

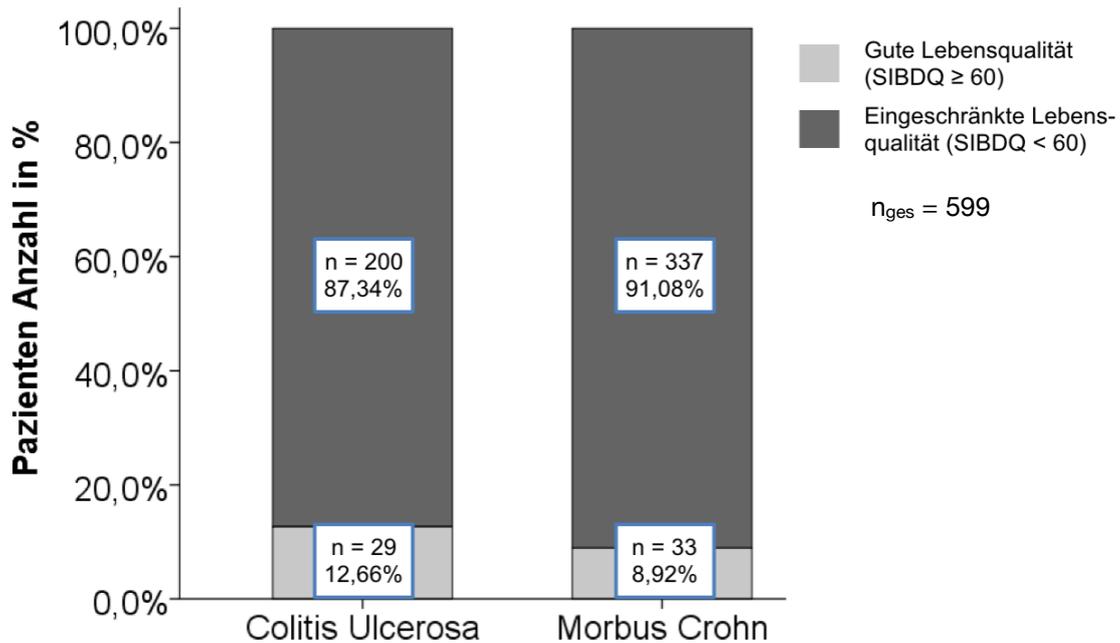
### 4.2.1. Lebensqualität (SIBDQ Score)

#### CED Patienten (Gesamtteilnehmer)



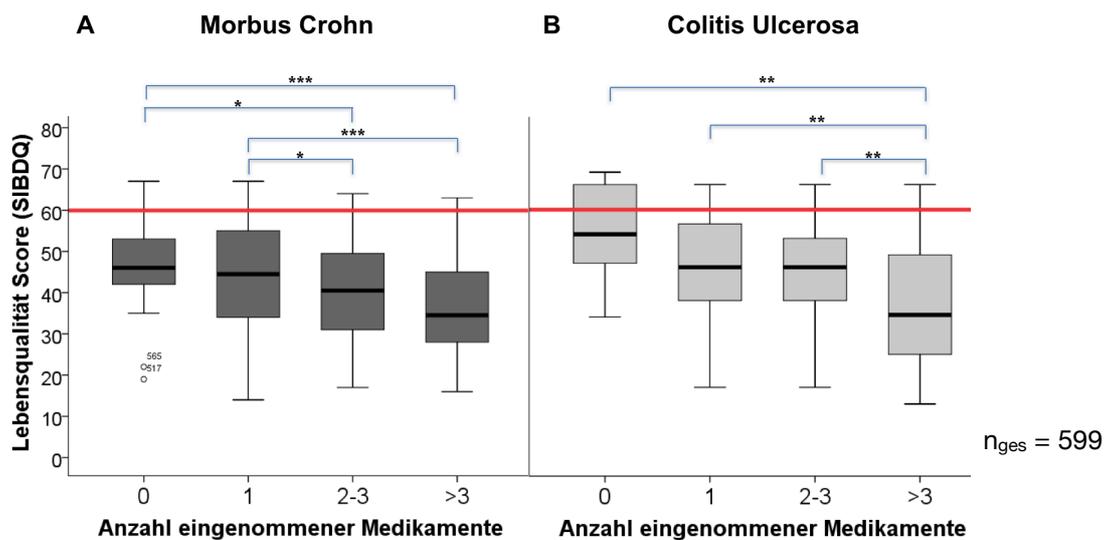
*Abbildung 18: Lebensqualität (SIBDQ Score) der CED Patienten (Gesamt-Teilnehmer).*

Im Zuge der ersten Ergebnisse stellte sich die Frage bezüglich eines eventuellen Unterschieds zwischen der Lebensqualität der CU- und der MC Patienten. Abbildung 19 zeigt eine leichte Disparität zwischen den zwei Gruppen (n = 337 bzw. 91,1% der MC- und n = 200 bzw. 87,3% der CU Patienten hatten eine eingeschränkte Lebensqualität).



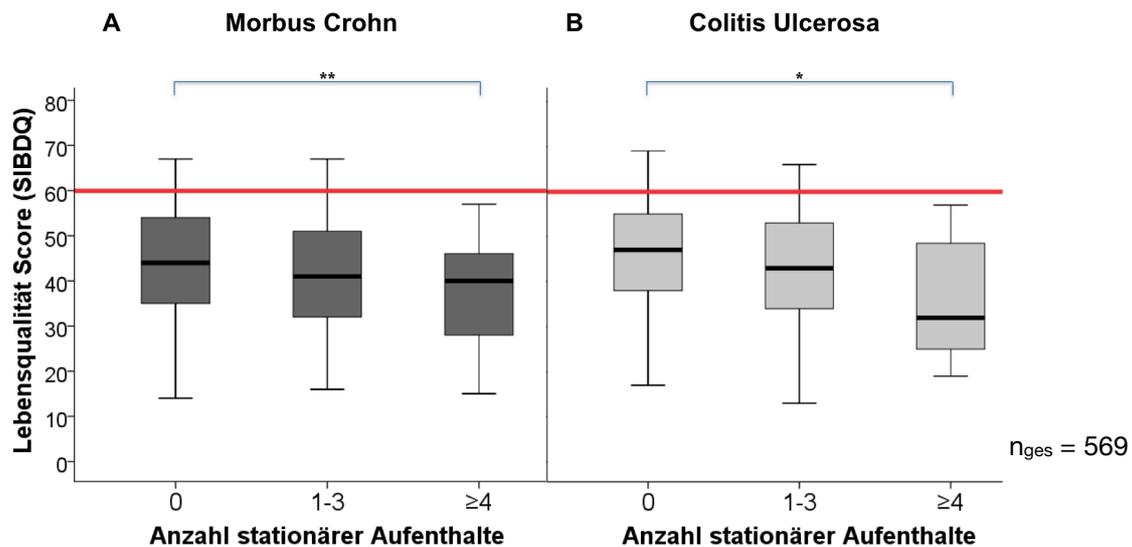
*Abbildung 19: Lebensqualität; CU vs MC.*

Die Lebensqualität ist bei MC und CU Patienten weitgehend identisch. Infolgedessen wurde in der Abbildung 20 durch Box Plots dargestellt, inwiefern die medikamentöse Therapie die Lebensqualität der MC- und der CU Patienten beeinflusst. 4 Untergruppen wurden gebildet: Patienten die 0, 1, 2 bis 3 oder mehr als 3 verschiedene Medikamente derzeit hinsichtlich der CED einnehmen. Je höher die Anzahl der Medikamente, desto eingeschränkter die Lebensqualität.



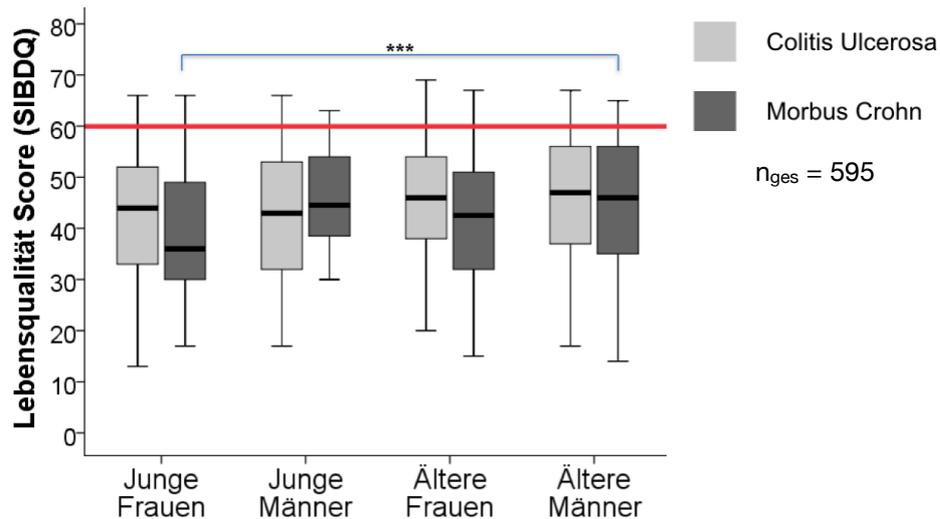
**Abbildung 20:** Assoziation zwischen Lebensqualität und der Anzahl von eingenommenen Medikamenten in MC Patienten (A) und in CU Patienten (B). Die Anzahl der eingenommenen Medikamenten hat keinen positiven Einfluss auf die LQ, MC: n = 370, CU: n = 229. Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des Lebensqualität Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist 60 ( $\geq 60$  normale LQ und  $< 60$  eingeschränkte LQ). Statistische Auswertung erfolgte mit der Varianzanalyse ANOVA plus Post-Hoc Test: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Auf der Basis der vorherigen Analyse wurde nach einem Zusammenhang zwischen der LQ der CED Patienten und der Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte in den vergangenen 3 Jahren aufgrund der CED gesucht. Die Patienten wurden in 3 Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe wurde noch nie wegen der CED stationär aufgenommen, die zweite Gruppe war 1 bis 3 Mal im Krankenhaus gelegen und die dritte Gruppe hatte mehr als 3 Krankenhausaufenthalte wegen der Grunderkrankung hinter sich. Die Ergebnisse in Abbildung 21 weisen sowohl bei den MC- als auch bei den CU Patienten eine negative Korrelation zwischen der ansteigenden Zahl an stationären Aufenthalten und der Lebensqualitätsverbesserung auf.



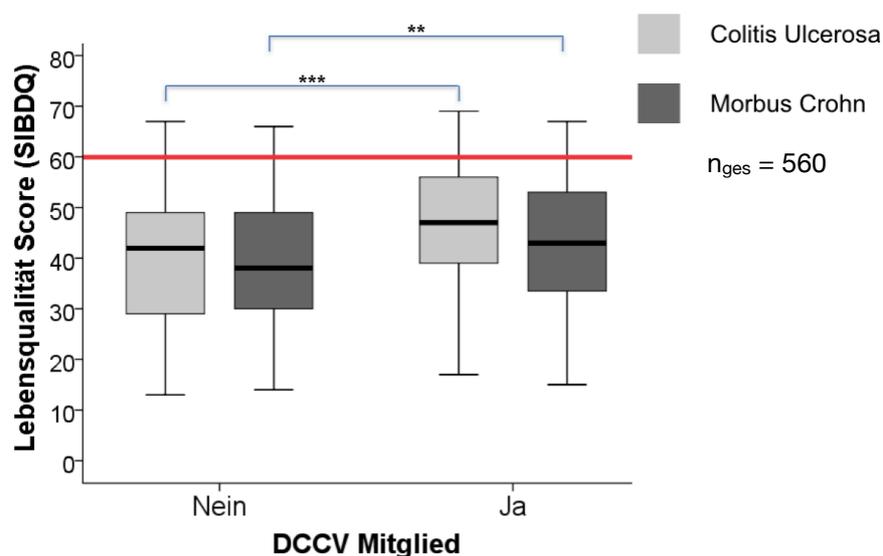
**Abbildung 21:** Korrelation zwischen Lebensqualität und der Anzahl von stationären Krankenhaus Aufenthalten in MC Patienten (A, n = 350) und in CU Patienten (B, n = 219). Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des Lebensqualität Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist 60 ( $\geq 60$  normale LQ und  $< 60$  eingeschränkte LQ). Statistische Auswertung erfolgte mit der Varianzanalyse ANOVA plus Post-Hoc Test: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Andere Aspekte, die mit der Lebensqualität der CED Patienten korrelierten, sind Geschlecht und Alter, was in Abbildung 22 dargestellt ist. Nach der Unterteilung in junge ( $< 30$  Jahre alt) und ältere ( $\geq 30$  Jahre alt) Männer und Frauen konnte festgestellt werden, dass ältere Patienten tendenziell eine bessere Lebensqualität als jüngere hatten und dass junge Frauen, die am MC erkrankt waren, eine signifikant schlechtere Lebensqualität als ältere Männer mit MC und tendenziell als alle anderen Gruppen hatten.



**Abbildung 22:** Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Lebensqualität. Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des Lebensqualität Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist 60 ( $\geq 60$  normale LQ und  $< 60$  eingeschränkte LQ). Statistische Auswertung erfolgte mit der Varianzanalyse ANOVA plus Post-Hoc Test: \*\*\*  $p < 0,001$ .

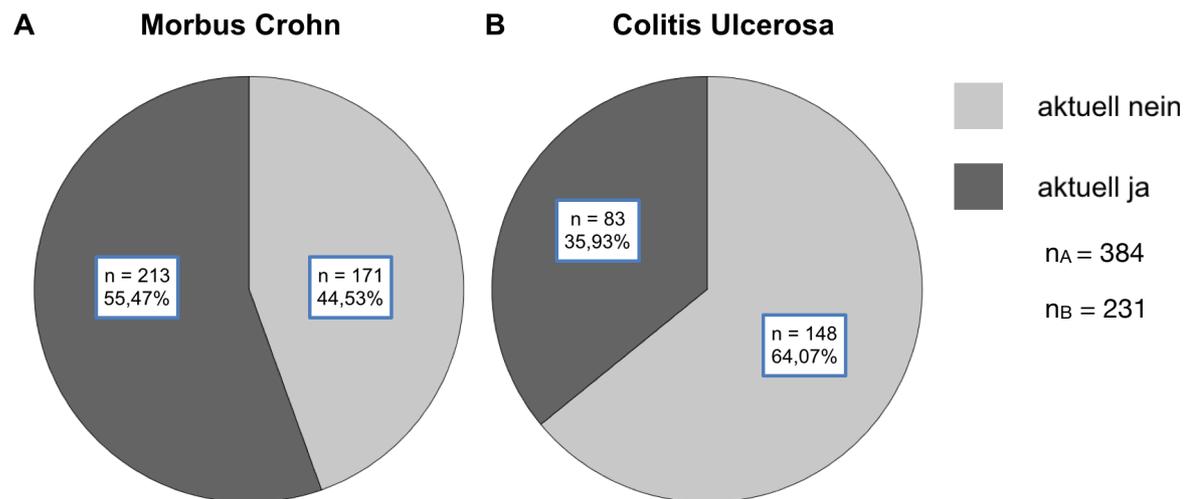
Danach wurden die Befunde erfasst, die signifikant auf eine bessere Lebensqualität bei den DCCV (Deutsche Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa Vereinigung) Mitgliedern hindeuteten, sowohl bei MC ( $n = 351$ ), als auch bei CU ( $n = 209$ ), siehe Abbildung 23.



**Abbildung 23:** Einfluss der Mitgliedschaft in der DCCV auf die Lebensqualität. Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des Lebensqualität Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist 60 ( $\geq 60$  normale LQ und  $< 60$  eingeschränkte LQ). Statistische Auswertung mit t-Test: \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

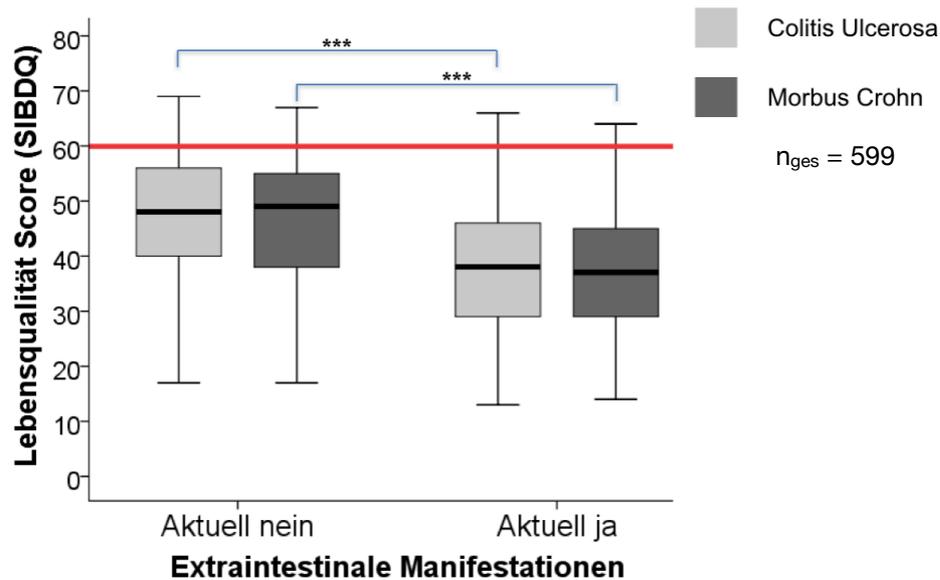
Ein ansehnlicher Teil der CED Patienten war von EIM betroffen (MC: n = 213; 55,5% und CU: n = 83; 35,9%), (MC > CU). In unserer Analyse (dargestellt in Abbildung 24) wurden die Krankheitserscheinungen außerhalb des Darmes berücksichtigt, die in der Zeit der Befragung bei den MC und CU Patienten erschienen.

**Extraintestinale Manifestationen**



**Abbildung 24:** Häufigkeitsverteilung von extraintestinalen Manifestationen in MC Patienten (A) und in CU Patienten (B).

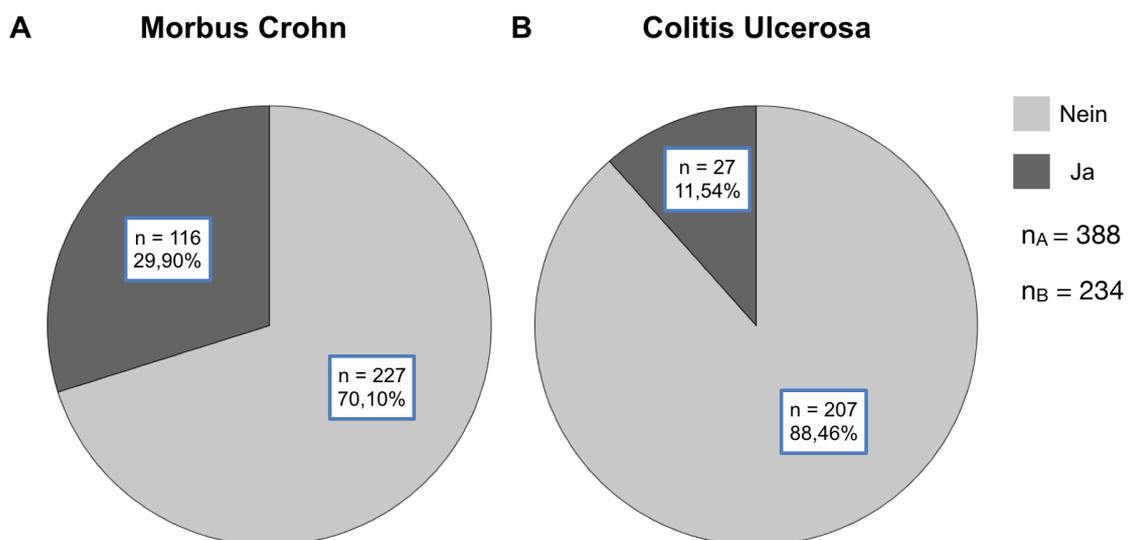
Daraufhin interessierte uns der Zusammenhang zwischen der LQ und den EIM Erscheinungen. Sowohl bei MC- als auch bei CU Patienten wird in der Abb. 25 dargestellt, dass während die Patienten unter EIM litten, ihre LQ signifikant eingeschränkt war (p – Wert < 0,001).



**Abbildung 25:** Assoziation zwischen Lebensqualität und extraintestinalen Manifestationen. Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des Lebensqualität Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist 60 ( $\geq 60$  normale LQ und  $< 60$  eingeschränkte LQ). Statistische Auswertung erfolgte mit t-Test: \*\*\*  $p < 0,001$ .

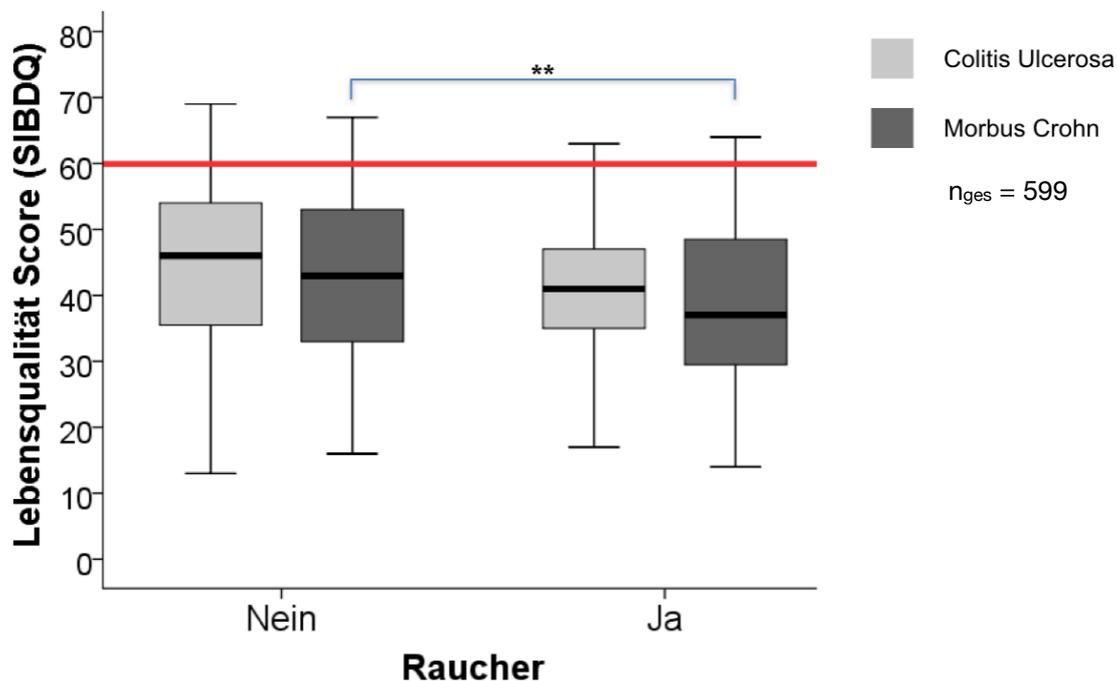
Knapp ein Viertel der CED Patienten rauchte. Nikotinabusus war bei CU Patienten ausgiebig weniger vorhanden ( $n = 27$ ; 11,55%) als bei MC Patienten ( $n = 116$ ; 29,90%) (siehe Abbildung 26).

**Raucher**



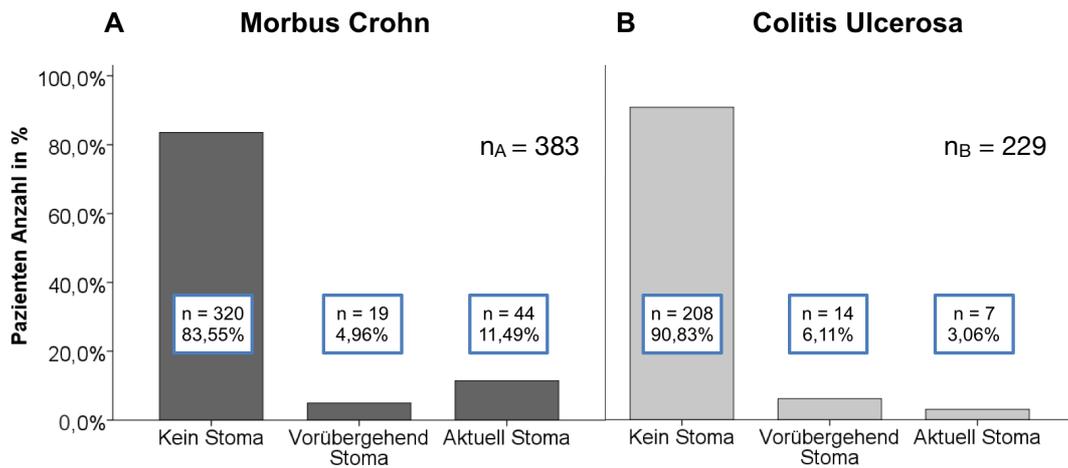
**Abbildung 26:** Anteil der rauchenden MC Patienten (A) und CU Patienten (B).

Folglich haben wir diese Daten mit der Lebensqualität unserer Patienten korreliert und die Unterschiede zwischen den 2 Gruppen (MC und CU) verglichen (Abbildung 27). Es wurde eine signifikante Einschränkung bei den MC Rauchern ( $p$ -Wert bei MC  $< 0,01$ ) und eine tendenzielle Verschlechterung der Lebensqualität bei den CU Rauchern im Gegensatz zu den Nichtraucher - Patienten gezeigt.



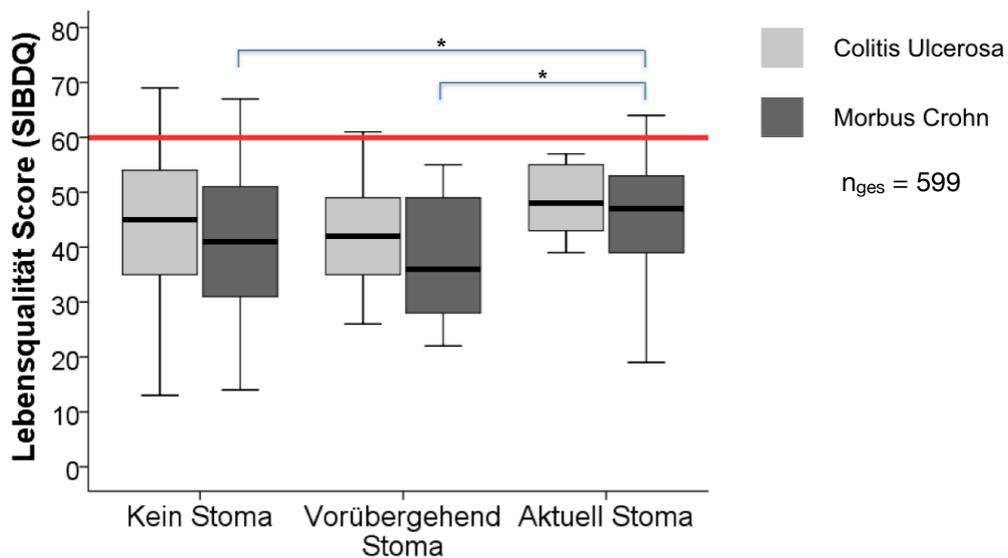
**Abbildung 27:** Assoziation zwischen Lebensqualität und Rauchen. Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des Lebensqualität Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist 60 ( $\geq 60$  normale LQ und  $< 60$  eingeschränkte LQ). Statistische Auswertung mit t-Test: \*\*  $p < 0,01$ .

Es wurde der genaue Zustand der CED Patienten bezüglich des künstlichen Darmausgangs (Stoma) hinterfragt. Die Analyse ergab, dass 66 MC Patienten (16,5%) und 21 CU Patienten (9,2%) sich einer Operation zur Anlage eines Stomas unterzogen haben. Zur Zeit unserer Befragung hatten 44 MC Patienten (11,5%) und 7 CU Patienten (3%) einen Anus preater, siehe Abbildung 28.



**Abbildung 28:** Häufigkeitsverteilung von künstlichem Darmausgang in MC Patienten (A) und in CU Patienten (B).

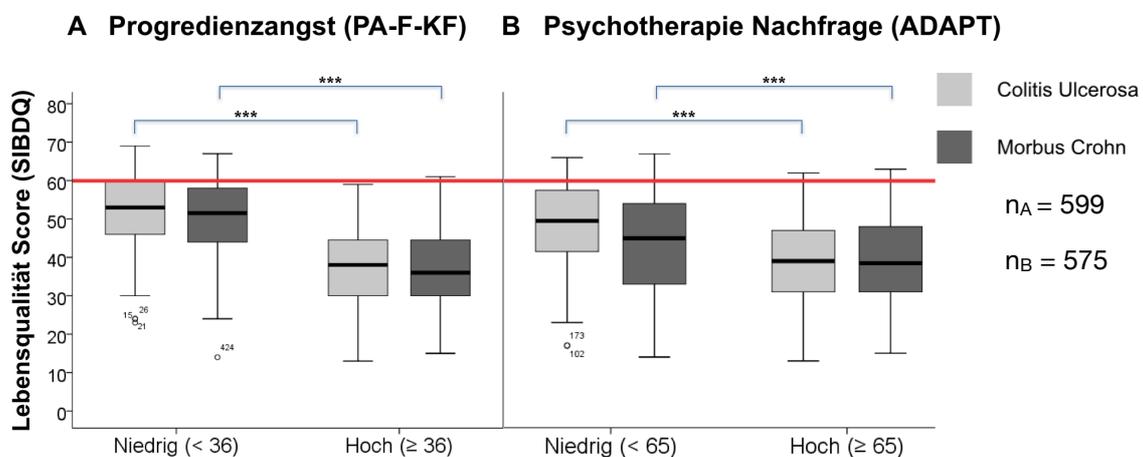
Inwiefern die o.g. Operation eine Rolle bei der Lebensqualität der CED Patienten spielt, wurde anhand der statistischen Auswertung mittels Boxplot und t-Test untersucht, die separat bei MC und CU Patienten erfolgte. Abbildung 29 zeigt, dass die Lebensqualität bei MC Patienten mit aktuellem Stoma signifikant besser war, als die von den MC Patienten, die es aktuell nicht hatten (p-Wert < 0,05). Bei CU Patienten zeigt sich keine signifikante Veränderung.



**Abbildung 29:** Korrelation zwischen Lebensqualität und einem künstlichen Darmausgang. Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des Lebensqualität Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist 60 ( $\geq 60$  normale LQ und  $< 60$  eingeschränkte LQ). Statistische Auswertung mit t-Test: \*  $p < 0,05$ .

Als wichtiger Teil in unserer Voranalyse und Grundlage der darauffolgenden Regressionsanalysen wurde die Lebensqualität in Bezug auf die Psychotherapie-Nachfrage (ADAPT-Score) und die Progredienzangst (PA-K-KF-Score) durch t-Test verglichen. Jeweils für MC und CU wurden 2 Gruppen gebildet: Patienten, die wenig Angst vor der Progression der Grunderkrankung hatten (PA-F-KF < 36), und Erkrankte, die eine hohe Progredienzangst hatten (PA-F-KF ≥ 36). Außerdem wurde unterschieden zwischen Patienten, die nach Psychotherapie fragen (ADAPT ≥ 65) und Erkrankten, die dieses Bedürfnis nicht aufzeigten (ADAPT < 65).

Bei vergleichbaren Werten für beide Gruppen (MC und CU) waren statistisch sehr signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (niedrig und hoch) nachweisbar (p-Wert < 0,001). Progredienzangst und Psychotherapie-Nachfrage korrelieren sowohl bei MC- als auch bei CU Patienten mit einer eingeschränkten Lebensqualität. Diese Ergebnisse sind in der untenstehenden Abbildung 30 (A und B) gegenübergestellt.

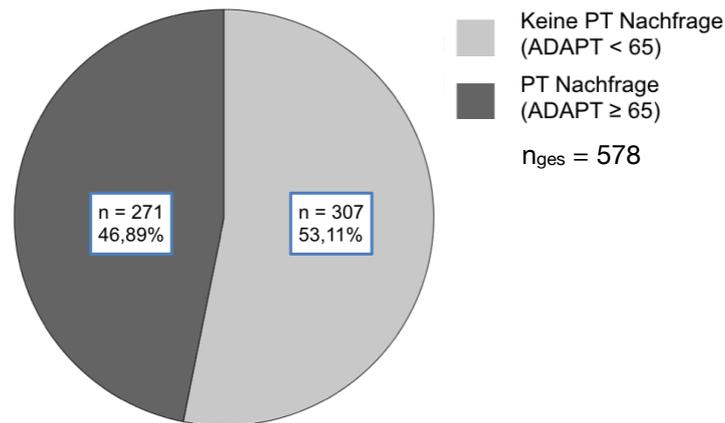


**Abbildung 30:** Assoziation zwischen Lebensqualität und Progredienzangst (A, n = 599); Assoziation zwischen Lebensqualität und Psychotherapie Nachfrage (B, n= 575). Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des Lebensqualität Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist 60 (≥ 60 normale LQ und < 60 eingeschränkte LQ). Statistische Auswertung mit t-Test: \*\*\* p < 0,001

#### 4.2.2. Psychotherapie Nachfrage (ADAPT Score)

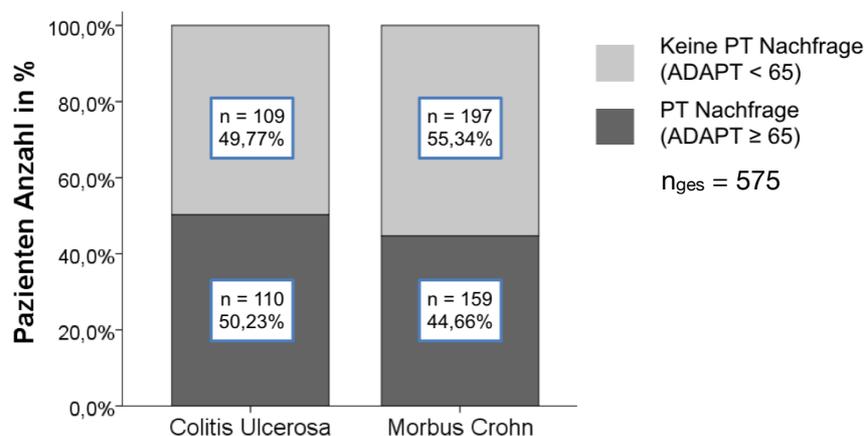
Der zweite Schwerpunkt des Interesses unserer Analyse war die Psychotherapie-Nachfrage der CED Patienten gemessen am ADAPT-Score. Abb. 31 beschreibt die hohe Anzahl der CED Patienten mit Psychotherapie-Nachfrage (n = 271; 46,9%) bzw. ohne (n = 307; 53,1%) Psychotherapie-Bedarf.

##### CED Patienten (Gesamtkollektiv)



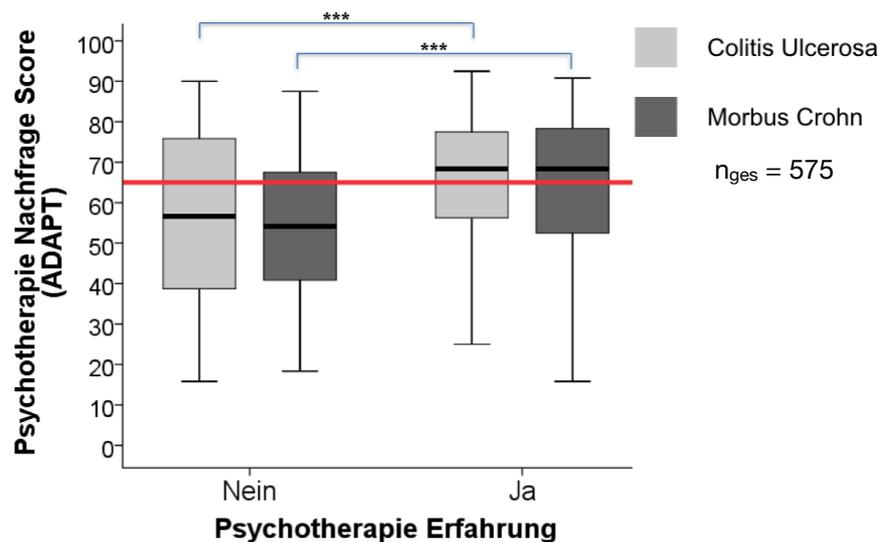
**Abbildung 31:** Psychotherapie-Nachfrage (ADAPT Score) der CED Patienten (Gesamtteilnehmer).

Auch nach Unterschieden in der Anzahl der CU- und der MC Patienten, die nach Psychotherapie fragten, wurde gesucht. Abbildung 32 zeigt, dass nahezu bei der Hälfte der Erkrankten in beiden Gruppen (n = 110 bzw. 50,2% der CU- und n = 159 bzw. 44,7% der MC Patienten) der Wunsch nach Psychotherapie bestand (CU > MC).



**Abbildung 32:** Psychotherapie Nachfrage; MC vs CU.

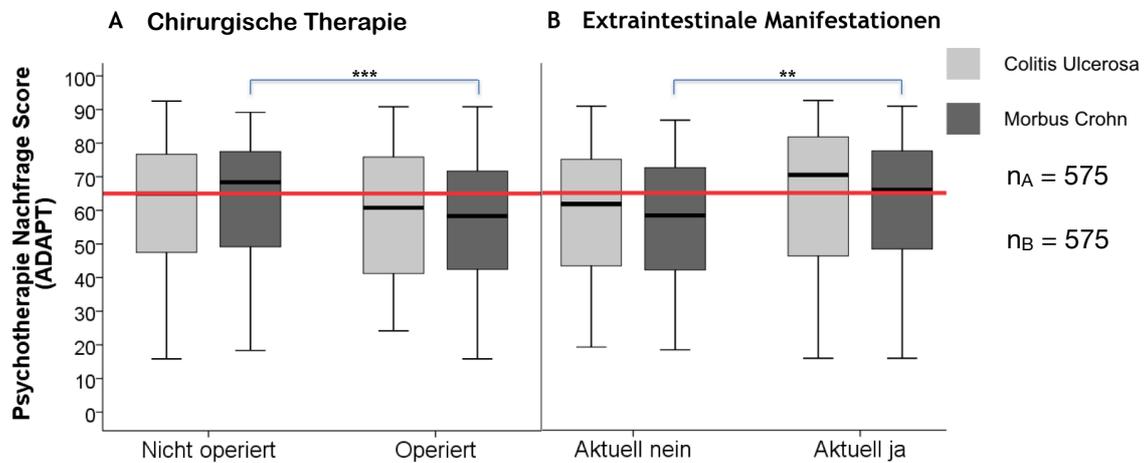
Auf Grundlage der o.g. Ergebnisse wurden 2 Gruppen gebildet; MC- bzw. CU Patienten, die keine Psychotherapie-Erfahrung hatten, und MC- bzw. CU Patienten, die diese vorwiesen. Anhand der durch einen Boxplot dargestellten statistischen Auswertung wurde die PT-Nachfrage mit der PT-Erfahrung in Korrelation gesetzt. Sowohl bei MC als auch bei CU wird in der Abbildung 33 gezeigt, dass die Patienten die eine PT-Erfahrung hatten, signifikant weiter nach Psychotherapie fragen ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ). Im Gegensatz dazu äußern Erkrankte, die keine PT-Erfahrung hatten, keinen PT-Bedarf.



**Abbildung 33:** Association zwischen Psychotherapie Nachfrage und Psychotherapie Erfahrung. CED Patienten, die in der Vergangenheit an einer Psychotherapie teilgenommen haben, wünschen sich weiterhin eine psychologische Behandlung. Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des ADAPT Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist 65 ( $\geq 65$  Psychotherapie Nachfrage und  $< 65$  keine Psychotherapie Nachfrage). Statistische Auswertung mit t-Test: \*\*\*  $p < 0,001$ .

Weitere Aspekte wie vergangene Operationen oder das Leiden unter extraintestinalen Manifestationen können die Psychotherapie-Nachfrage beeinflussen. In der untenstehenden Abbildung 34 (A und B) wird gezeigt, dass MC Patienten, die nicht operiert wurden und aktuell extraintestinale Manifestationen hatten, einen Bedarf nach Psychotherapie aufwiesen. In der Abbildung 34 A ist der  $p$ -Wert  $< 0,001$  zwischen der MC Gruppe der nicht operierten Patienten und der MC Gruppe der Operierten; in der Abbildung 34 B wurde ein  $p$ -Wert  $< 0,01$  zwischen der MC Gruppe mit EIM und der MC Gruppe

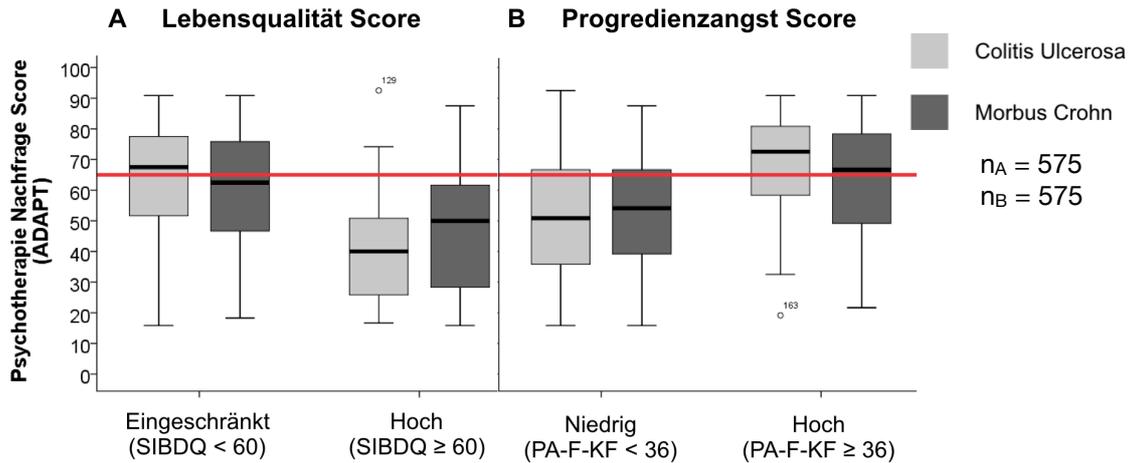
ohne EIM ermittelt. Bei CU Patienten war ebenfalls ein Trend zu einer höheren Nachfrage vor einer Operation und bei EIM zu sehen.



**Abbildung 34:** Korrelation zwischen Psychotherapie-Nachfrage und chirurgische Therapie (A); Zusammenhang zwischen Psychotherapie-Nachfrage und extraintestinalen Manifestationen (B).

Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des ADAPT Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist 65 ( $\geq 65$  Psychotherapie-Nachfrage und  $< 65$  keine Psychotherapie-Nachfrage). Statistische Auswertung mit t-Test: \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

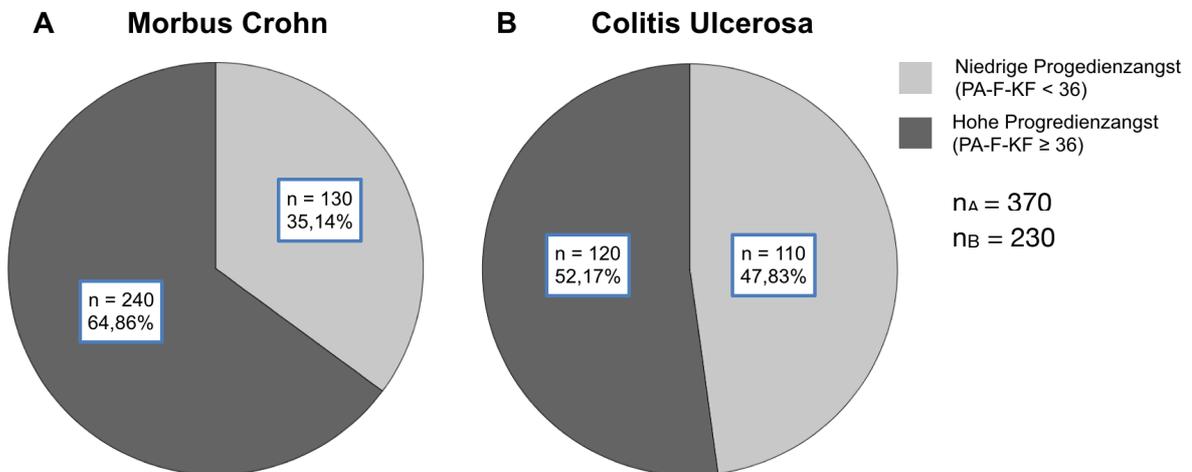
Als Gegenbeweis der Ergebnisse in den Abbildungen 30 (A und B) wurden jeweils SIBDQ – Score und PA-F-KF-Score mit dem ADAPT-Score in Zusammenhang gesetzt. Eine eingeschränkte LQ korreliert signifikant mit einer hohen Psychotherapie-Nachfrage (Abbildung 35 A) sowie mit hoher Angst der Krankheitsprogression (Abbildung 35 B) sowohl bei MC als auch bei CU Patienten (p-Wert  $< 0,001$ ).



**Abbildung 35:** Assoziation zwischen Psychotherapie-Nachfrage und Lebensqualität (A) und Assoziation zwischen Psychotherapie-Nachfrage und Progredienzangst (B). Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des ADAPT Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist 65 ( $\geq 65$  Psychotherapie-Nachfrage und  $< 65$  keine Psychotherapie-Nachfrage). Statistische Auswertung mit t-Test.; \*\*\*  $p < 0,001$ .

#### 4.2.3. Progredienzangst Fragebogen Kurzform (PA-F-KF Score)

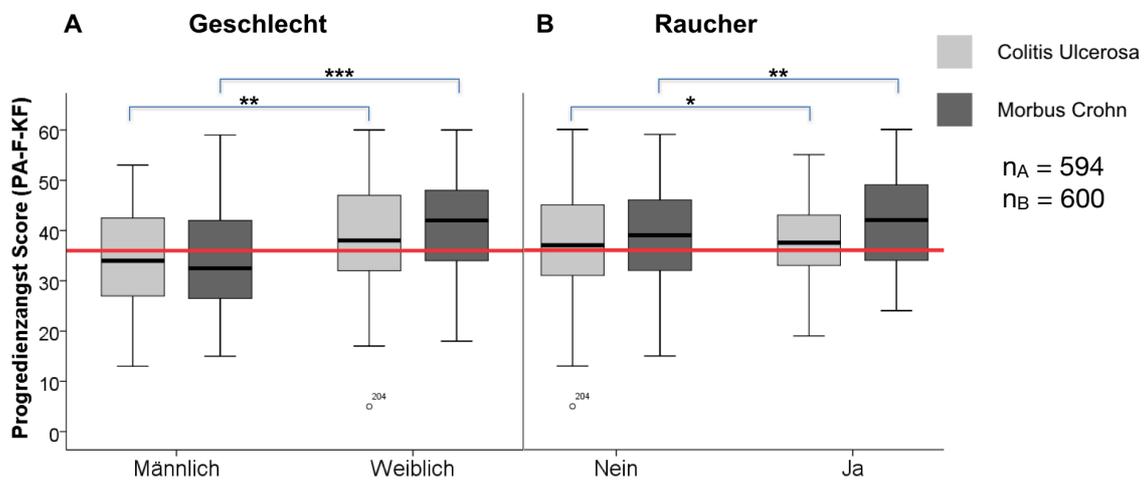
Der dritte Schwerpunkt des Interesses unserer Analyse war die Progredienzangst der CED Erkrankten gemessen am PA-K-KF Score. Abbildung 36 zeigt, dass über die Hälfte der CED Patienten Angst vor einer Progression der Grunderkrankung hatten (120 bzw. 52,2% der CU Patienten und 240 bzw. 64,9% der MC Patienten).



**Abbildung 36:** Progredienzangst; MC (A) vs CU (B).

Ausgangspunkt für die nächste Voranalyse war die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Progredienzangst und anderer Parameter wie Geschlecht und Nikotinabusus.

Abbildung 37 A erleuchtet die hohe PA (Progredienzangst) der Frauen im Vergleich zu den Männern sowohl in den MC Patientinnen ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ) als auch in den CU Patientinnen ( $p$ -Wert  $< 0,01$ ). Unter den Rauchern wurde eine signifikant höhere PA als unter dem Rest der Erkrankten nachgewiesen (bei MC  $p$ -Wert  $< 0,01$  und  $p$ -Wert bei CU  $< 0,05$ ). Nichtsdestotrotz lag auch bei Nichtrauchern die PA-F-KF über dem Cut off  $\geq 36$ , siehe Abbildung 37 B.

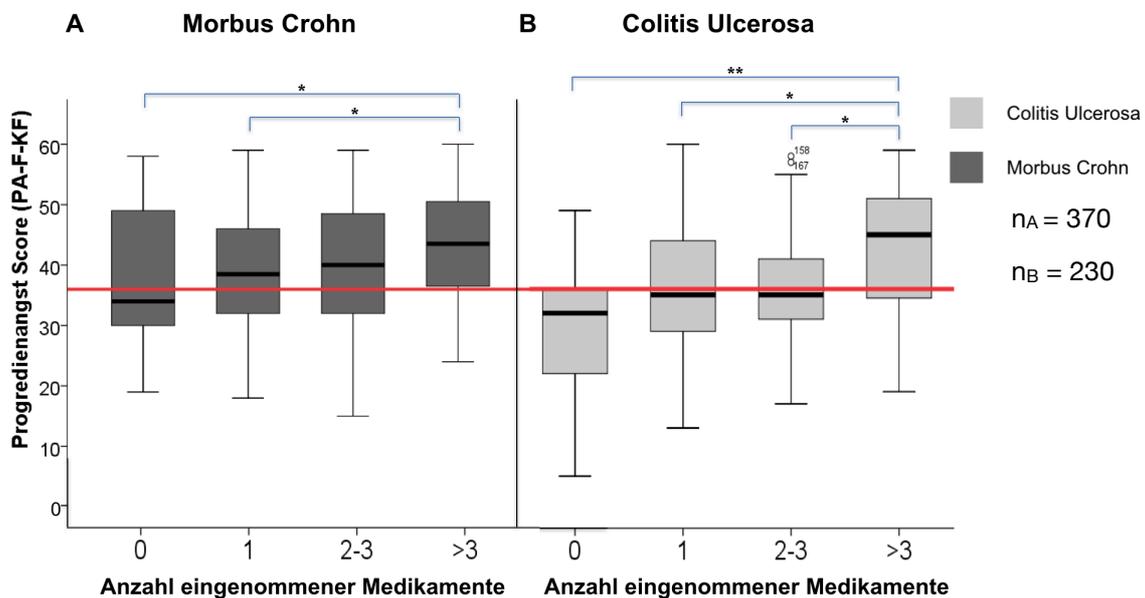


**Abbildung 37:** Korrelation zwischen Progredienzangst und Geschlecht (A,  $n = 600$ ); Zusammenhang zwischen PA und Rauchen (B,  $n = 600$ )  
 Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des PA-Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist  $\geq 36$  ( $< 36$  niedrige PA und  $\geq 36$  hohe PA). Statistische Auswertung mit t-Test: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

In der weiteren Analyse wurden, jeweils für MC und für CU, 4 Gruppen, anhand der Anzahl an aktuell eingenommenen Medikamenten hinsichtlich der CED, gebildet:

Erste Gruppe: 0 Medikamente, zweite Gruppe: 1 Medikament, dritte Gruppe: 2-3 Medikamente und vierte Gruppe:  $> 3$  Medikamente. Abbildung 38 A bei MC und 38 B bei CU weist auf einen Anstieg der Progredienzangst je mehr Medikamente eingenommen wurden. Ein signifikanter Unterschied befand sich

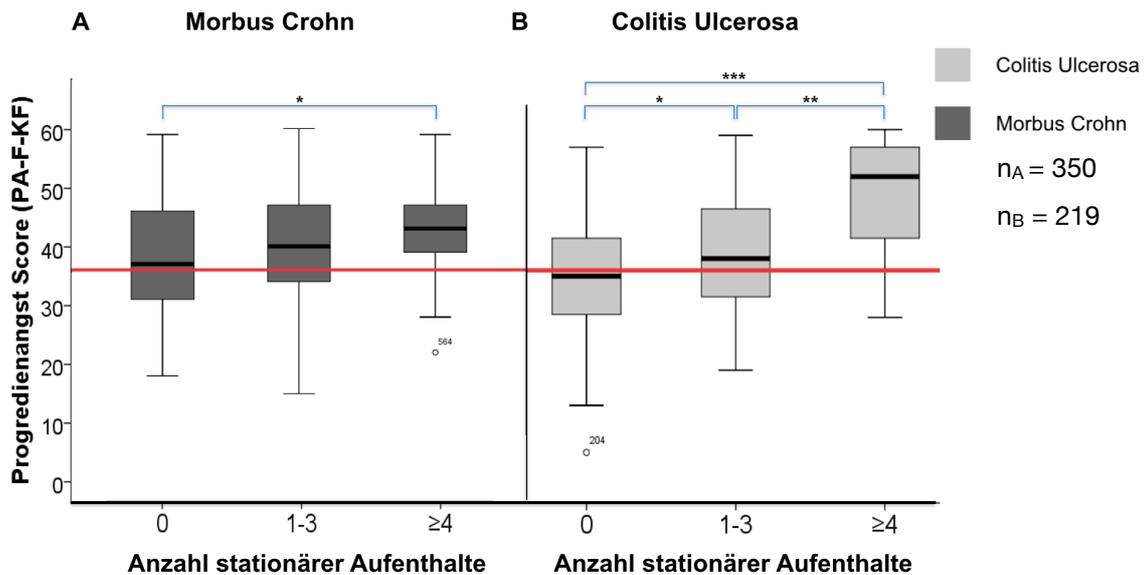
sowohl bei CU Patienten zwischen 0 und > 3 Medikamenten ( $p < 0,01$ ), als auch bei MC Patienten zwischen 0 und > 3 Medikamente ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung 38:** Assoziation zwischen der Progredienzanst und der Anzahl von eingenommenen Medikamenten in MC Patienten (A,  $n = 370$ ) und in CU Patienten (B,  $n = 230$ ).

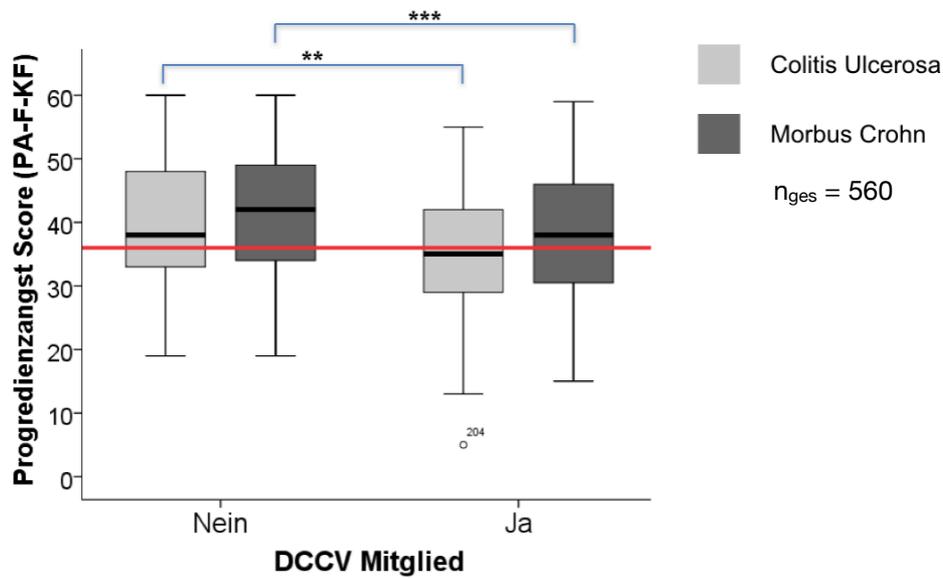
Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des PA-Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist  $\geq 36$  ( $< 36$  niedrige PA und  $\geq 36$  hohe PA). Statistische Auswertung mit Varianzanalyse ANOVA plus Post-Hoc Test: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Außerdem wurden jeweils MC- und CU Patienten in 3 Gruppen, je nach Anzahl der stationären Aufnahmen aufgrund der CED in den letzten drei Jahren, unterteilt. Die erste Gruppe war deswegen noch nie im Krankenhaus gelegen, die zweite Gruppe erfasste Patienten, die 1-3 Mal- und die dritte Gruppe die Patienten, die mehr als 3 Mal stationär aufgenommen wurden. Abbildung 39 A bei MC und 39 B bei CU weist auf einen Anstieg der Progredienzanst in Abhängigkeit der Anzahl der Krankenhausaufnahmen. Ein signifikanter Unterschied befindet sich sowohl bei MC (zwischen 0 und > 3 stationären Aufnahmen,  $p < 0,05$ ) als auch bei CU (zwischen 0 und > 3 stationären Aufnahmen,  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 39:** Korrelation zwischen Progredienangst und stationären Aufenthalten in MC Patienten (A, n = 350) und in CU Patienten (B, n = 219). Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des PA-Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist  $\geq 36$  ( $< 36$  niedrige PA und  $\geq 36$  hohe PA). Statistische Auswertung mit Varianzanalyse ANOVA plus Post-Hoc Test: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

Schlussendlich wurde festgestellt, dass Mitglieder der DCCV eine signifikant niedrigere Angst vor der Krankheitsprogression hatten, als Patienten, die zu keiner Selbsthilfegruppe gehörten (bei MC  $p < 0,001$  und bei CU  $p < 0,01$ ), siehe Abbildung 40.



**Abbildung 40:** Assoziation zwischen PA und DCCV Mitgliedschaft. Der Median der Boxplots wird mit einem horizontalen, schwarzen Balken dargestellt. Der Cut off des PA-Scores, der durch die rote Linie angezeigt wird, ist  $\geq 36$  ( $< 36$  niedrige PA und  $\geq 36$  hohe PA). Statistische Auswertung mit t-Test: \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

An dieser Stelle wird außerdem betont, dass die Progredienzangst eine starke Korrelation mit SIBDQ Score und ADAPT Score aufwies (Siehe Abbildungen 30 A und 35 B).

#### 4.2.4. Zusammenfassung der Voranalyse

- 1) Die Lebensqualität der meisten MC und CU Patienten war eingeschränkt. Die Gruppe, die am meisten darunter litt, bestand aus Frauen unter 30 Jahren, die von MC betroffen waren. Eine Therapieintensivierung (Medikamente, Krankenhausaufenthalte) führte zu keiner Verbesserung der Lebensqualität. Bei MC Patienten konnte aber eine Stomaanlage zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Darüber hinaus schienen Mitglieder der DCCV besser mit der Krankheit umzugehen. Außerdem bestand eine signifikante Korrelation zwischen extraintestinalen Manifestationen (EIM), Rauchen, Progredienzangst, Psychotherapie-Nachfrage und einer schlechten Lebensqualität.
- 2) CED Patienten, die eine hohe Nachfrage nach Psychotherapie hatten, wurden in der Vergangenheit bereits durch eine Psychotherapie behandelt. Überdies bestand ein starker Wunsch nach Psychotherapie bei den MC Patienten mit extraintestinalen Manifestationen und bei denen, die bisher keine chirurgische Therapie hatten.
- 3) CED Patienten hatten eine hohe Progredienzangst (besonders Frauen und Raucher). Bei der Therapieintensivierung durch eine hohe Zahl an Medikamenten und stationären Aufenthalten wurde die Progredienzangst gesteigert. Die DCCV-Mitgliedschaft half hingegen weniger Progredienzangst zu entwickeln.
- 4) Die Hauptvariablen SIBDQ, PA-F-KF und ADAPT schienen auf Basis der Voranalyse stark miteinander zu korrelieren. Da aufgrund der Fragestellung vorwiegend Bedarf nach psychologischer Mitbetreuung erkannt wurde, erfolgte anschließend eine Regressionsanalyse v.a. in Bezug auf die Einflussvariable der ADAPT-Scores.

### **4.3. Psychotherapie Bedarf und Erfahrung in Abhängigkeit von Patienteneigenschaften**

Für weitere statistische Bewertungen wurden die Daten auf Vollständigkeit aller Antworten geprüft und dementsprechend nur komplette Datensätze aufgenommen (Klag et al., 2017).

Die Patienten wurden je nach Zutreffen in die folgenden Gruppen unterteilt: „Haben Sie schon einmal eine Psychotherapie gemacht?“ (ja, nein) und ADAPT-Score mit einem Cut off von 65 Punkten (ja, nein). Diese 2 x 2 Matrix wurde sodann durch den Chi-Quadrat-Test auf eine Interkorrelation zwischen der Psychotherapie-Nachfrage und der Psychotherapie-Erfahrung (Nachfrage x Erfahrung) getestet (Klag et al., 2017).

Darüber hinaus wurden qualitative Daten zwischen Gruppen durch Chi-Quadrat-Tests getestet. Numerische Daten und psychometrische Testergebnisse wurden in einer 2 x 2 ANOVA verarbeitet (Klag et al., 2017).

Insgesamt füllten 631 Personen den Fragebogen innerhalb von 14 Monaten aus. Nach Ausschluss von unvollständigen Datensätzen waren 578 Datensätze (356 CD Patienten, 219 mit UC, 3 verbleibende Fälle unklar) auswertbar und wurden in die Analysen eingegeben (Klag et al., 2017). Ihre Antwort auf die beiden ersten Fragen (bisherige Erfahrung mit Psychotherapie und Nachfrage nach Psychotherapie) erlaubte die Unterteilung in 4 Gruppen: ja/ja; ja/nein; nein/ja; nein/nein.

Die Verteilung aller Patienten in diese Untergruppen war hochsignifikant (Chi-Quadrat = 23,73,  $p < 0,001$ ), was darauf hinweist, dass diese beiden Variablen nicht unabhängig sind.

Soziografische- und klinische Grundmerkmale der Patienten sowie deren Bezug zum PT-Bedarf und zur PT-Erfahrung sind in Tabelle 2 aufgezeigt.

**Tabelle 2:** Patienteneigenschaften in Abhängigkeit von PT-Bedarf und PT-Erfahrung.

ADAPT Score	PT Wunsch ( $\geq 65$ ) n = 271		Kein PT Wunsch ( $<65$ ) n = 307		Statistiken*	
	Ja	Nein	Ja	Nein	p-Wert	
PT Erfahrung	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	ADAPT $\geq 65$ Versus $< 65$	PT Erfahrung versus keine PT Erfahrung
n = /(%)	168 (29)	103 (18)	128 (22)	179 (31)		
Alter (Jahre)	36,8 $\pm$ 10,9	34,6 $\pm$ 10,0	39,4 $\pm$ 12,3	35,8 $\pm$ 11,4	0,054	0,03
Geschlecht (M:W)	36:131	26:76	33:93	49:129	n.s.	n.s.,
Alleinstehend Ja (%)	43 (25,9)	29 (28,2)	33 (25,8)	59 (32,9)	n.s.	n.s.
Raucher (%)	28 (16,7)	20 (19,4)	35 (27,3)	46 (25,7)	0,012	n.s.
MC/CU	104/63	55/47	82/45	115/64	n.s.	n.s.
Stoma Ja (%)	16 (9,5)	3 (2,9)	20 (15,6)	13 (7,3)	n.s.	0,004
DCCV Ja (%)	34 (20,2)	14 (13,6)	21 (16,4)	14 (7,8)	0,031	0,002
Krankheits- dauer (Jahre)	1,56 $\pm$ 1,18	1,12 $\pm$ 1,17	1,95 $\pm$ 1,18	1,57 $\pm$ 1,16	<,001	<,001
Op Zahl	1,39 $\pm$ 2,77	0,70 $\pm$ 1,48	3,16 $\pm$ 5,19	1,66 $\pm$ 2,92	<,001	<,001
Stat. Aufenthalte	1,36 $\pm$ 1,46	1,25 $\pm$ 1,26	1,11 $\pm$ 1,34	1,16 $\pm$ 1,33	n.s.	n.s.
<b>Psychometrische Tests</b>						
ADAPT**	76,9 $\pm$ 6,4	75,4 $\pm$ 6,5	48,9 $\pm$ 12,1	43,2 $\pm$ 12,6	---	<,001
PT	90,2 $\pm$ 10,6	83,7 $\pm$ 14,2	45,9 $\pm$ 23,9	31,4 $\pm$ 21,6	---	<,001
DOC	55,9 $\pm$ 11,4	55,2 $\pm$ 12,5	57,4 $\pm$ 12,9	58,0 $\pm$ 13,1	---	n.s.
IPC	76,1 $\pm$ 14,5	80,2 $\pm$ 14,1	46,3 $\pm$ 22,1	46,8 $\pm$ 22,1	---	n.s.
PA-F-KF	41,7 $\pm$ 9,5	41,9 $\pm$ 8,3	35,5 $\pm$ 9,2	35,9 $\pm$ 9,6	<,001	n.s.
SIBDQ	38,9 $\pm$ 11,6	39,3 $\pm$ 10,9	45,2 $\pm$ 12,7	46,2 $\pm$ 11,9	<,001	n.s.

M: männlich, W: weiblich; MC: Morbus Crohn; CU: Colitis Ulcerosa; CED: Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen; DCCV: Deutsche Morbus Chron – Colitis Ulcerosa Vereinigung; n.s.: nicht signifikant

\* Statistiken: Chi-Quadrat (für F1 und F2 getrennt) oder 2 x 2 ANOVA, wo geeignet. \*\* ADAPT ist der Mittelwert der Teil-Scores PT, DOC und IPC, (Klag et al., 2017).

Insgesamt hatten 271 (47%) Patienten eine Nachfrage nach PT angegeben (ADAPT  $\geq$  65), während 307 (53%) Teilnehmer sich keine zusätzliche PT wünschten (ADAPT  $<$  65), (siehe Tabelle 1). Von den Patienten, die den ganzen ADAPT Fragebogen ausgefüllt haben, hatten 296 (51,2%) Patienten bereits Psychotherapie-Erfahrungen, 282 (48,8%) der Patienten nicht (siehe Tabelle 2) (Klag et al., 2017).

Tabelle 2 zeigt, dass Patienten mit PT-Erfahrung einen signifikant höheren ADAPT Score hatten im Vergleich zu Patienten ohne vorherige PT ( $p < 0,001$ ), (Klag et al., 2017).

Darüber hinaus war ein Nichtraucher-Status mit der PT-Nachfrage ( $p = 0,012$ ) aber nicht mit einer vorherigen PT assoziiert (Klag et al., 2017). Des Weiteren wurde ersichtlich, dass die Gruppenunterschiede signifikant für das Alter waren (Klag et al., 2017): Ein höheres Alter war mit Psychotherapie-Erfahrung signifikant assoziiert. Im Gegensatz dazu war die höhere Psychotherapie-Nachfrage mit einem niedrigen Alter in Zusammenhang gebracht.

Interessanterweise hatten Patienten mit künstlichem Darmausgang (in der Vergangenheit oder aktuell) eine signifikant höhere Psychotherapie-Erfahrung ( $p = 0,004$ ), welche aber keinen Einfluss auf die aktuelle Nachfrage nach PT hatte (Klag et al., 2017). In Übereinstimmung damit ist eine höhere Anzahl von CED-bezogenen Operationen negativ mit einer Nachfrage nach PT ( $p < 0,001$ ) und positiv auf eine vorherige PT bezogen ( $p < 0,001$ ) (Klag et al., 2017).

Bei der Analyse haben wir außerdem festgestellt, dass eine DCCV-Mitgliedschaft mit einer signifikant höheren Rate, sowohl an PT-Erfahrung ( $p = 0,002$ ), als auch an PT-Nachfrage ( $p = 0,031$ ), verbunden war (Klag et al., 2017).

Je länger die Krankheitsdauer (CED in Jahren), desto mehr PT-Erfahrung ( $p < 0,001$ ). Jedoch sank die PT-Nachfrage mit den Erkrankungsjahren (Klag et al., 2017). Diagnose (MC oder CU), Geschlecht und Häufigkeit der stationären Behandlungen haben keinen Einfluss auf den aktuellen- oder früheren PT-Bedarf in unserer Patientenkohorte (siehe Tabelle 2) (Klag et al., 2017).

Betrachtet man die Analyse bezüglich anderer Scores (PAF-K-F und SIBDQ), ist zu sehen, dass höhere PT-Nachfragen mit Progredienzangst ( $p < 0,001$ ) und mit einer niedrigen LQ ( $p < 0,001$ ) assoziiert war. Allerdings korrelierten hohe PAF-K-F- und niedrige SIBDQ-Werte nicht mit früheren PT (siehe Tabelle 2) (Klag et al., 2017).

### **4.4. Zusammenhang zwischen den Scores**

In der ersten Regressionsanalyse wurden die „Psychotherapie-Nachfrage“ (ADAPT-Score) und, als zusätzliche potentielle Prädiktoren, die „Progredienzangst“ (PA-F-KF-Score) sowie die „Lebensqualität“ (SIBDQ-Score) getestet. Die Regressionsanalyse wurde danach für die „Angst vor Progression“ (PA-F-KF-Score) mit dem ADAPT-Score und dem SIBDQ-Score als zusätzliche Prädiktoren wiederholt. Das gleiche Prozedere wurde für die „Lebensqualität“ (SIBDQ-Score) mit dem ADAPT- und den PA-F-KF-Score als Prädiktoren durchgeführt (Klag et al. 2017).

Relevante Daten (die in den bisherigen Analysen identifiziert wurden) wurden dann in eine multiple Regressionsanalyse mit Ordinal- und Nominalvariablen wie Alter, Geschlecht, Rauchen (ja, nein), Diagnose (MC, CU), Dauer der Erkrankung, DCCV-Mitgliedschaft (ja, nein) und extraintestinalen Manifestationen (ja, nein) hinzugefügt (siehe Kapitel 4.5) (Klag et al., 2017). Eine schrittweise Vorwärtsintegration wurde verwendet, um das Modell mit maximalem R-Quadrat ( $R^2$ ) zu finden, das für alle CED Patienten das höchste Erklärungspotential hat.

Die Analyse wurde für CU und MC Patienten separat wiederholt (Klag et al., 2017).

Alle Statistiken wurden mit SPSS Version 19 und Version 22 durchgeführt. Alle Daten werden als Mittelwert  $\pm$  SD (standard deviation = Standardabweichung) angegeben und der Alpha-Wert ( $\alpha$ ) für statistische Signifikanz wurde auf  $< 0,05$  gesetzt (Klag et al., 2017).

## Ergebnisse

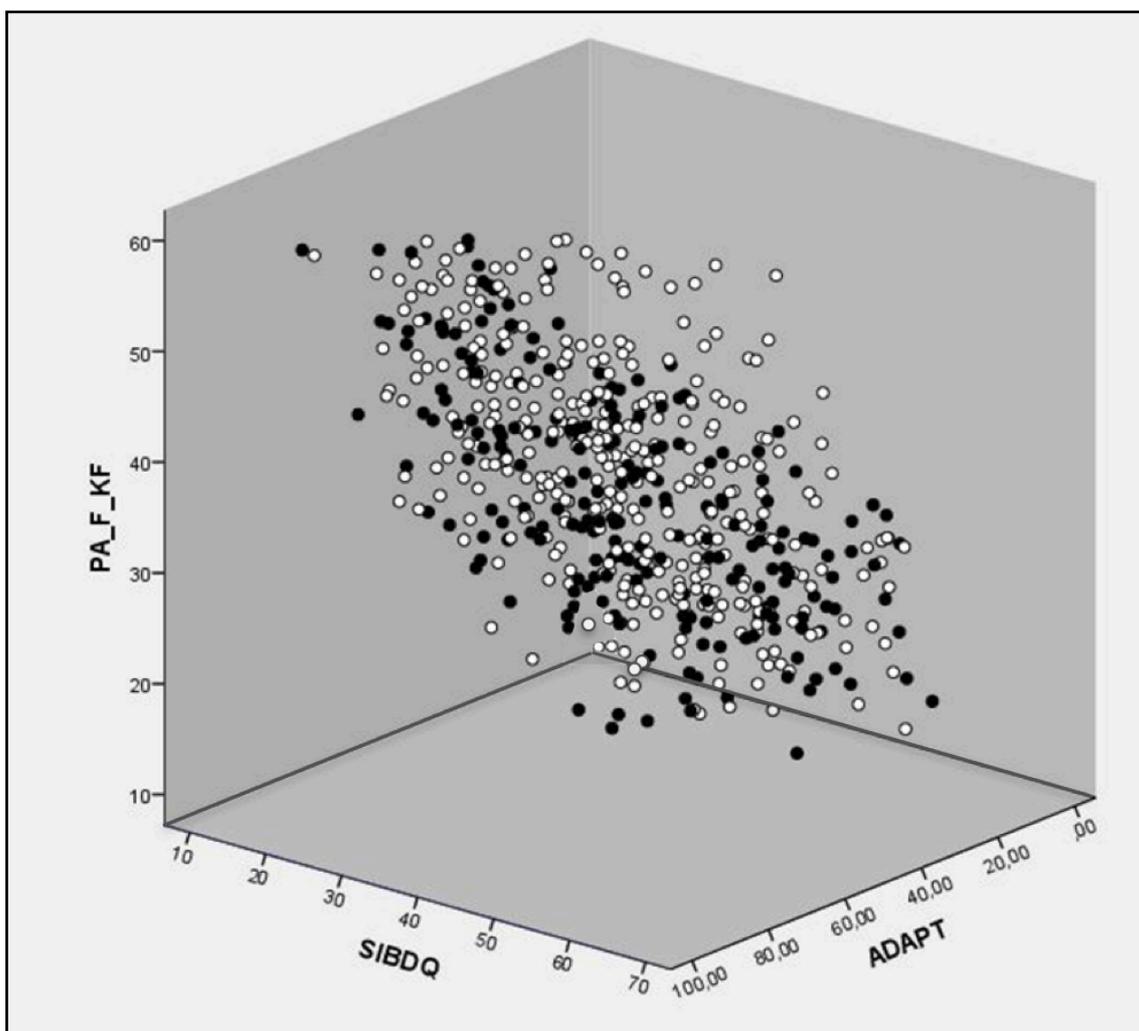
Die Abbildung 41 zeigt zunächst einen hohen bivariaten Zusammenhang zwischen den drei Skalen:

ADAPT/PA-F-KF :  $r = 42,5$ ;  $p < 0,001$

ADAPT/SIBDQ :  $r = -36,2$ ;  $p < 0,001$

PA-F-KF/SIBDQ :  $r = -64,1$ ;  $p < 0,001$

**Abbildung 41:** Bivariater Zusammenhang zwischen PA-F-KF, SIBDQ und ADAPT.



Schwarze Punkte = CU, weiße Punkte = MC.

## **4.5. Regressionsanalysen zur Bestimmung des Einflusses der Patienteneigenschaften auf die Scores**

### **4.5.1. Regressionsanalyse CED, Gesamtkollektiv**

Die in der Tabelle 3 zusammengefassten Ergebnisse deuten jeweils auf fünf bis sechs soziale-, klinische- und psychometrische Variablen hin, die die Nachfrage nach Psychotherapie (ADAPT-Score), die Angst vor Progression (PA-F.KF-Score) und die Lebensqualität (SIBDQ-Score) vorhersagen, um eventuell einen „Screening“-Bogen zu entwickeln, der eine klinische- sowie therapeutische Relevanz bei der Suche nach Patienten haben kann, welche von einer PT profitieren können.

**Tabelle 3:** Regressionsanalysen zur Bestimmung des Einflusses der CED Patienteneigenschaften auf die Scores (Gesamtkollektiv).

Alle CED Patienten	Abhängige Variablen (in unabhängigen Analysen)		
	ADAPT	PA-F-KF	SIBDQ
PT Erfahrung (nein)	$\beta = -8,975$ F= 35,034, p<,001	--	--
PA-F-KF-Score	$\beta = 0,505$ F= 25,071, p<,001	-----	$\beta = -0,621$ F=138,939, p<,001
SIBDQ-Score	$\beta = -0,323$ F= 16,514, p<,001	$\beta = -0,384$ F= 144,377, p<,001	-----
Rauchen (nein)	$\beta = 4,591$ F= 5,797, p= ,016	--	$\beta = 2,315$ F= 4,447, p= ,036
Operationen (nein)	$\beta = 4,687$ F= 7,907, p= ,005		--
ADAPT-Score	-----	$\beta = 0,106$ F= 29,823, p<,001	$\beta = -0,098$ F= 14,965, p<,001
Geschlecht (männlich)	--	$\beta = -3,370$ F= 18,82, p<,001	--
Stationäre Behandlungen (nein)	--	$\beta = -1,684$ F= 6,047, p= ,014	--
In einer Beziehung (nein)	--	$\beta = -1,684$ F= 5,247, p= ,022	--
DCCV Mitglied (nein)	--	$\beta = 1,524$ F= 4,882, p= ,028	--
Medikamente (nein)	--	--	$\beta = 3,790$ F= 4,05, p= ,045
Extraintestinale Manifestationen (nein)	--	--	$\beta = 4,971$ F= 30,864, p<,001
<b>Erklärte Varianz</b>	<b>R<sup>2</sup>= 0,297</b>	<b>R<sup>2</sup>= 0,497</b>	<b>R<sup>2</sup>= 0,485</b>

*CED: Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen, PT: Psychotherapie, DCCV: Deutsche Morbus Crohn / Colitis Ulcerosa Vereinigung, PA-F-KF: Progredienzangst Score, SIBDQ: Lebensqualität Score, ADAPT: Psychotherapie-Nachfrage Score*  
*Die vollständig erklärte Varianz der einzelnen Modelle variiert zwischen 29,7% für ADAPT-Score und 49,7% für PA-F-KF-Score.*

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine höhere Psychotherapie-Nachfrage mit einer Patientengeschichte ohne Zigarettenkonsum, ohne vorherige Operationen und mit PT-Erfahrungen bei einer erklärten Varianz von 29,7% assoziiert war (Klag et al., 2017).

Außerdem wurden Patienten mit einer höheren Angst vor Krankheitsprogression häufig stationär behandelt, befanden sich in einer Beziehung, waren weiblich und keine DCCV-Mitglieder.

Die Tabelle 3 deutet auch darauf hin, dass eine höhere Lebensqualität mit dem Nichtraucherstatus, wenigen bis keinen eingenommenen Medikamenten (Anzahl der Medikamente = 0) sowie mit der Abwesenheit von extraintestinalen CED-Manifestationen verbunden war.

Abschließend wurde der starke Zusammenhang zwischen den drei Skalen ADAPT, PA-F-KF und SIBDQ in Harmonie mit den vorherigen Ergebnissen verifiziert.

Da keins der Modelle in Tabelle 3 zeigt, dass die Diagnose (CU oder MC) zur Erklärung der abhängigen Variablen beiträgt, wurde die Regressionsanalyse für CU und MC getrennt wiederholt, um zu klären, ob sich gleiche oder unterschiedliche Modelle für die beiden Krankheiten ergeben (Klag et al., 2017).

#### 4.5.2. Regressionsanalyse Colitis Ulcerosa

Die folgende Tabelle erfasst die Ergebnisse der CU Patienten.

**Tabelle 4:** Regressionsanalysen zur Bestimmung des Einflusses der CU Patienteneigenschaften auf die Scores.

Colitis Ulcerosa	Abhängige Variablen (in unabhängigen Analysen)		
	ADAPT	PA-F-KF	SIBDQ
PT-Erfahrung (nein)	$\beta = -7,476$ F = 9,865, p = ,002	--	--
PA-F-KF Score	$\beta = 0,672$ F = 16,161, p < ,001	-----	$\beta = -0,648$ F = 54,286, p < ,001
SIBDQ Score	$\beta = -0,405$ F = 9,192, p = ,003	$\beta = -0,394$ F = 64,377, p < ,001	-----
Rauchen (nein)	$\beta = 9,859$ F = 5,748, p = ,018	--	--
ADAPT Score	-----	$\beta = 0,125$ F = 16,487, p < ,001	$\beta = -0,141$ F = 15,77, p < ,001
Geschlecht (männlich)	--	$\beta = -3,013$ F = 7,641, p = ,006	--
Alter	--	--	$\beta = 0,146$ F = 4,762, p = ,031
Extraintestinale Manifestationen (nein)	--	--	$\beta = 5,784$ F = 14,023, p < ,001
Stationäre Behandlungen (nein)	--	$\beta = -2,337$ F = 4,912, p = ,028	--
<b>Erklärte Varianz</b>	<b>R<sup>2</sup> = 0,376</b>	<b>R<sup>2</sup> = 0,555</b>	<b>R<sup>2</sup> = 0,552</b>

*CED: Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen, PT: Psychotherapie, DCCV: Deutsche Morbus Crohn / Colitis Ulcerosa Vereinigung, PA-F-KF: Progredienzangst Score, SIBDQ: Lebensqualität Score, ADAPT: Psychotherapie-Nachfrage-Score.*

Die hohe Psychotherapie-Nachfrage bei den CU Patienten war ähnlich wie bei der Analyse mit der Gesamtheit der CED Patienten mit früheren Psychotherapie-Erfahrungen, höherer Angst vor Krankheitsprogression, niedriger Lebensqualität und Nichtraucherstatus verbunden. Diese Faktoren zusammen erklären 37,6% der Varianz (Klag et al. 2017). Die chirurgische Therapie schien dabei keine wichtige Rolle zu spielen.

Die Faktoren, die bei einer Progredienzangst bei den CU Patienten 55,5% des Modells erklärten, sind: eine niedrige Lebensqualität, eine hohe Psychotherapie-Nachfrage, das weibliche Geschlecht und häufige stationäre Behandlungen. Im Gegensatz zu dem vorherigen Modell fehlten der Raucherstatus und die Anzahl an eingenommenen Medikamenten.

Zum Schluss wurde die höhere Lebensqualität mit geringem PA-F-KF-Score, einem niedrigeren ADAPT-Score, hohem Alter und Abwesenheit von extra-intestinalen Manifestationen in Zusammenhang gesetzt. Alle Faktoren gemeinsam erklärten 55,2% der Varianz dieses Modells.

### 4.5.3. Regressionsanalyse Morbus Crohn

Das folgende Modell bildet die Regressionsanalyse bezüglich der MC Patienten ab.

**Tabelle 5:** Regressionsanalysen zur Bestimmung des Einflusses der MC Patienteneigenschaften auf die Scores.

Morbus Crohn	Abhängige Variablen (in unabhängigen Analysen)		
	ADAPT	PA-F-KF	SIBDQ
PT-Erfahrungen (nein)	$\beta = -9,846$ F = 25,555, p < ,001	--	--
PA-F-KF Score	$\beta = 0,400$ F = 9,690, p = ,002	-----	$\beta = -0,596$ F = 84,162, p < ,001
SIBDQ Score	$\beta = -0,282$ F = 7,724, p = ,006	$\beta = -0,376$ F = 80,280, p < .001	-----
Operationen (nein)	$\beta = 5,661$ F = 7,235, p = ,008	--	--
ADAPT Score	-----	$\beta = 0,091$ F = 12,846, p < .001	$\beta = -0,071$ F = 4,814, p = ,03
Geschlecht (männlich)	--	$\beta = -3,971$ F = 12,575, p < .001	--
Extraintestinale Manifestationen (nein)	--	--	$\beta = 4,835$ F = 17,859, p < ,001
<b>Erklärte Varianz</b>	<b>R<sup>2</sup> = 0,254</b>	<b>R<sup>2</sup> = 0,443</b>	<b>R<sup>2</sup> = 0,437</b>

*CED: Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen, PT: Psychotherapie, DCCV: Deutsche Morbus Crohn/ Colitis Ulcerosa Vereinigung, PA-F-KF: Progredienzangst Score, SIBDQ: Lebensqualität Score, ADAPT: Psychotherapie-Nachfrage Score.*

Entsprechend der CED Regressionsanalyse war eine hohe Psychotherapie-Nachfrage bei den Morbus Crohn Patienten mit früheren Psychotherapie-Erfahrungen, höherer Angst vor Krankheitsprogression, niedriger Lebensqualität und keinen vorherigen Operationen verbunden (25,4% des Modells erklärte Varianz) (Klag et al. 2017), während hohe Angst vor Krankheitsprogression mit niedrigerer Lebensqualität, höherer PT-Nachfrage und weiblichem Geschlecht (Varianz des Modelles: 44,3%) assoziiert war.

Das Rauchen und die stationären Aufnahmen spielten keine Rolle.

Eine hohe Lebensqualität wurde entsprechend der Lebensqualität von CU Patienten mit geringerer Angst vorm Krankheitsfortschreiten, geringerem Psychotherapie-Bedarf und Abwesenheit von extraintestinalen Manifestationen in Zusammenhang gesetzt.

Alle Faktoren gemeinsam erklärten 43,7% der Varianz dieses SIBDQ-Modells.

Auszüge aus den Tabellen 3,4 und 5 wurden bereits in dem Artikel „High Demand for Psychotherapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease“ von Klag et al., 2017 publiziert.

## 5. Diskussion

Nach unserem besten Wissen ist diese Studie die erste bundesweite Untersuchung, die gleichzeitig die Psychotherapie-Nachfrage, die Lebensqualität und die Progredienzangst aus Sicht des CED Patienten untersucht (Klag et al. 2017).

Entsprechend der Realität in der Bevölkerung unterscheiden sich die zwei Patientengruppen dieser Studie in der Anzahl der Betroffenen (MC = 62,3% und CU = 37,2%, zuzüglich der Patienten, die keine genauere Diagnose als „CED“ angegeben haben). In Deutschland wird eine Inzidenz des MC von 6,6 und eine Prävalenz von 322 Fällen pro 100.000 Einwohner registriert (Ott et al., 2008) (Ng et al., 2018).

Nach Loftus und Mitarbeitern liegen die Inzidenz der CU bei 3 - 3,9 und ihre Prävalenz bei 160 - 250 pro 100.000 Einwohner (Loftus, 2004).

In beiden Gruppen (MC und CU) von Patienten liegt ein beinahe homogenes Patientenkollektiv vor. Keine relevanten Unterschiede waren im Geschlecht (Männer: MC = 20,6% und CU = 33%; Frauen: MC = 79,4% und CU = 76,0%), im Familienstand (Alleinstehend: MC = 29,7% und CU = 28,9%; in einer Beziehung bzw. verheiratet: MC = 70,4% und CU = 71,1%) und in der Altersverteilung (Alter  $\leq$  30 Jahre: MC = 35,7% und CU = 40,4%; Alter  $>$  30 Jahre: MC = 64,3% und CU = 59,6%) beider Gruppen zu erkennen.

Trotz der, in beiden Krankheitsbildern dieser Studie, ausgeglichenen Geschlechterverteilung wurde eine hohe Beteiligung der Frauen an der Umfrage (MC = 79,4% und CU = 67,0%) festgestellt. Ursächlich dafür kann das größere Gesundheitsbewusstsein im Rahmen der medizinischen Vorsorge der Frauen im Vergleich zu den Männern sein (Berliner Morgenpost, 2011).

Hinsichtlich der Krankheitsdauer ( $\leq$  10 Jahre: MC = 46,8% und CU = 57,3%;  $>$  10 Jahre: MC = 53,2% und CU = 42,7%) und der Häufigkeit der Medikamenteneinnahme (Keins: MC = 8,7% und CU = 4,3%) waren die beiden Gruppen sehr gut vergleichbar.

Jedoch waren signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen hinsichtlich der stationären Aufenthalte und der chirurgischen Therapien zu erkennen. MC Patienten wurden häufiger stationär aufgenommen und häufiger operiert (57,8%) als CU Patienten (14,0%). Dies Ergebnis ist dadurch zu erklären, dass einerseits bei dem MC häufigere kleinere Operationen durchgeführt werden, andererseits die Eingriffe bei der CU aus einer zwei- oder häufiger drei-zeitigen Resektion des gesamten Kolons und Rektums (Proktokolektomie) mit Pouch und Stoma Anlage im Laufe der chirurgischen Therapien bestehen. Generell führen nur sehr schwierige Krankheitsverläufe zu dem Erwägen einer Operation (Larson et al., 2005).

Im Einklang mit früheren Studien litten in unserer Kohorte Morbus Crohn Patienten häufiger unter extraintestinalen Manifestationen (MC = 55,5%) als CU Patienten (CU = 35%) (Karmiris et al., 2016). Überdies rauchten MC Patienten (29,9%) häufiger als CU Patienten (11,5%) (Lunney et al., 2015). Circa die Hälfte beider Gruppen hatte schon Psychotherapie-Erfahrungen und circa 60% waren DCCV Mitglieder.

In Summa lässt sich damit feststellen, dass die Ergebnisse, aufgrund der Übereinstimmung mit vorherigen wissenschaftlichen Arbeiten, der Homogenität und der großen Zahl an Daten, eine hohe Aussagekraft besitzen.

Für ein besseres Verständnis der zwei unterschiedlichen - wenn auch in einigen Aspekten ähnlichen - Krankheitsbilder fanden wir es hilfreich in unserer Studie nicht nur eine Regressionsanalyse für unsere komplette CED Fallserie-, sondern auch getrennte Analysen für MC und CU durchzuführen. Der Vergleich zwischen den zwei Regressionsanalysen zeigt einige krankheitsspezifische Höhepunkte (Klag et al., 2017).

Wichtige gewonnene Erkenntnisse sind, dass einerseits die Hälfte beider Gruppen (MC und CU) in der Vergangenheit bereits Psychotherapie-Erfahrungen hatten und andererseits ein enormer Bedarf an Psychotherapie angegeben wurde, ausgedrückt durch die Tatsache, dass etwa die Hälfte aller untersuchten Patienten sich zusätzliche Psychotherapie wünschten, wie durch

den ADAPT-Score gemessen wurde (Klag et al., 2017). Hieraus lässt sich ableiten, dass die Psychotherapie für diese Patienten ein gutes Fundament in der CED-Behandlung darstellt. (Klag et al. 2017). Es ist aber festzuhalten, dass, auch abgesehen von einer etwaigen vorherigen Psychotherapie-Erfahrung, die Psychotherapie-Nachfrage hoch war. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine nicht unerhebliche Anzahl von CED Patienten Interesse an einer Psychotherapie zeigt (Klag et al., 2017).

Psychotherapie Erfahrung steht jeweils im starken Zusammenhang mit dem höheren Alter der Patienten (> 30 Jahre), der Krankheitsdauer, der Anzahl der Operationen, einem Stoma und letztlich einer DCCV Mitgliedschaft. Die Vermutung liegt nahe, dass mit dem Fortschreiten der Krankheit und des Alters auch die Wahrscheinlichkeit wuchs, psychotherapeutische Hilfe in Anspruch zu nehmen, besonders wenn es notwendig war, sich chirurgischen Eingriffen (mit oder ohne Stoma Anlage) zu unterziehen. Die Psychotherapie wird als eine Unterstützung bei der Bewältigung der Chronizität der Erkrankung gesehen, die meistens den Betroffenen lebenslang begleitet. Die DCCV Mitgliedschaft könnte der Wunsch nach mehr Unterstützung und Austausch äußern, die dieselben Patienten eventuell auch in der Psychotherapie finden. Außerdem gewinnen Patienten in Selbsthilfegruppen und/oder Patientenvereinigungen mehr krankheitsspezifisches Wissen. Durch den Austausch mit anderen Betroffenen können sie positive Erfahrungen mit der PT erlangen, welche denselben Wunsch in anderen Patienten wecken. Jedoch ist ein erkrankungsspezifisches Wissen ein bekannter Risikofaktor für Angst bei CED Patienten, wie von Selinger *et al.* gezeigt wird (Selinger et al., 2013; Klag et al., 2017). Diese Studie machte deutlich, dass ein besseres krankheitsspezifisches Wissen seitens der Patienten (bewertet durch den „Crohn`s and Colitis knowledge Score“), die Mitgliedschaft in den „Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa Vereinigungen“, sowie die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht mit höherer Angst in Zusammenhang stehen und die Lebensqualität beeinträchtigten (Selinger et al., 2013; Klag et al., 2017).

Demgegenüber haben Patienten, die nicht operiert wurden und eine niedrigere Krankheitsdauer aufweisen, einen höheren ADAPT Score. Womöglich wünschen sich Patienten gleich nach der ersten Diagnose alternative Therapieverfahren zu Operationen. Aber Studien haben gezeigt, dass ein Faktor für Depression und Angst sowohl bei CU- als auch bei MC Patienten, der operative Eingriff an sich ist, welcher selbst einige Jahre nach Abschluss der chirurgischen Therapie zu diesen Zuständen führen kann (Ananthakrishnan et al., 2013a, Klag et al., 2017). Basierend auf unseren Daten spekulieren wir, dass die Notwendigkeit einer Operation in der früheren Phase der Krankheitsgeschichte, die MC Patienten besonders besorgt (Klag et al., 2017). Das kann auch, unabhängig von der persönlichen chirurgischen Erfahrung, zu einem hohen Wunsch nach psychotherapeutischer Unterstützung führen, was wiederum zu einer besseren und positiveren Einstellung des Patienten im Fall einer Operation führen kann. Die CU Patienten demgegenüber mögen sich erst später darüber Gedanken machen, einerseits aufgrund der weniger häufigen chirurgischen Eingriffe, andererseits aufgrund der möglichen kurativen Aussicht im Falle der totalen Proktokolektomie (Klag et al., 2017).

Betroffene können wegen der neuen Lebenssituation und Alltagsumstellung (z.B. regelmäßige Medikamenteneinnahme, Kontrolluntersuchungen, chronische Symptome, extraintestinale Manifestationen) so besorgt und gestresst sein, dass sie häufiger eine Psychotherapie erbitten. Zu Beginn der Krankheit könnte außerdem ein Mangel an Informationen den Bedarf nach psychotherapeutischer Hilfe steigern. Darüber hinaus könnten Patienten ohne vorherige Operationserfahrungen mehr Scheu gegenüber der Chirurgie haben als Patienten, die bereits operiert sind, was zu einem Bedarf an krankheitsspezifischen Beratungen bis zur PT führt. Die Gründe für diese Assoziation bleiben aber zu diesem Zeitpunkt spekulativ wie weiter unten erklärt wird (Klag et al., 2017).

Überdies korrelieren eine DCCV Mitgliedschaft und das „nicht Rauchen“ mit der Nachfrage nach Psychotherapie. Dies könnte ein möglicher Ausdruck der Tatsache sein, dass es eine Gruppe von Patienten gibt, die ganzheitlich

gesundheitsbewusst ist.

Auf sozialer Ebene, im Sinne der Beteiligung an einer Patientenvereinigung/Selbsthilfegruppe, können die Daten auf eine unterstützende Hilfe-Suche außerhalb der medikamentösen und chirurgischen Therapie hindeuten. Auf psychischer Ebene wird die Teilnahme an einer Psychotherapie gesucht. Zuletzt könnte darüber spekuliert werden, dass der Verzicht auf Rauchen ein Ausdruck einer gesundheitsorientierten Lebensweise u.a. auf physischer Ebene ist (Klag et al. 2017).

Im Blick auf die Zukunft stellt sich an dieser Stelle die Frage: Welche Patientengruppen würden von einer Psychotherapie am meisten profitieren, wenn diese eine Verbesserung des Krankheitsverlaufs bewirken würde. Als Ergebnis unserer o.g. Analyse scheint eine mögliche Patientenkohorte zusammengesetzt aus jüngeren, nicht rauchenden Patienten, mit einer kurzen Krankheitsdauer, die nicht operiert- und Mitglieder einer Patientenvereinigung oder Selbsthilfegruppe (z.B. DCCV) sind (Klag et al., 2017). Außerdem würden Patienten bevorzugt werden, die einen niedrigen Lebensqualität-Score und hohe Angst von der Krankheitsprogression haben (Klag et al., 2017). Dadurch wäre ein großer Gewinn in der Prävention, von einer Verschlechterung des psychologischen Zustands der CED Patienten, zu erhoffen.

Ein Problem ist, dass nur wenige CED Patienten mit Angst oder Depressionen die nötige Behandlung bekommen (Bennebroek Evertsz' et al., 2012). Obwohl bekannt ist, dass Angst und Depression bei CED Patienten eine hohe Prävalenz aufweisen, wurde bisher keine umfassende Einschätzung der Psychotherapie-Nachfrage in der klinischen Routine durchgeführt (Williet et al., 2017; Walker et al., 2008; Klag et al., 2017).

In der Studie von Ananthakrishnan et al. sind Krankenhausaufenthalte ein bekannter Risikofaktor für Depressionen und Angst in den CED (Ananthakrishnan et al., 2013a). Genauso beschreibt unsere Studie, dass Krankenhausaufenthalte mit Angst vor der Krankheitsprogression in Verbindung stehen. In solchen Fällen wäre es interessant zu vertiefen, ob die Trennung von Zuhause, die Schwere der Erkrankung oder etwaige andere Gründe zu solchen negativen

Wirkungen führen. Da beim Vergleichen der MC- und CU Gruppen der Faktor „Krankenhausaufenthalte“ eine negative Wirkung auf die Progredienzangst besonders für CU Patienten darstellte, kann der Zusammenhang zwischen dieser letzten Diagnose und der Wahrscheinlichkeit, sich einer komplexen und ausgedehnten Operation zu unterziehen, spekuliert werden. Im Fall einer Proktokolektomie müssen die CU Patienten mit den vielen Risiken und Komplikationen dieses Eingriffes rechnen, und außerdem bereit sein, eine lange und anstrengende Anpassungsphase mit einem Stoma sowie eine Pouch Anlage in Kauf nehmen. Diesbezüglich können die oben genannten Erkenntnisse ein wichtiger Ansporn für die medizinische Wissenschaft sein, um die ambulante Betreuung zu optimieren und zu fördern.

Der umgekehrte Weg wird von Maes et al. 2008 vorgestellt. Gezeigt wird die molekulare Verbindung von Darm zum Gehirn, über die bei einer defekten Darm-Mucosa, Entzündungen zum zentralen Nervensystem weitergeleitet - und zu Depression führen können (Maes et al., 2008). Außerdem sind Depressionen in sich als inflammatorische Erkrankungen bekannt (Berk et al., 2013; Kiecolt-Glaser et al., 2015). Somit gilt: Wenn einerseits die Schwere der Erkrankung, die sogar zum Krankenhausaufenthalt führt, die Entwicklung von Angst und Depressionen fördern kann, ist andererseits die Depression selbst für die Verschlechterung der entzündlichen Erkrankungen mitverantwortlich. Deshalb sollten Kliniker über diese Ergebnisse informiert sein, so dass sie für diese Patientengruppe eine geeignete Intervention entwickeln, die die Symptomverschlechterung reduzieren und somit die Lebensqualität der Patienten verbessert (Schoultz et al., 2013).

In unserer Fallserie von CED Patienten war die Angst vor der Krankheitsprogression außerdem mit weiblichem Geschlecht, und keiner DCCV-Mitgliedschaft verbunden.

Im Alltag sind die Unterschiede zwischen den Geschlechtern von erheblicher Bedeutung. Angst ist ein Gefühl, das Frauen wie auch Männer kennen und wofür viele Faktoren ursächlich sein können.

Nach Selinger et al. 2013 und Tribbick et al. 2017 neigen allerdings weibliche Patienten mit aktiver Erkrankung zu erhöhter Angst, Depression und verminderter Lebensqualität. In Bezug auf die Krankheitswahrnehmung berichteten Patienten mit Morbus Crohn von signifikant mehr Bedenken hinsichtlich ihrer Chronizität, während weibliche Patienten berichteten, dass sie sich nicht nur viel mehr Gedanken über die Auswirkungen ihrer Krankheit auf Identität und Chronizität machten, sondern auch mehr allgemeine Besorgnis und größere emotionale Beeinträchtigungen nachweisen (Tribbick et al., 2017). In dieser Studie zeigte die hierarchische Regression, dass 36% der Depressionen, 42% der Angst und 57% der Lebensqualität durch Krankheitsaktivität, Geschlecht und Krankheitswahrnehmung zu erklären waren (Tribbick et al., 2017).

Somit kann ein fernerer „Ausblick“ dieser Arbeit sein, weitere Studien durchzuführen, in denen mehr auf die Unterschiede der Ängste bei Frauen und Männern eingegangen wird. Insbesondere könnten immunologische Unterschiede zwischen den Geschlechtern betrachtet werden. Eine leitende Frage wäre beispielsweise, ob Frauen und Männer in der Art der Entzündung verschieden reagieren.

Die finanzielle Sorge könnte auch zu der Progredienzangst in der Partnerschaft und im familiären Management beitragen, wie in den Fragen 4 und 12 des PAF-K-F untersucht wird, obwohl uns die Daten fehlen, um unsere beiläufige Vermutung zu bestätigen.

Wie vorher erwähnt haben die Mitglieder der DCCV weniger Angst des Krankheitsfortschreitens, was auf eine positive Wirkung der Vereinigung hindeutet. Dies schließt aber nicht die Möglichkeit aus, dass CED Patienten andere Arten von Ängsten haben können. Interessanterweise sind Angst und Depression, die in der Studie von Selinger et al. 2013 mit dem „Hospital Anxiety and Depression Scores“ gemessen wurden, mit einer Zugehörigkeit an „Crohn und Colitis Vereinigungen“ assoziiert. Das genauere Objekt der Angst bei CED

Patienten könnte in weiteren Studien vertieft werden, um eine effizientere Linderung der CED Bedürfnisse zu erreichen.

Des Weiteren stellt sich die Frage, warum die Lebensqualität der CED Patienten deutlich niedriger als die von den Gesunden ist. Sie ist durch häufigen Stuhlgang, rektale Blutungen, Anämie, abdominelle Schmerzen, Gewichtsproblemen, Ängsten und Sorgen beeinträchtigt (Irvine, 1996a). Außerdem spielen ärztliche Versorgung des Patienten, Compliance, Persönlichkeit, Einstellungen und Glauben eine wichtige Rolle (Moskovitz et al., 2000; McCarthy, 1995). In vielen Fällen werden religiöse Bewältigungsressourcen von den CED Patienten angewendet, um sich an die einzigartigen Stressfaktoren anzupassen, denen sie ausgesetzt sind (Freitas et al., 2015). Verbindungen zwischen positivem religiösem Bewältigungsverhalten und geringeren Angstzuständen scheinen von praktischem Wert zu sein, um eine höhere Zufriedenheit mit der Gesundheit und allgemein eine hohe Lebensqualität zu erreichen. (Freitas et al., 2015). Überdies ist zu berücksichtigen, dass die Lebensqualität auch von der aktuellen Krankheitsaktivität der Patienten abhängig sein kann (Gazzard, 1987).

In unserer Studie war eine niedrige Lebensqualität sowohl bei MC als auch bei CU Patienten mit der Anwesenheit von extraintestinalen Manifestationen (EIM), einer hohen Anzahl an verschiedenen eingenommenen Medikamenten und dem Rauchen verbunden.

Die Assoziation zwischen beeinträchtigter Lebensqualität und EIM deutet auf die oben genannte Neigung der CED Patienten unter anderen entzündlichen Manifestationen zu leiden (z.B. PSC, Autoimmunhepatitis, Arthritis, Uveitis, Erythema Nodosum, Pyoderma gangrenosum) (Karlinger et al., 2000). Dies stellt die Notwendigkeit heraus, EIM enger zu überwachen und die Symptome als zentraleres therapeutisches Ziel in Betracht zu ziehen.

In akuten Schüben ist die Erkrankung nicht immer medikamentös zu beherrschen. Bei schwierigen Verläufen liegt die Zahl der eingenommenen Medikamente sehr hoch, die bei therapierefraktären Patienten keine effektive Hilfe sind. Dies und die Art der Verabreichung, die nicht immer per os

stattfinden kann, sondern sich häufig auch intravenös (i.v.), subkutan (s.c.) oder lokal mit Einläufen und Suppositorien präsentiert, kann die Lebensqualität beeinträchtigen. Außerdem werden Medikamentennebenwirkungen und die Immunsuppression als sehr belastend empfunden. Geschweige der Problematik, dass die verfügbare Therapie vor allem die Symptome bekämpft, ohne die Ursache beheben zu können und sie per se Ausdruck eines schweren Krankheitsverlaufes ist. Die Frage, warum die Medikamente nicht immer helfen und sogar negativ mit der Lebensqualität verbunden sind, bleibt allerdings nicht komplett beantwortet und zeigt einen großen Bedarf, eine personalisierte Medizin zu entwickeln.

In der separaten CU Regressionsanalyse wurde festgestellt, dass ein höheres Alter mit einer besseren Lebensqualität verbunden war. Dies könnte ein Ausdruck des möglichen leichteren CU-Krankheitsverlaufs in Patienten mit einer langen Krankheitsgeschichte sein (Park et al., 2014).

Interessant zu betrachten ist die Voranalyse der MC Patienten mit Stoma bezüglich der Lebensqualität. Es wurde gezeigt, dass MC Patienten, mit aktuellem künstlichen Darmausgang (wenn dieser allein als Faktor betrachtet wird, unabhängig von den anderen Variablen in der Regressionsanalyse), eine bessere Lebensqualität haben, als die Patienten ohne Stoma. Ein Grund dafür könnte sein, dass Stoma Patienten keine Schwierigkeiten haben „große Mengen Gas abzusetzen“, weniger „Bauchschmerzen“ haben und nicht „auf Toilette gehen müssen, obwohl der Darm leer ist“, wie in Antworten auf die gestellten Fragen des SIBDQ ersichtlich ist, da, aufgrund der anatomischen Veränderungen nach der Operation, diese Probleme überwunden sind. Der SIBDQ Score für die CED Patienten untersucht aber nicht die typischen Probleme der Stomaträger, wie z.B. peristomale Hautreizungen, parastomale Hernien, Stoma-Prolaps oder Stoma-Retraktion, die die Lebensqualität in anderer Weise beeinträchtigen können. (Stoffels et al., 2018).

Unser Ergebnis von der eingeschränkten Lebensqualität der Raucher ist in der Literatur ein groß diskutiertes Thema, weil häufig in wissenschaftlichen Artikeln die Angabe zu finden ist, dass Zigarettenrauch eine schützende Wirkung gegen

Colitis Ulcerosa ausübt (Ding et al., 2017). Dessen negative Wirkung für die MC Patienten wird aber als gesichert angegeben (Berkowitz et al., 2018; Conley et al., 2017).

In der Regressionsanalyse unserer großen Fallserie wurde ein negativer Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Lebensqualität bei allen CED Patienten gezeigt. Das führt zu der Überlegung, dass Rauchen die Lebensqualität der CED Patienten negativ beeinflussen kann, oder umgekehrt Rauchen eine Konsequenz der niedrigen Lebensqualität und erhoffter Ausweg von CED bedingtem Stress oder Schmerzen darstellen kann. An dieser Stelle könnte in zukünftigen Studien untersucht werden, warum die Lebensqualität sowohl der CU- und als auch der MC Raucher eingeschränkt ist und inwiefern das Rauchen aber gleichzeitig positiv auf die CU Erkrankung wirken könnte.

Eine weitere zentrale Entdeckung unserer Studie ist die Tatsache, dass es, neben den oben diskutierten zusätzlichen Faktoren, eine starke Korrelation selbst zwischen der Psychotherapie-Nachfrage, der Lebensqualität und der Progredienzangst gibt, die jeweils die Lebensqualität, die Angst vor der Progression der Krankheit und den Psychotherapie-Bedarf bei den CED beeinflussen (Klag et al., 2017).

Patienten mit hohem Progredienzangst-Score und niedriger Lebensqualität wünschen sich mehr auf psychotherapiebasierte Behandlungen, um mit negativen Krankheitssymptomen umzugehen (Klag et al., 2017). Daher könnte die Identifizierung der CED Patienten mit einem Psychotherapie Bedarf ihre Lebensqualität verbessern und die Progredienzangst durch psychotherapeutische Unterstützung vermindern. Eine Hypothese, die zu vertiefen wäre, lautet: inwiefern eine derartige Therapie den Teil der Entzündung lindern könnte, der z.B. durch krankheitsassoziierte Depressionen oder andere psychosomatische Probleme hervorgerufen wird. Therapien können zu Optimismus führen und dieser zu einer Entzündungsreduktion. Dazu schreiben Brydon et al. 2009, dass Optimismus die Gesundheit fördern kann, indem er stressinduzierten Entzündungen entgegenwirkt. (Brydon et al., 2009).

Umgekehrt kann eine niedrige Lebensqualität und ein hoher unbefriedigter

Bedarf an Psychotherapie zu einem hohen Progredienzangst-Score führen. Zuletzt wäre wiederum die niedrige Lebensqualität Ausdruck eines hohen unerfüllten Psychotherapie-Bedarfes und einer hohen Progredienzangst.

Obwohl bisherige Studien über Psychotherapie-Interventionen in den CED Patienten unzureichende Ergebnisse hinsichtlich eines Einflusses auf den Krankheitsverlauf zeigten, gibt es deutliche Hinweise dafür, dass die Psychotherapie ein wichtiger Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität bei einer CED sein kann (Yanartas et al., 2016; Milne et al., 1986; McCombie et al., 2013; Langhorst et al., 2005; Goodhand et al., 2012).

Ziel weiterer Studien könnte sein, die spezifische CED gerichtete Psychotherapie zu entwickeln, in der verschiedene Therapievarianten miteinander verglichen werden, um eine an die CED angepasste Therapieform zu finden. Der richtige Zeitpunkt der Therapie ist nicht zu vernachlässigen, da es herauszufinden gilt, ob in der Akut- und/oder in der Remissionsphase bessere Ergebnisse aufzuweisen sind. Voraussichtlich kann sich dadurch das gesamte Krankheitsbild der Patienten verbessern und zukünftige therapeutische Kosten in Sinne von medikamentösen- und chirurgischen Therapien mindern.

Unsere Studie weist eine Anzahl von Stärken auf, die hier Erwähnung finden sollen:

- Erstens untersuchten wir eine Patientenkohorte „aus dem alltäglichen Leben“, da kein Patient aus irgendeiner Gesundheitsversorgung (primär, sekundär, tertiär) ausgeschlossen wurde (Klag et al., 2017).
- Unseres Wissens gab es bisher nie eine Studie zu dieser Fragestellung mit einer vergleichbar großen Patientenzahl von über 570 Befragten (Klag et al., 2017).
- In unserer Kohorte wurden außerdem, mittels eines objektivierte Fragebogens (ADAPT-Score), zwei Patientengruppen (mit und ohne Psychotherapie-Erfahrung) verglichen, sodass die Zuteilung ohne Einfluss der Studienleitung erfolgte (Klag et al., 2017).

- SIBDQ, PAF-K-F und ADAPT stellen anerkannte Methoden dar, die Lebensqualität, Angst der Krankheitsprogression und Psychotherapie-Nachfrage in CED Patienten zu messen, punktuelle Ergebnisse zu verleihen und leicht in der Analyse miteinander in Bezug zu bringen sind.

Jedoch mussten wir auch einige Einschränkungen in Kauf nehmen:

Da wir keine Informationen über die detaillierte medizinische Patientengeschichte, einschließlich Daten über den Zeitpunkt, die Dauer, die Art und die Wirksamkeit der vergangenen PT haben (Klag et al., 2017) und die Mehrheit der Studienteilnehmer weiblichen Geschlechts war, kann die Studie nur ein begrenztes Bild der Realität unserer Patienten darstellen. Darüber hinaus wurde die Verwendung von nur drei psychometrischen Tests in unserem Fragebogen bevorzugt, um die Umfrage für die Teilnehmer durchführbar zu gestalten (Klag et al., 2017).

Die vorliegende Studie kann somit als Pilotstudie für weiterführende, vertiefende Untersuchungen verstanden werden.

## 6. Zusammenfassung

In unserer Studie lässt sich feststellen, dass etwa die Hälfte der CED Patienten starken Bedarf an einer zusätzlichen Psychotherapie ausdrückt. Die Bewertung von einigen prädiktiven Variablen, wie vorherige operative Eingriffe, vorherige Psychotherapie, Rauchgewohnheiten und eventuell das Erkenntnisniveau der CED Patienten in Verbindung mit den ADAPT-, PA-F-KF- und SIBDQ-Scores, erlaubt es Patienten mit hoher Psychotherapie-Nachfrage zu identifizieren. Trotz der umfassenden Bewertung in unserer Studie und der Identifizierung der oben genannten prädiktiven Variablen ist es immer noch nicht möglich, alle Faktoren zu erklären, die zu einer PT-Nachfrage bei CED Patienten führen.

Das von uns erarbeitete Modell erklärt etwa ein Drittel der Varianz der Psychotherapie-Nachfrage in unserem Patientenkollektiv.

Es ist daher anzunehmen, dass es weitere Einflussfaktoren gibt, welche in zukünftigen Studien erforscht werden sollten.

Zusätzliche Daten unserer Studie bezüglich einer niedrigen Lebensqualität sowohl bei MC als auch bei CU Patienten erlaubten die Identifizierung von besonders benachteiligten Patienten wie Rauchern, Patienten mit extra-intestinalen Manifestationen (EIM) und Patienten, die eine hohe Anzahl an verschiedenen Medikamenten einnehmen. Auch die Progredienzangst spielt bei der Lebensqualität und dem Bedarf nach Psychotherapie eine wichtige Rolle und sie manifestiert sich unter anderem bei weiblichen Patienten, die häufig stationär behandelt wurden und keine Teilnahme an einer Selbsthilfegruppe und/oder Patientenvereinigung aufzeigten.

Um CED Patienten effektiver zu helfen und eine ganzheitliche Behandlung anzubieten, sollten zukünftige Studien, sowohl bezüglich der Lebensqualität als auch der Progredienzangst, zur Identifizierung zusätzlicher Faktoren dienen, die die jeweils fehlenden 50% der Varianz unserer multiplen-, linearen Regressionanalysen für MC und CU im Voraus erklären können.

Abschließend bieten unsere Daten den ersten Schritt für eine rationale und genauere Planung des CED-Patienten-Managements in der täglichen klinischen Routine und vermeidet „Mainstream-psychotherapeutische“ Therapieangebote.

Die psychologischen Scores und weitere Screening-Tools-Variablen können somit zu einer „personalisierten Medizin“ in Bezug auf psychotherapeutische Interventionen bei CED, zur Verbesserung der Lebensqualität und zur Senkung der Progredienzangst in der täglichen Versorgung genutzt werden.

## 7. Literaturverzeichnis

- Abraham, C., & Medzhitov, R. (2011). Interactions Between the Host Innate Immune System and Microbes in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, *140*(6), 1729–1737. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.012>
- Akobeng, A. K., & Gardener, E. (2005). Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD003715. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003715.pub2>
- Alexander F. (1951). Grundzüge des psychologischen Vorgehens, Emotionale Faktoren bei gastrointestinalen Störungen. In *Psychosomatische Medizin: Grundlagen und Anwendungsgebiete* (pp. 32-95). (2. Auflage). Berlin: De Gruyter.
- Alós, R., & Hinojosa, J. (2008). Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World Journal of Gastroenterology*, *14*(36), 5532–5539.
- Ananthakrishnan, A. N., Gainer, V. S., Cai, T., Perez, R. G., Cheng, S.-C., Savova, G., ... Liao, K. P. (2013a). Similar risk of Depression and Anxiety following surgery or hospitalization for Crohn's disease and Ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, *108*(4), 594–601. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.471>
- Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., de Silva, P., Korzenik, J. R., ... Chan, A. T. (2013b). A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, *145*(5), 970–977. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.050>
- Angelberger, S., Reinisch, W., Messerschmidt, A., Miehsler, W., Novacek, G., Vogelsang, H., & Dejaco, C. (2011). Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *Journal of Crohn's & Colitis*, *5*(2), 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.10.005>

- Annese, V., Daperno, M., Rutter, M. D., Amiot, A., Bossuyt, P., East, J., ... European Crohn's and Colitis Organisation. (2013). European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 7(12), 982–1018. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.016>
- Ballegaard, M., Bjergstrøm, A., Brøndum, S., Hylander, E., Jensen, L., & Ladefoged, K. (1997). Self-Reported Food Intolerance in Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 32(6), 569–571. <https://doi.org/10.3109/00365529709025101>
- Banerjee, A. K., & Peters, T. J. (1989). The history of Crohn's disease. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 23(2), 121–124.
- Bannaga, A. S., & Selinger, C. P. (2015). Inflammatory bowel disease and anxiety: links, risks, and challenges faced. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 8, 111–117. <https://doi.org/10.2147/CEG.S57982>
- Bapat, R. D., Ravishankar, D. K., Rohandia, O., Joshi, A. S., & Vora, I. M. (1995). Non-specific granulomatous inflammatory lesions of small bowel. *Journal of Postgraduate Medicine*, 41(1), 1–2.
- Baron, J. H. (2000). Inflammatory bowel disease up to 1932. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, 67(3), 174–189.
- Becker, H. M., Grigat, D., Ghosh, S., Kaplan, G. G., Dieleman, L., Wine, E., ... Barkema, H. W. (2015). Living with inflammatory bowel disease: A Crohn's and Colitis Canada survey. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 29(2), 77–84.
- Behrens, R. (2006a). Psychologische und Psychotherapeutische Betreuung. In *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendalter* (2. Auflage, pp. 92–97). Bremen: UNI-MED.

- Behrens, R. (2006b). Psychosoziale Aspekte. In *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendalter* (2. Auflage, pp. 36–42). Bremen: UNI-MED.
- Ben-Arye, E., Goldin, E., Wengrower, D., Stamper, A., Kohn, R., & Berry, E. (2002). Wheat grass juice in the treatment of active distal ulcerative colitis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *37*(4), 444–449.
- Bennebroek Evertsz', F., Thijssens, N. a. M., Stokkers, P. C. F., Grootenhuis, M. A., Bockting, C. L. H., Nieuwkerk, P. T., & Sprangers, M. a. G. (2012). Do Inflammatory Bowel Disease patients with anxiety and depressive symptoms receive the care they need? *Journal of Crohn's & Colitis*, *6*(1), 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.07.006>
- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., ... Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, *11*, 200. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
- Berliner Morgenpost (2011, July 7). Studie: Frauen gesundheitsbewusster als Männer. Retrieved 27 September 2017, Zugriff: 09.07.2019, <https://www.morgenpost.de/familie/article105037064/Studie-Frauen-gesundheitsbewusster-als-Maenner.html>
- Berkowitz, L., Schultz, B. M., Salazar, G. A., Pardo-Roa, C., Sebastián, V. P., Álvarez-Lobos, M. M., & Bueno, S. M. (2018). Impact of Cigarette Smoking on the Gastrointestinal Tract Inflammation: Opposing Effects in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Frontiers in Immunology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00074>
- Bernstein, C. N., Kraut, A., Blanchard, J. F., Rawsthorne, P., Yu, N., & Walld, R. (2001). The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *The American Journal of Gastroenterology*, *96*(7), 2117–2125. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03946.x>
- Beyer-Berjot, L., Maggiori, L., Birnbaum, D., Lefevre, J. H., Berdah, S., & Panis, Y. (2013). A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal

- anastomosis: a 2-center study. *Annals of Surgery*, 258(2), 275–282. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182813741>
- Biedermann, L., Mwinyi, J., Scharl, M., Frei, P., Zeitz, J., Kullak-Ublick, G. A., ... Rogler, G. (2013). Bilberry ingestion improves disease activity in mild to moderate ulcerative colitis - an open pilot study. *Journal of Crohn's & Colitis*, 7(4), 271–279. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.07.010>
- Bischoff, S. C., Koletzko, B., Lochs, H., Meier, R., & Committee, und das D. S. (2014). S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE) und der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 39(03), e72–e98. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370084>
- Bishop, J., Lemberg, D., & Day, A. (2014). Managing inflammatory bowel disease in adolescent patients. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 5, 1–13. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S37956>
- Bitton, A., Dobkin, P. L., Edwardes, M. D., Sewitch, M. J., Meddings, J. B., Rawal, S., ... Wild, G. E. (2008). Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*, 57(10), 1386–1392. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.134817>
- Bitton, A., Peppercorn, M. A., Antonioli, D. A., Niles, J. L., Shah, S., Bousvaros, A., ... Stevens, A. C. (2001). Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 120(1), 13–20.
- Boot, A. M., Bouquet, J., Krenning, E. P., & de Muinck Keizer-Schrama, S. M. (1998). Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut*, 42(2), 188–194.

- Booth I, Harries J. (1984). Inflammatory bowel disease in childhood. *Gut*, 25, 188–202. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.25.2.188>
- Boye, B., Lundin, K. E. A., Jantschek, G., Leganger, S., Mokleby, K., Tangen, T., ... Jahnsen, J. (2011). INSPIRE study: Does stress management improve the course of inflammatory bowel disease and disease-specific quality of life in distressed patients with ulcerative colitis or crohn's disease? A randomized controlled trial. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17, 1863–1873. <https://doi.org/10.1002/ibd.21575>
- Brydon, L., Walker, C., Wawrzyniak, A. J., Chart, H., & Steptoe, A. (2009). Dispositional optimism and stress-induced changes in immunity and negative mood. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(6), 810–816. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.018>
- Cadman, D., Boyle, M., Szatmari P., Offord D.R., (1987). Chronic illness, disability, and mental and social well-being: findings of the Ontario Child Health Study. *Pediatrics* 79(5), 805-813.
- Calsbeek, H., Rijken, M., Bekkers, M.J., Kerssens, J.J., Dekker, J., van Berge Henegouwen, G.P. (2002). Social position of adolescents with chronic digestive disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(5), 543–9.
- Cámara, R. J. a, Schoepfer, A. M., Pittet, V., Begré, S., & Känel, R. von. (2011). Mood and nonmood components of perceived stress and exacerbation of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(11), 2358–2365. <https://doi.org/10.1002/ibd.21623>
- Caprilli, R., Gassull, M. A., Escher, J. C., Moser, G., Munkholm, P., Forbes, A., ... Hawkey, C. J. (2006). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*, 55(Suppl 1), i36–i58. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.081950c>
- Cario, E. (2003). Toll-like receptors and intestinal defence: molecular basis and therapeutic implications. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 5(19), 1–15. <https://doi.org/doi:10.1017/S1462399403006501>

- Chan, S. S. M., Luben, R., van Schaik, F., Oldenburg, B., Bueno-de-Mesquita, H. B., Hallmans, G., ... Hart, A. R. (2014). Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(11), 2013–2021. <https://doi.org/10.1097/MIB.000000000000168>
- Conley, S., Proctor, D. D., Jeon, S., Sandler, R. S., & Redeker, N. S. (2017). Symptom clusters in adults with inflammatory bowel disease. *Research in Nursing & Health*, 40(5), 424–434. <https://doi.org/10.1002/nur.21813>
- Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1785–1794.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.055>
- Crohn, B. B., Ginzburg, L., & Oppenheimer, G. D. (1952). Regional ileitis; a pathologic and clinical entity. *The American Journal of Medicine*, 13(5), 583–590.
- Dalziel, T. K. (1989). Chronic interstitial enteritis. *Diseases of the Colon and Rectum*, 32(12), 1076–1078.
- Danese, S., Bonovas, S., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Positioning Ustekinumab in Crohn's Disease: From Clinical Evidence to Clinical Practice. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(10), 1258–1266. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx079>
- Danese, S., Fiorino, G., Peyrin-Biroulet, L., Lucenteforte, E., Virgili, G., Moja, L., & Bonovas, S. (2014). Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 160(10), 704–711. <https://doi.org/10.7326/M13-2403>
- Dignass, A., Preiss, J. C., Aust, D. E., Autschbach, F., Ballauff, A., Barretton, G., ... Stallmach, A. (2011). [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*, 49(9), 1276–1341. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1281666>

- Ding, Y.-P., Ladeiro, Y., Morilla, I., Bouhnik, Y., Marah, A., Zaag, H., ... Ogier-Denis, E. (2017). Integrative Network-based Analysis of Colonic Detoxification Gene Expression in Ulcerative Colitis According to Smoking Status. *Journal of Crohn's & Colitis*, 11(4), 474–484. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw179>
- Dixon, L. J., Kabi, A., Nickerson, K. P., & McDonald, C. (2015). Combinatorial Effects of Diet and Genetics on Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(4), 912–922. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000289>
- Drossman, D. A., Leserman, J., Li, Z. M., Mitchell, C. M., Zagami, E. A., & Patrick, D. L. (1991). The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. *Psychosomatic Medicine*, 53(6), 701–712.
- Duricova, D., Burisch, J., Jess, T., Gower-Rousseau, C., Lakatos, P. L., & ECCO-EpiCom. (2014). Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature. *Journal of Crohn's & Colitis*, 8(11), 1351–1361. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.05.006>
- Eadala, P., Matthews, S. B., Waud, J. P., Green, J. T., & Campbell, A. K. (2011). Association of lactose sensitivity with inflammatory bowel disease--demonstrated by analysis of genetic polymorphism, breath gases and symptoms. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34(7), 735–746. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04799.x>
- El-Salhy, M., Solomon, T., Hausken, T., Gilja, O. H., & Hatlebakk, J. G. (2017). Gastrointestinal neuroendocrine peptides/amines in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 23(28), 5068–5085. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i28.5068>
- Elsenbruch, S., Langhorst, J., Popkirowa, K., Müller, T., Luedtke, R., Franken, U., ... Dobos, G. J. (2005). Effects of mind-body therapy on quality of life and neuroendocrine and cellular immune functions in patients with ulcerative colitis. 2005; 74: 277-87.

*Psychotherapy and Psychosomatics*, 74(5), 277–287. <https://doi.org/10.1159/000086318>

Enck, P., & Schäfer, R. (1996). [Psychosocial factors in Crohn disease - an overview].

*Zeitschrift für Gastroenterologie*, 34(10), 708–713.

Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science (New York, N.Y.)*, 196(4286), 129–136.

Engst-Hastreiter, U., Henrich, G., & Duran, G. (2003). Belastungsscreening und Bedarfsanalyse psychosozialer Unterstützung bei chronischen Erkrankungen (Rheuma, Krebs) in der stationären Rehabilitation am Beispiel von Progredienzangst (PA). *DRV-Schriften*, 40, 234–236.

Fazio, V. W., Marchetti, F., Church, M., Goldblum, J. R., Lavery, C., Hull, T. L., ... Secic, M. (1996). Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Annals of Surgery*, 224(4), 563.

Feagan, B. G., Fedorak, R. N., Irvine, E. J., Wild, G., Sutherland, L., Steinhart, A. H., ... McDonald, J. W. (2000). A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 342(22), 1627–1632. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006013422202>

Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Sands, B. E., Hanauer, S., Colombel, J.-F., Sandborn, W. J., ... GEMINI 1 Study Group. (2013). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, 369(8), 699–710. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215734>

Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Gasink, C., Jacobstein, D., Lang, Y., Friedman, J. R., ... UNITY-IM-UNITY Study Group. (2016). Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 375(20), 1946–1960. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>

- Fernández-Clotet, A., Castro-Poceiro, J., & Panés, J. (2018). Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 1–12. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1532291>
- Fichera, A., & Michelassi, F. (2007). Surgical treatment of Crohn's disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 11(6), 791–803. <https://doi.org/10.1007/s11605-006-0068-9>
- Fischer, I., Schwab, F., & Krause, R. (1995). Affektives Ausdrucksverhalten gesunder und an Colitis erkrankter männlicher und weiblicher Erwachsener. Studien zur Psychosomatik. *Zeitschrift Für Klinische Psychologie*, 24 (3), 230–238.
- Freitas, T. H., Hyphantis, T. N., Andreoulakis, E., Quevedo, J., Miranda, H. L., Alves, G. S., ... Carvalho, A. F. (2015). Religious coping and its influence on psychological distress, medication adherence, and quality of life in inflammatory bowel disease. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 37(3), 219–227. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1507>
- Fuller-Thomson, E., & Sulman, J. (2006). Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(8), 697–707.
- García-Vega, E., & Fernandez-Rodriguez, C. (2004). A stress management programme for Crohn's disease. *Behaviour Research and Therapy*. 2004. 24 (4) 367-383. *Behaviour Research and Therapy*, 42(4), 367–383. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(03\)00146-3](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(03)00146-3)
- Gazzard, B. G. (1987). The quality of life in Crohn's disease. *Gut*, 28(4), 378–381.
- Geller, S. A., & de Campos, F. P. F. (2015). Crohn disease. *Autopsy & Case Reports*, 5(2), 5–8. <https://doi.org/10.4322/acr.2015.001>

- Gerhardt, H., Seifert, F., Buvari, P., Vogelsang, H., & Repges, R. (2001). Therapy of active Crohn disease with *Boswellia serrata* extract H 15. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*, *39*(1), 11–17. <https://doi.org/10.1055/s-2001-10708>
- Gionchetti, P., Rizzello, F., Helwig, U., Venturi, A., Lammers, K. M., Brigidi, P., ... Campieri, M. (2003). Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, *124*(5), 1202–1209.
- Gold, N., Issenman, R., Roberts, J., & Watt, S. (2000). Well-adjusted children: an alternate view of children with inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal complaints. *Inflammatory Bowel Diseases*, *6*(1), 1–7.
- Goldstein, N., & Dulai, M. (2006). Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *American Journal of Clinical Pathology*, *126*(3), 365–376. <https://doi.org/10.1309/UAXMW3428PGN9HJ3>
- Gómez-Gil, E., Vidal, A., Panés, J., Jaén, J., Peri, J. M., Fernández-Egea, E., & Piqué, J. M. (2003). Relationship between patient's subjective stress perception and the course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia Y Hepatologia*, *26*(7), 411–416.
- Goodhand, J. R., Greig, F. I. S., Koodun, Y., McDermott, A., Wahed, M., Langmead, L., & Rampton, D. S. (2012). Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflammatory Bowel Diseases*, *18*(7), 1232–1239. <https://doi.org/10.1002/ibd.21846>
- Gower-Rousseau, C., Dauchet, L., Vernier-Massouille, G., Tilloy, E., Brazier, F., Merle, V., ... Colombel, J.-F. (2009). The Natural History of Pediatric Ulcerative Colitis: A Population-Based Cohort Study. *The American Journal of Gastroenterology*, *104*(8), 2080–2088. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.177>

- Graff, L. A., Walker, J. R., & Bernstein, C. N. (2009). Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflammatory Bowel Diseases*, *15*(7), 1105–1118. <https://doi.org/10.1002/ibd.20873>
- Günther, C., Martini, E., Wittkopf, N., Amann, K., Weigmann, B., Neumann, H., ... Becker, C. (2011). Caspase-8 regulates TNF- $\alpha$ -induced epithelial necroptosis and terminal ileitis. *Nature*, *477*(7364), 335–339. <https://doi.org/10.1038/nature10400>
- Hanai, H., Iida, T., Takeuchi, K., Watanabe, F., Maruyama, Y., Andoh, A., ... Koide, Y. (2006). Curcumin Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *4*(12), 1502–1506. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.08.008>
- Hartman, C., Eliakim, R., & Shamir, R. (2009). Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *15*(21), 2570–2578. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2570>
- Hartmann F., Stange E.F., Ratgeber Morbus Crohn (2016). In *Gastro Liga e.V.* (Stand: April 2019). Zugriff: 21.05.2019, [https://www.gastro-liga.de/fileadmin/download/Morbus\\_Crohn\\_145-04-16.pdf](https://www.gastro-liga.de/fileadmin/download/Morbus_Crohn_145-04-16.pdf)
- Häuser, W., Moser, G., Klose, P., & Mikocka-Walus, A. (2014). Psychosocial issues in evidence-based guidelines on inflammatory bowel diseases: a review. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(13), 3663–3671. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i13.3663>
- Helzer, J. E., Stillings, W. A., Chammas, S., Norland, C. C., & Alpers, D. H. (1982). A controlled study of the association between ulcerative colitis and psychiatric diagnoses. *Digestive Diseases and Sciences*, *27*(6), 513–518.
- Henriksen, M., Jahnsen, J., Lygren, I., Aadland, E., Schulz, T., Vatn, M. H., ... Ibsen Study Group. (2007). Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *42*(5), 602–610. <https://doi.org/10.1080/00365520601076124>

- Henriksen, M., Jahnsen, J., Lygren, I., Sauar, J., Kjellevoid, Ø., Schulz, T., ... Moum, B. (2006a). Ulcerative colitis and clinical course: Results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(7), 543–550. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000225339.91484.fc>
- Henriksen, M., Jahnsen, J., Lygren, I., Sauar, J., Schulz, T., Stray, N., ... GROUP, T. I. S. (2006b). Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: Results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41(9), 1037–1043. <https://doi.org/10.1080/00365520600554527>
- Herold, G. (2015). Innere Medizin. In *Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen* (pp. 477–484). Köln: Herold, Gerd.
- Herrlinger, K., Stange, E.F., (2018) . Therapie-Algorithmen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Dr. Falk Pharma GmbH, 15. Anlage.
- Herschbach, P., Dankert, A., Duran-Atzinger, G., Waadt, S., Engst-Hastreiter, U., Keller, M., Henrich, G., P., Duran-Atzinger, G., Waadt, S., Engst-Hastreiter, U., Keller, M., & Henrich, G. (2001). Diagnostik von Progredienzangst – Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Progredienzangst bei Patienten mit Krebserkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Rehabilitation. *Institut und Poliklinik für Psychosomatische Medizin, Psychotherapie und Medizinische Psychologie der Technischen Universität München*. Zugriff: 13.05.2019, <http://forschung.deutsche-rentenversicherung.de/ForschPortalWeb/rehaDoc.pdf?rehaid=82EF8B8F899B55CEC1256E6A003B729D>
- Hoffmann, J. C., Kroesen, A. J., & Klump, B. (2009a). Geschichte der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). In *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Handbuch für die Klinik und Praxis*. (2. Auflage, pp. 2-6). New York: Thieme.

- Hoffmann, J. C., Kroesen, A. J., & Klump, B. (2009b). Grundlagen der CED. In *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Handbuch für die Klinik und Praxis*. (2. Auflage, pp. 8-65). New York: Thieme.
- Hoffmann, J. C., Zeitz, M., Bischoff, S. C., Brambs, H. J., Bruch, H. P., Buhr, H. J., ... Wittekind, C. (2004). Diagnostik und Therapie der Colitis Ulcerosa: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zusammen mit dem Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 42(09), 979–983. <https://doi.org/10.1055/s-2004-813510>
- Hudson, M., Flett, G., Sinclair, T. S., Brunt, P. W., Templeton, A., & Mowat, N. A. (1997). Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 58(2), 229–237.
- Irvine, E. J. (1996a). Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease and Other Chronic Diseases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 31(sup221), 26–28. <https://doi.org/10.3109/00365529609095550>
- Irvine, E. J., Zhou, Q., & Thompson, A. K. (1996b). The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *The American Journal of Gastroenterology*, 91(8), 1571–1578.
- Janke, K.-H., Klump, B., Gregor, M., Meisner, C., & Haeuser, W. (2005). Determinants of life satisfaction in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 11(3), 272–286.
- Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., ... Cho, J. H. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422), 119–124. <https://doi.org/10.1038/nature11582>

- Jowett, S. L., Seal, C. J., Barton, J. R., & Welfare, M. R. (2001). The short inflammatory bowel disease questionnaire is reliable and responsive to clinically important change in ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, *96*(10), 2921–2928. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04682.x>
- Karlinger, K., Györke, T., Makö, E., Mester, Á., & Tarján, Z. (2000). The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *European Journal of Radiology*, *35*(3), 154–167. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(00\)00238-2](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(00)00238-2)
- Karmiris, K., Avgerinos, A., Tavernaraki, A., Zeglinas, C., Karatzas, P., Koukouratos, T., ... Koutroubakis, I. E. (2016). Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, *10*(4), 429–436. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv232>
- Keller, W., Pritsch, M., Von Wietersheim, J., Scheib, P., Osborn, W., Balck, F., ... German Study Group on Psychosocial Intervention in Crohn's Disease. (2004). Effect of psychotherapy and relaxation on the psychosocial and somatic course of Crohn's disease: main results of the German Prospective Multicenter Psychotherapy Treatment study on Crohn's Disease. *Journal of Psychosomatic Research*, *56*(6), 687–696. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00122-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00122-3)
- Khalili, H., Ananthakrishnan, A. N., Konijeti, G. G., Liao, X., Higuchi, L. M., Fuchs, C. S., ... Chan, A. T. (2013). Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ*, *347*, f6633. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6633>
- Kiecolt-Glaser, J. K., Derry, H. M., & Fagundes, C. P. (2015). Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *The American Journal of Psychiatry*, *172*(11), 1075–1091. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020152>
- Klag, T., Mazurak, N., Fantasia, L., Schwille-Kiuntke, J., Kirschniak, A., Falch, C., Goetz, M., Malek, N.P., Enck, P., Wehkamp, J. (2017). High Demand for Psychotherapy in Patients

- with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(10), 1796-1802. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001216>
- Kondrup, J., Rasmussen, H. H., Hamberg, O., Stanga, Z., & Ad Hoc ESPEN Working Group. (2003). Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 22(3), 321–336.
- Kordy, H., & Normann, D. (1992). [Psychological and somatic factors in the disease course of Crohn disease]. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 42(5), 141–149.
- Koslowski, M. J., Teltschik, Z., Beisner, J., Schaeffeler, E., Wang, G., Kübler, I., ... Wehkamp, J. (2012). Association of a Functional Variant in the Wnt Co-Receptor LRP6 with Early Onset Ileal Crohn's Disease. *PLoS Genetics*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002523>
- Krebs, S., Omer, T. N., & Omer, B. (2010). Wormwood (*Artemisia absinthium*) suppresses tumour necrosis factor alpha and accelerates healing in patients with Crohn's disease - A controlled clinical trial. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 17(5), 305–309. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.10.013>
- Kruis, W., Fric, P., Pokrotnieks, J., Lukás, M., Fixa, B., Kascák, M., ... Schulze, J. (2004). Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*, 53(11), 1617–1623. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.037747>
- Kunzendorf, S., Jantschek, G., Straubinger, K., Heberlein, I., Homann, N., Ludwig, D., & Benninghoven, D. (2007). The Luebeck interview for psychosocial screening in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13(1), 33–41. <https://doi.org/10.1002/ibd.20050>

- Lala, S., Ogura, Y., Osborne, C., Hor, S. Y., Bromfield, A., Davies, S., ... Keshav, S. (2003). Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology*, *125*(1), 47–57.
- Langholz, E., Munkholm, P., Davidsen, M., & Binder, V. (1994). Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*, *107*(1), 3–11.
- Langholz, E., Munkholm, P., Krasilnikoff, P. A., & Binder, V. (1997). Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *32*(2), 139–147.
- Langhorst, J., Anthonisen, I. B., Steder-Neukamm, U., Lüdtkke, R., Spahn, G., Michalsen, A., & Dobos, G. J. (2005). Amount of systemic steroid medication is a strong predictor for the use of complementary and alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease: results from a German national survey. *Inflammatory Bowel Diseases*, *11*(3), 287–295.
- Langhorst, J., Hofstetter, A., Wolfe, F., & Häuser, W. (2013). Short-term stress, but not mucosal healing nor depression was predictive for the risk of relapse in patients with ulcerative colitis: a prospective 12-month follow-up study. *Inflammatory Bowel Diseases*, *19*(11), 2380–2386. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182a192ba>
- Langhorst, J., Mueller, T., Luedtke, R., Franken, U., Paul, A., Michalsen, A., ... Elsenbruch, S. (2007). Effects of a comprehensive lifestyle modification program on quality-of-life in patients with ulcerative colitis: A twelve-month follow-up. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *42*(6), 734–745. <https://doi.org/10.1080/00365520601101682>
- Larson, D. W., Dozois, E. J., Piotrowicz, K., Cima, R. R., Wolff, B. G., & Young-Fadok, T. M. (2005). Laparoscopic-assisted vs. open ileal pouch-anal anastomosis: functional outcome in a case-matched series. *Diseases of the Colon and Rectum*, *48*(10), 1845–1850. <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0143-4>

- Latella, G., Vernia, P., Viscido, A., Frieri, G., Cadau, G., Cocco, A., ... Caprilli, R. (2002). GI distension in severe ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(5), 1169–1175. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05691.x>
- Lerebours, E., Gower-Rousseau, C., Merle, V., Brazier, F., Debeugny, S., Marti, R., ... Benichou, J. (2007). Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *The American Journal of Gastroenterology*, 102(1), 122–131. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00931.x>
- Levenstein, S. (1996). Is there health in wellness? *Journal of Clinical Gastroenterology*, 23(2), 94-6.
- Lichtenstein, G., & Loftus, E. V. J. (2017). Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in the Treatment of Ulcerative Colitis: Open-Label, Lon-Term Extension Study. <https://doi.org/#OP095>
- Linskens, R. K., Mallant-Hent, R. C., Groothuismink, Z. M. A., Bakker-Jonges, L. E., van de Merwe, J. P., Hooijkaas, H., ... Meuwissen, S. G. M. (2002). Evaluation of serological markers to differentiate between ulcerative colitis and Crohn's disease: pANCA, ASCA and agglutinating antibodies to anaerobic coccoid rods. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 14(9), 1013–1018.
- Loftus, E. V. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126(6), 1504–1517.
- Lopez-Siles, M., Martinez-Medina, M., Abellà, C., Busquets, D., Sabat-Mir, M., Duncan, S. H., ... Garcia-Gil, L. J. (2015). Mucosa-Associated Faecalibacterium prausnitzii Phylotype Richness Is Reduced in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Applied and Environmental Microbiology*, 81(21), 7582–7592. <https://doi.org/10.1128/AEM.02006-15>
- Lunney, P. C., Kariyawasam, V. C., Wang, R. R., Middleton, K. L., Huang, T., Selinger, C. P., ... Leong, R. W. L. (2015). Smoking prevalence and its influence on disease course and

- surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42(1), 61–70. <https://doi.org/10.1111/apt.13239>
- Maes, M., Kubera, M., & Leunis, J.-C. (2008). The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinology Letters*, 29(1), 117–124.
- Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., Gloux, K., Pelletier, E., Frangeul, L., ... Dore, J. (2006). Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*, 55(2), 205–211. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073817>
- Mañosa, M., Navarro-Llavat, M., Marín, L., Zabana, Y., Cabré, E., & Domènech, E. (2013). Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 48(4), 427–432. <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.772229>
- Marks, D. J., Harbord, M. W., MacAllister, R., Rahman, F. Z., Young, J., Al-Lazikani, B., ... Segal, A. W. (2006). Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *The Lancet*, 367(9511), 668–678. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68265-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68265-2)
- Marteau, P., Probert, C. S., Lindgren, S., Gassul, M., Tan, T. G., Dignass, A., ... Foldager, M. (2005). Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*, 54(7), 960–965. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.060103>
- Maunder, R. (2000). Mediators of stress effects in inflammatory bowel disease: not the usual suspects. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(6), 569–577.

- Mawdsley, J. E., & Rampton, D. S. (2005). Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*, *54*(10), 1481–1491. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.064261>
- McCarthy, D. M. (1995). Quality of Life: A Critical Assessment. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *30*(sup208), 141–146. <https://doi.org/10.3109/00365529509107777>
- McCombie, A. M., Mulder, R. T., & Geary, R. B. (2013). Psychotherapy for inflammatory bowel disease: A review and update. *Journal of Crohn's and Colitis*, *7*(12), 935–949. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.02.004>
- Mehnert, A., Herschbach, P., Berg, P., Henrich, G., & Koch, U. (2006). [Fear of progression in breast cancer patients--validation of the short form of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q-SF)] Progredienzangst bei Brustkrebspatientinnen - Validierung der Kurzform des Progredienzangstfragenbogens PA-F-KF. *Z Psychosom Med Psychother.* *52* (2006) 274-288. *Zeitschrift Fur Psychosomatische Medizin Und Psychotherapie*, *52*(3), 274–288.
- Miehsler, W., Dejaco, C., & Moser, G. (2008a). Factor analysis of ADAPT questionnaire for assessment of subjective need for psychological interventions. *Inflammatory Bowel Diseases*, *14*. <https://doi.org/10.1002/ibd.20256>
- Miehsler, W., Weichselberger, M., Offerlbauer-Ernst, A., Dejaco, C., Reinisch, W., Vogelsang, H., ... Moser, G. (2004). Assessing the demand for psychological care in chronic diseases: development and validation of a questionnaire based on the example of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *10*(5), 637–645.
- Miehsler, W., Weichselberger, M., Offerlbauer-Ernst, A., Dejaco, C., Reinisch, W., Vogelsang, H., ... Moser, G. (2008b). Which patients with IBD need psychological interventions? A controlled study. *Inflammatory Bowel Diseases*, *14*(9), 1273–1280. <https://doi.org/10.1002/ibd.20462>

- Mikocka-Walus, A. A., Turnbull, D. A., Moulding, N. T., Wilson, I. G., Holtmann, G. J., & Andrews, J. M. (2008). Does psychological status influence clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and other chronic gastroenterological diseases: An observational cohort prospective study. *Biopsychosocial Medicine*, 2, 11. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-2-11>
- Mikocka-Walus, A., Pittet, V., Rossel, J.-B., von Känel, R., & Swiss IBD Cohort Study Group. (2016). Symptoms of Depression and Anxiety Are Independently Associated With Clinical Recurrence of Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 14(6), 829–835.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.12.045>
- Milne, B., Joachim, G., & Niedhardt, J. (1986). A stress management programme for inflammatory bowel disease patients. *Journal of Advanced Nursing*, 11(5), 561–567.
- Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., ... Kaplan, G. G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46–54.e42; quiz e30. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
- Moser, G. (2006). Should we incorporate psychological care into the management of IBD? *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 3(8), 416–417. <https://doi.org/10.1038/npcgasthep0549>
- Moser, G. (2007). Psychosomatische Aspekte chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. In *Psychosomatik in der Gastroenterologie und Hepatologie* (pp. 115-136). Springer-Verlag.
- Moskovitz, D. N., Maunder, R. G., Cohen, Z., McLeod, R. S., & MacRae, H. (2000). Coping behavior and social support contribute independently to quality of life after surgery for inflammatory bowel disease. *Diseases of the Colon and Rectum*, 43(4), 517–521.

- Mpofu, C., Watson, A. J., & Rhodes, J. M. (2004). Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD000279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000279.pub2>
- Murray. (1930). Psychogenic factors in the etiology of ulcerative colitis and bloody diarrhea. *Am J Sci*, 180, 239–243.
- Naftali, T., Lev, L. B., Yablecovitch, D., Yablekovitz, D., Half, E., & Konikoff, F. M. (2011). Treatment of Crohn's disease with cannabis: an observational study. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 13(8), 455–458.
- Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol EI, Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J.C.Y., Chan, F.K.L., Sung, J.J.Y., Kaplan, G.G. (2018). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 390(10114), 2769-2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
- Nguyen, G. C., Munsell, M., & Harris, M. L. (2008). Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, 14(8), 1105–1111. <https://doi.org/10.1002/ibd.20429>
- Nguyen, G. C., Nugent, Z., Shaw, S., & Bernstein, C. N. (2011). Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology*, 141(1), 90–97. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.03.050>
- Ochsenkühn, T., Janelidze, S., Tillack, C., & Beigel, F. (2018). P759 Ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or -intolerant ulcerative colitis [Science]. *Inflammatory Bowel Diseases*. Zugriff: 23.10.2018, <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2018/item/p759-ustekinumab-as-rescue-treatment-in-therapy-refractory-or-intolerant-ulcerative-colitis.html>

- Ostaff, M. J., Stange, E.F., Wehkamp, J., (2013) Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology. *EMBO Molecular Medicine*, 5(10), 1465-1483. <https://doi.org/10.1002/emmm.201201773>
- Ott, C., Obermeier, F., Thieler, S., Kemptner, D., Bauer, A., Schölmerich, J., ... Timmer, A. (2008). The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 20(9), 917–923. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f97b33>
- Overbeck G, Grabhorn R, Stirn A, Jordan J. (1991). Neuere Entwicklungen in der Psychosomatischen Medizin. *Psychotherapeut*, 44,1. <https://doi.org/10.1007/s002780050141>
- Padmavathi, B., Sharma, S., Astekar, M., Rajan, Y., & Sowmya, G. (2014). Oral Crohn's disease. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP*, 18(Suppl 1), S139–S142. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.141369>
- Panaccione, R., Ghosh, S., Middleton, S., Márquez, J. R., Scott, B. B., Flint, L., ... Rutgeerts, P. (2014). Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 146(2), 392-400.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.052>
- Park, S. J., Kim, W. H., & Cheon, J. H. (2014). Clinical characteristics and treatment of inflammatory bowel disease: A comparison of Eastern and Western perspectives. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 20(33), 11525–11537. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11525>
- Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E. V., Colombel, J.-F., & Sandborn, W. J. (2010). The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(2), 289–297. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.579>
- Pfizer Deutschland GmbH. (2018, September 12). Pfizer.de: Tofacitinib (Xeljanz®): Ein neuer Weg in der Behandlung von Colitis ulcerosa - Meldungen - Presse. Zugriff: 23.10.2018,

<https://www.pfizer.de/presse/meldungen/details/news/tofacitinib-xeljanzR-ein-neuer-weg-in-der-behandlung-von-colitis-ulcerosa/>

- Piper, W. (2012). Krankheiten der Verdauungsorgane. In *Innere Medizin* (pp. 327-437). Springer-Verlag.
- Podolsky, D. K. (2002). Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*, 347(6), 417–429. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020831>
- Porcelli, P., Leoci, C., & Guerra, V. (1996). A prospective study of the relationship between disease activity and psychologic distress in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 31(8), 792–796.
- Prefontaine, E., Sutherland, L. R., Macdonald, J. K., & Cepoiu, M. (2009). Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD000067. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000067.pub2>
- Preiß, J. C., Bokemeyer, B., Buhr, H. J., Dignaß, A., Häuser, W., Hartmann, F., ... Hoffmann, J. C. (2014). Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 52(12), 1431–1484. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385199>
- Pullan, R. D., Thomas, G. A., Rhodes, M., Newcombe, R. G., Williams, G. T., Allen, A., & Rhodes, J. (1994). Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut*, 35(3), 353–359.
- Rao, S. S., Holdsworth, C. D., & Read, N. W. (1988). Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*, 29(3), 342–345.
- Reddy, M., Davis, C., Wong, J., Marsters, P., Pendley, C., & Prabhakar, U. (2007). Modulation of CLA, IL-12R, CD40L, and IL-2Ralpha expression and inhibition of IL-12- and

- IL-23-induced cytokine secretion by CNTO 1275. *Cellular Immunology*, 247(1), 1–11.  
<https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2007.06.006>
- Restellini, S., Khanna, R., & Afif, W. (2018). Therapeutic Drug Monitoring With Ustekinumab and Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 24(10), 2165–2172. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy134>
- Robertson, D. A., Ray, J., Diamond, I., & Edwards, J. G. (1989). Personality profile and affective state of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 30(5), 623–626.
- Rogler, G., Zeitz, J., & Biedermann, L. (2016). The Search for Causative Environmental Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases*, 34(Suppl. 1), 48–55. <https://doi.org/10.1159/000447283>
- Rose, M., Fliege, H., Hildebrandt, M., Körber, J., Arck, P., Dignass, A., & Klapp, B. (2000). [Validation of the new German translation version of the ‘Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire’ (SIBDQ)]. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, 38(4), 277–286. <https://doi.org/10.1055/s-2000-14868>
- Sachse, R. (1994). Veränderungsprozesse im Verlauf Klientenzentrierter Behandlung psychosomatischer Patienten. In K. Pawilik (Hrsg.), 39. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Psychologisches Institut I der Universität Hamburg, 601-602.
- Sachse, R. (2005a). Ein psychologisches Modell für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (pp. 13-33). In *Psychologische Psychotherapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen* (1. Auflage). Göttingen, Bern, Wien, Toronto, Seattle, Oxford, Prag: Hogrefe Verlag.
- Sachse, R. (2005b). Das Bochumer Psychosomatik-Projekt (pp. 105-118). In *Psychologische Psychotherapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen* (1. Auflage). Göttingen, Bern, Wien, Toronto, Seattle, Oxford, Prag: Hogrefe Verlag.

- Stange, E. F. (2015a). Colitis Ulcerosa. In *Entzündliche Darmerkrankungen* (pp. 177–223). Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Hanauer, S., Colombel, J.-F., Sands, B. E., ... Parikh, A. (2013). Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, *369*(8), 711–721. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>
- Sang, L.-X., Chang, B., Zhang, W.-L., Wu, X.-M., Li, X.-H., & Jiang, M. (2010). Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *16*(15), 1908–1915. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i15.1908>
- Sartor, R. B., & Wu, G. D. (2017). Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*, *152*(2), 327–339.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.012>
- Schauber, J., Rieger, D., Weiler, F., Wehkamp, J., Eck, M., Fellermann, K., ... Stange, E. F. (2006). Heterogeneous expression of human cathelicidin hCAP18/LL-37 in inflammatory bowel diseases. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *18*(6), 615–621.
- Schmidt, K. J., Herrlinger, K. R., Emmrich, J., Barthel, D., Koc, H., Lehnert, H., ... Büning, J. (2013). Short-term efficacy of tacrolimus in steroid-refractory ulcerative colitis - experience in 130 patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *37*(1), 129–136. <https://doi.org/10.1111/apt.12118>
- Schoepfer, A. M., Dehlavi, M.-A., Fournier, N., Safroneeva, E., Straumann, A., Pittet, V., ... IBD Cohort Study Group. (2013). Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *The American Journal of Gastroenterology*, *108*(11), 1744–1753; quiz 1754. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.248>

- Schoultz, M., Atherton, I., Hubbard, G., & Watson, A. J. (2013). Assessment of causal link between psychological factors and symptom exacerbation in inflammatory bowel disease: a protocol for systematic review of prospective cohort studies. *Systematic Reviews*, 2, 8. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-8>
- Schreiber, S., Hartmann, H., Kruis, W., Kucharzik, T., Mudter, J., Siegmund, B., ... Bokemeyer, B. (2016). [Inflammatory Bowel Disease Competence Network]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 59(4), 465–474. <https://doi.org/10.1007/s00103-016-2317-8>
- Schwarz, S. P., & Blanchard, E. B. (1991). Evaluation of a psychological treatment for inflammatory bowel disease. *Behaviour Research and Therapy*, 29(2), 167–177.
- Selinger, C. P., Lal, S., Eaden, J., Jones, D. B., Katelaris, P., Chapman, G., ... McLaughlin, J. (2013). Better disease specific patient knowledge is associated with greater anxiety in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 7(6), e214-218. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.014>
- Singh, H., Grewal, N., Arora, E., Kumar, H., & Kakkar, A. K. (2016). Vedolizumab: A novel anti-integrin drug for treatment of inflammatory bowel disease. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 7(1), 4–9. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.175016>
- Smith, G. D., Watson, R., Roger, D., McRorie, E., Hurst, N., Luman, W., & Palmer, K. R. (2002). Impact of a nurse-led counselling service on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Advanced Nursing*, 38(2), 152–160.
- Solberg, I. C., Lygren, I., Jahnsen, J., Aadland, E., Høie, O., Cvancarova, M., ... Group, A. the I. S. (2009). Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1080/00365520802600961>

- Sonneck, G., Mixa, E., Pucher, I., & Stampfer, S. (1994). Chronisch krank und ausgebrannt. Burnout bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis Ulcerosa. *Psychiatria Danubina*, 6 (3-4), 191–194.
- Sonnenberg, A. (1990). Occupational mortality of inflammatory bowel diseases. *Digestion* 1990; 46: 10-8. *Digestion*, 46(1), 10–18.
- Stange, E. F. (2015a). Colitis Ulcerosa. In *Entzündliche Darmerkrankungen* (pp. 177–223). Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Stange, E. F. (2015b). Diagnostik. In *Entzündliche Darmerkrankungen* (pp. 54–105). Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Stange, E. F. (2015c). Morbus Crohn: Klinik, Klassifikation und Krankheitsaktivität. In *Entzündliche Darmerkrankungen* (pp. 121–134). Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Stange, E. F. (2015d). Morbus Crohn: Konservative Therapie. In *Entzündliche Darmerkrankungen* (pp. 135–145). Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Stange, E. F. (2015e). Weitere Aspekte bei CED. In *Entzündliche Darmerkrankungen* (pp. 224–292). Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Stange, E. F. (2015f). Epidemiologie und Pathogenese. In *Entzündliche Darmerkrankungen* (pp. 3–53). Stuttgart: Schattauer.
- Stoffels, B., Sommer, N., Berteld, C., Vilz, T., von Websky, M., Kalff, J. C., & Pantelis, D. (2018). [Late Complications of Permanent Intestinal Stomata]. *Zentralblatt Für Chirurgie*. <https://doi.org/10.1055/a-0649-1230>
- Sutherland, L., & Macdonald, J. K. (2006). Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD000544. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000544.pub2>

- Tarrant, K. M., Barclay, M. L., Frampton, C. M. A., & Gearry, R. B. (2008). Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype—results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *The American Journal of Gastroenterology*, *103*(12), 3082–3093. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02212.x>
- Terjung, B., Kruis, W., Ratgeber Colitis Ulcerosa (2016) . *In Gastro Liga e.V.* (Stand: April 2019). Zugriff: 09.11.2018, [https://www.gastro-liga.de/fileadmin/download/Colitis\\_ulcerosa-131-04-19.pdf](https://www.gastro-liga.de/fileadmin/download/Colitis_ulcerosa-131-04-19.pdf)
- Testa, M. A., & Simonson, D. C. (1996). Assessment of quality-of-life outcomes. *The New England Journal of Medicine*, *334*(13), 835–840. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603283341306>
- Thachil, E., Hugot, J.-P., Arbeille, B., Paris, R., Grodet, A., Peuchmaur, M., ... Viala, J. (2012). Abnormal activation of autophagy-induced crinophagy in Paneth cells from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, *142*(5), 1097–1099.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.031>
- Timm, S., Svanes, C., Janson, C., Sigsgaard, T., Johannessen, A., Gislason, T., ... Schlünssen, V. (2014). Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe. *European Journal of Epidemiology*, *29*(6), 429–437. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9922-3>
- Tribbick, D., Salzberg, M., Connell, W., Macrae, F., Kamm, M., Bates, G., ... Knowles, S. (2017). Differences Across Illness Perceptions in Inflammatory Bowel Disease and Their Relationships to Psychological Distress and Quality of Life. *Gastroenterology Nursing: The Official Journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates*, *40*(4), 291–299. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000225>
- Truelove S.C., Witts L.J. (1955). Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* *22*(4947), 1041-1048.

- Valentini, L., Volkert, D., Schuetz, T., Ockenga, J., Pirlich, M., Druml, W., ... Lochs, H. (2013). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM): DGEM Terminologie in der Klinischen Ernährung. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 38, 97–111. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1332980>
- van der Woude, C. J., Ardizzone, S., Bengtson, M. B., Fiorino, G., Fraser, G., Katsanos, K., ... European Crohn's and Colitis Organization. (2015). The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 9(2), 107–124. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju006>
- van Dieren, J. M., van Bodegraven, A. A., Kuipers, E. J., Bakker, E. N., Poen, A. C., van Dekken, H., ... van der Woude, C. J. (2009). Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(2), 193–198. <https://doi.org/10.1002/ibd.20644>
- Varni, J. W., Bendo, C. B., Denham, J., Shulman, R. J., Self, M. M., Neigut, D. A., ... Pohl, J. F. (2015). PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Scales and Gastrointestinal Worry Scales in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases in comparison to healthy controls. *Quality of Life Research*, 24(2), 363–378. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0781-x>
- Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., & Rogler, G. (2015). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(8), 1982–1992. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>
- Vermeire, S., Carbonnel, F., Coulie, P. G., Geenen, V., Hazes, J. M. W., Masson, P. L., ... Louis, E. (2012). Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Journal of Crohn's & Colitis*, 6(8), 811–823. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.04.009>
- von Wietersheim, J., Scheib, P., Keller, W., Osborn, W., Pritsch, M., Balck, F., ... Schmelz-Schumacher, E. (2001). Die Wirksamkeit psychotherapeutischer Maßnahmen bei Morbus Crohn - Ergebnisse einer randomisierten, multizentrischen Studie1 - *PPmP* -

*Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie*, 51, 2–9. <https://doi.org/10.1055/s-2001-10029>

Waldner M.J., Rath T., Schürmann S., Bojarski C, Atreya R. (2017). Imaging of Mucosal Inflammation: Current Technological Developments, Clinical Implications, and Future Perspectives. *Frontiers in Immunology* 8, 1256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01256>

Walker, J. R., Ediger, J. P., Graff, L. A., Greenfeld, J. M., Clara, I., Lix, L., ... Bernstein, C. N. (2008). The Manitoba IBD cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *The American Journal of Gastroenterology*, 103(8), 1989–1997. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01980.x>

Wehkamp, J., Fellermann, K., Herrlinger, K. R., Baxmann, S., Schmidt, K., Schwind, B., ... Stange, E. F. (2002). Human beta-defensin 2 but not beta-defensin 1 is expressed preferentially in colonic mucosa of inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 14(7), 745–752.

Wehkamp, J., Fellermann, K., Herrlinger, K. R., Bevins, C. L., & Stange, E. F. (2005a). Mechanisms of disease: defensins in gastrointestinal diseases. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*, 2(9), 406–415. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0265>

Wehkamp, J., Götz, M., Herrlinger, K., Steurer, W., & Stange, E. F. (2016). Inflammatory Bowel Disease. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(5), 72–82. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0072>

Wehkamp, J., Harder, J., Weichenthal, M., Mueller, O., Herrlinger, K. R., Fellermann, K., ... Stange, E. F. (2003). Inducible and constitutive  $\beta$ -defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 9(4), 215–223. <https://doi.org/10.1097/00054725-200307000-00001>

- Wehkamp, J., Harder, J., Weichenthal, M., Schwab, M., Schäffeler, E., Schlee, M., ... Stange, E. F. (2004). NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut*, 53(11), 1658–1664. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.032805>
- Wehkamp, J., Salzman, N. H., Porter, E., Nuding, S., Weichenthal, M., Petras, R. E., ... Bevins, C. L. (2005b). Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(50), 18129–18134. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505256102>
- Wehkamp, J., & Stange, E. F. (2010). Paneth's disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 4(5), 523–531. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.05.010>
- Wenzel, U. A., Magnusson, M. K., Rydström, A., Jonstrand, C., Hengst, J., Johansson, M. E., ... Wick, M. J. (2014). Spontaneous Colitis in Muc2-Deficient Mice Reflects Clinical and Cellular Features of Active Ulcerative Colitis. *PLOS ONE*, 9(6), e100217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100217>
- Williet, N., Sarter, H., Gower-Rousseau, C., Adrianjafy, C., Olympie, A., Buisson, A., ... Peyrin-Biroulet, L. (2017). Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(2), 165–174. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw145>
- Yamamoto, T., Spinelli, A., Suzuki, Y., Saad-Hossne, R., Teixeira, F. V., de Albuquerque, I. C., ... Kotze, P. G. (2016). Risk factors for complications after ileocolonic resection for Crohn's disease with a major focus on the impact of preoperative immunosuppressive and biologic therapy: A retrospective international multicentre study. *United European Gastroenterology Journal*, 4(6), 784–793. <https://doi.org/10.1177/2050640615600116>
- Yanartas, O., Kani, H., Bicakci, E., Kilic, I., Banzragch, M., Acikel, C., ... Akin, H. (2016). The effects of psychiatric treatment on depression, anxiety, quality of life, and sexual

dysfunction in patients with inflammatory bowel disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 673–683. <https://doi.org/10.2147/NDT.S106039>.

Yantiss, R. K., & Odze, R. D. (2006). Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology*, 48(2), 116–132. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02248.x>

## **8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen, unter Betreuung von Prof. Dr. med. Jan Wehkamp und Dr. med. Thomas Klag durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Thomas Klag und des Doktorvaters Prof. Dr. med. Jan Wehkamp.

Der Aufruf zur Umfrage im Mitgliederjournal der Deutschen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa Vereinigung, dem „Bauchredner“, wurde mit der DCCV vereinbart und von Prof. Dr. med. Nisar P. Malek, Dr. med Thomas Klag sowie Prof. Dr. med. Jan Wehkamp verfasst.

Die Online-Umfrage wurde gemeinsam mit Dr. med. Thomas Klag unter Aufsicht von Prof. Dr. med. Jan Wehkamp und Prof. Dr. med. Nisar P. Malek gestaltet und von mir bewertet.

Die Bearbeitung der Ergebnisse und die grafische Darstellung wurden von mir angefertigt. Die Abbildung 41 sowie die Tabellen 2, 3, 4 und 5 wurden mit Unterstützung von Prof. Dr. Paul Enck realisiert.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie und in Zusammenarbeit mit Dr. med. Nazar Mazurak.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse und Teile der Diskussion, die aus diesem Dissertationsprojekt hervorgegangen sind, wurden während der Entstehung dieser Dissertation in einem Artikel mit dem Titel „High Demand for Psychotherapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease“ verfasst und im Oktober 2017 in der wissenschaftlichen Zeitung „Inflammatory Bowel Diseases“, Band 23, Ausgabe 10, Seite 1796 – 1802 publiziert. Teile dieser

Ergebnisse finden sich in den Kapiteln 2 - 5 dieser Ausarbeitung, unter Hinzufügung der Quelle „Klag et al. 2017“, wieder<sup>1</sup>.

Ich versichere, die Dissertation selbständig nach Anleitung durch Dr. med. Thomas Klag und Dr. med. Nazar Mazurak verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen, verwendet zu haben.

Tübingen, den 10. Juli 2019

---

Laura Fantasia

---

<sup>1</sup> Klag, T., Mazurak, N., Fantasia, L., Schwille-Kiuntke, J., Kirschniak, A., Falch, C., Goetz, M., Malek, N.P., Enck, P., Wehkamp, J. (2017). High Demand for Psychotherapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(10), 1796-1802. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001216>

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei denjenigen herzlich bedanken, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Dissertation unmöglich gewesen wäre:

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Jan Wehkamp, für die Bereitstellung des interessanten Themas, für die freundliche Hilfe in einer der bedeutsamsten Zeiten meines Lebens, für die ausführlichen und bereichernden Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene, für die Geduld, mit der er mich während dieser Zeit begleitet hat und dafür, dass er an meine Fähigkeiten geglaubt hat.

Herrn Dr. Thomas Klag bin ich für die exzellente Betreuung, für seine Bereitschaft meine Fragen schnell und präzise zu beantworten, für die Durchsicht meiner Arbeit und für das ausgezeichnete und liebevolle Engagement zum guten Gelingen dieser Dissertation zu einem großen Dank verpflichtet.

Auch Herrn Professor Dr. Paul Enck gilt mein Dank, welcher mich bei der Sortierung der Ergebnisse unterstützte und mir durch seine konstruktive Kritik half.

Herrn Dr. Nazar Mazurak danke ich für die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen, den konstruktiven Austausch, und für seine wertvolle Zeit bei der Diskussion wissenschaftlicher Fragen.

Herr Dr. David Goldeck möchte ich für die professionelle Hilfe, die kritische Auseinandersetzung und die differenzierten Anmerkungen bei der Korrektur einen besonderen Dank aussprechen.

## Danksagung

Ich möchte mich auch bei Frau Dr. med. Aurore Giliberti bedanken, die mir durch Einsatz und freundliche Ratschläge bei der Organisation der Daten und bei der Darstellung der Ergebnisse geholfen hat.

Daneben soll hier Frau Dr. Carolina Metzger und Frau Alisha Gaupp für die lektorielle Hilfe und für Ihren freundlichen Beistand gedankt werden.

Meinen Brüdern Daniel Fantasia und Stefano Fantasia danke ich für ihre erfrischenden Besuche und liebevolle Worte während meiner gesamten Studienzzeit.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Verlobten Ronny Schreiber für die Hilfe mit dem Layout, den Grafiken und den Bildern. Auch für die vielseitige Unterstützung und sein liebevolles Verständnis welche mich, bei der Vollendung meiner Promotionsschrift, mit Kraft und Mut bereicherten.

Mein tiefer und besonderer Dank gilt dem Gott des Himmels und der Erde für die Kraft, die Weisheit und die Möglichkeit diese Arbeit zu seiner Ehre anzufertigen und zum Abschluss zu bringen.

## 10. Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Genetik, Mikroben und weitere Umwelteinflüsse wirken zusammen, um die Darmhomöostase aufrechtzuerhalten  
(modifiziert nach Dixon et al., 2015).

**Abbildung 2:** Schleimhautbarriere bei Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa  
(modifiziert nach Wehkamp 2016).

**Abbildung 3:** Eine defekte Barriere ermöglicht das Eindringen von Bakterien in das Epithel, welche dort eine chronische Immunreaktion auslösen  
(modifiziert nach Wehkamp, et al., 2005b).

**Abbildung 4:** Weltweite Epidemiologie für Morbus Chron und Colitis Ulcerosa  
(modifiziert nach Cosnes et al., 2011).

**Abbildung 5:** Entzündungslokalisationen bei Morbus Crohn  
(modifiziert nach Hartmann & Stange, 2016).

**Abbildung 6:** Typische Verlaufsformen des Morbus Crohn.  
(modifiziert nach Henriksen et al., 2007).

**Abbildung 7:** Algorithmus für die MC Behandlung  
(modifiziert nach Dr. Falk GmbH, 2017).

**Abbildung 8:** Entzündungslokalisation bei Colitis Ulcerosa  
(modifiziert nach Terjung & Kruis, 2016)

**Abbildung 9:** Typische Verlaufsformen der Colitis Ulcerosa  
(modifiziert nach Solberg et al., 2009).

**Abbildung 10:** Algorithmus für die CU Behandlung  
(modifiziert nach Herrlinger K, Stange EF, 2018. Therapie-Algorithmen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Mit freundlicher Genehmigung der Dr. Falk Pharma GmbH.)

**Abbildung 11:** Endoskopische Bilder von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa  
(modifiziert nach Waldner et al., 2017).

**Abbildung 12:** Chronologie der Extraintestinalen Manifestationen (EIM) bei Patienten mit CED  
(modifiziert nach Vavricka et al., 2015).

**Abbildung 13:** Extraintestinale Manifestationen

**Abbildung 14:** (I) Orale Aphthen, (II) Sweet-Syndrom, (III) Erythema nodosum, (IV) Pyoderma gangraenosum, (V) peristomaler Pyoderma gangraenosum, (VI) Episcleritis, (VII) Uveitis mit Hypopyon und erweiterten Iris Gefäßen, (VIII) konventionelles Röntgen der lateralen Wirbelsäule, Syndesmophyten (Bambus Wirbelsäule), (IX) Röntgenbild der Iliosakralgelenke mit bilateralen Sacroiliitis, (X) Radiographie des Kreuzbeins mit bilateraler Ankylose, (XI) Magnetresonanztomographie der Iliosakralgelenke mit aktiver Entzündung in erster Linie auf der linken Seite und chronische entzündliche Veränderungen auf beiden Seiten (modifiziert nach Vavricka et al., 2015).

**Abbildung 15:** Verschiedene Aspekte in dem Management der CED bei Jugendlichen. (modifiziert nach Bishop et al., 2014).

**Abbildung 16:** Wechselwirkungen zwischen Angst und CED Symptomen.  
Abkürzungen: FGIS, Funktionelle gastrointestinale Störungen; CED Chronisch entzündliche Darmerkrankungen  
(modifiziert nach Bannaga & Selinger, 2015).

**Abbildung 17:** Die Effekte von Stress auf den Gastrointestinaltrakt  
(modifiziert nach Mawdsley & Rampton, 2005).

**Abbildung 18:** Lebensqualität (SIBDQ Score) der CED Patienten (Gesamtteilnehmer).

**Abbildung 19:** Lebensqualität; MC vs CU.

**Abbildung 20:** Assoziation zwischen Lebensqualität und der Anzahl von eingenommenen Medikamenten in MC Patienten (A) und in CU Patienten (B).

**Abbildung 21:** Korrelation zwischen Lebensqualität und der Anzahl von stationären Krankenhaus Aufenthalte in MC Patienten (A) und in CU Patienten (B).

**Abbildung 22:** Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Lebensqualität.

**Abbildung 23:** Einfluss der Mitgliedschaft in der DCCV auf die Lebensqualität.

**Abbildung 24:** Häufigkeitsverteilung von extraintestinalen Manifestationen in MC Patienten (A) und in CU Patienten (B).

- Abbildung 25:** Assoziation zwischen Lebensqualität und extraintestinalen Manifestationen.
- Abbildung 26:** Anteil der rauchenden MC Patienten (A) und CU Patienten (B).
- Abbildung 27:** Assoziation zwischen Lebensqualität und Rauchen.
- Abbildung 28:** Häufigkeitsverteilung von künstlichen Darmausgang in MC Patienten (A) und in CU Patienten (B).
- Abbildung 29:** Korrelation zwischen Lebensqualität und einem künstlichen Darmausgang.
- Abbildung 30:** Assoziation zwischen Lebensqualität und Progredienzangst (A); Assoziation zwischen Lebensqualität und Psychotherapie Nachfrage (B).
- Abbildung 31:** Psychotherapie Nachfrage (ADAPT Score) der CED Patienten (Gesamtteilnehmer).
- Abbildung 32:** Psychotherapie Nachfrage; MC vs CU.
- Abbildung 33:** Association zwischen Psychotherapie Nachfrage und Psychotherapie Erfahrung.
- Abbildung 34:** Korrelation zwischen Psychotherapie Nachfrage und chirurgische Therapie (A); Zusammenhang zwischen Psychotherapie Nachfrage und extraintestinalen Manifestationen (B).
- Abbildung 35:** Assoziation zwischen Psychotherapie Nachfrage und Lebensqualität (A) und Assoziation zwischen Psychotherapie Nachfrage und Progredienzangst (B).
- Abbildung 36:** Progredienzangst; MC (A) vs CU (A).
- Abbildung 37:** Korrelation zwischen Progredienzangst und Geschlecht (A); Zusammenhang zwischen Progredienzangst und Rauchen (B).
- Abbildung 38:** Assoziation zwischen der Progredienzangst und der Anzahl von eingenommenen Medikamenten in MC Patienten (A) und in CU Patienten (B).
- Abbildung 39:** Korrelation zwischen Progredienzangst und stationären Aufenthalten in MC Patienten (A) und in CU Patienten (B).

**Abbildung 40:** Assoziation zwischen Progredienzangst und DCCV Mitgliedschaft.

**Abbildung 41:** Bivariater Zusammenhang zwischen PA-F-KF, SIBDQ und ADAPT.

## 11. Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Übersichtstabelle mit allen Untergruppen des Patientenkollektivs.

**Tabelle 2:** Patienteneigenschaften in Abhängigkeit von Psychotherapie Bedarf und PT-Erfahrung.

**Tabelle 3:** Regressionsanalysen zur Bestimmung des Einflusses der CED Patienteneigenschaften auf die Scores (Gesamtkollektiv).

**Tabelle 4:** Regressionsanalysen zur Bestimmung des Einflusses der CU Patienteneigenschaften auf die Scores.

**Tabelle 5:** Regressionsanalysen zur Bestimmung des Einflusses der MC Patienteneigenschaften auf die Scores.

## 12. Anhang:

### 12.1. Fragebogen

Sehr geehrte Patientinnen und Patienten,

eine chronisch entzündliche Darmerkrankung kann zu verschiedenen körperlichen und seelischen Beschwerden führen. Familie, Beruf und Krankheitsaktivität spielen hier eine entscheidende Rolle. Allerdings ist auch jeder Mensch in seiner Persönlichkeit verschieden, was wiederum Einfluss auf die Lebensqualität im Rahmen einer chronischen Erkrankung nehmen kann.

Patientinnen und Patienten die mutmaßlich "alleine" sehr gut mit Ihrer Krankheit umgehen können zu unterscheiden von denjenigen, die möglicherweise unterstützende Hilfe benötigen wäre ein erster Schritt, um diese Hilfe zielgerichtet denjenigen zukommen zu lassen, die sie brauchen. Trotz des persönlichen Kontaktes zu Ihrem behandelnden Arzt ist es für Ärzte und Patienten nicht immer einfach dies zu erkennen. Standardisierte Fragebögen können diesbezüglich in Zukunft möglicherweise hilfreich sein.

Wir möchten Sie daher um Ihre Mithilfe bitten durch Ihre Teilnahme an dieser Umfrage! Falls wir Ihr Interesse geweckt haben bitten wir Sie den Fragebogen so vollständig wie möglich auszufüllen. Insbesondere ist es wichtig innerhalb der verschiedenen Abschnitte des Fragebogens auf eine vollständige Beantwortung zu achten. Die Datenauswertung erfolgt anonym.

Es handelt sich um insgesamt 63 Fragen. Diese sollten Sie so spontan wie möglich beantworten. Die Bearbeitungszeit wird daher nicht länger als 30 Minuten betragen.

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

Sie tragen hierdurch zu einer Verbesserung der unterstützenden psychologischen Therapie von CED-Patienten bei!

Ihre Abteilung für Gastroenterologie am Universitätsklinikum Tübingen,

Prof. Dr. med. Nisar P. Malek  
(Klinikdirektor)

Prof. Dr. med. Jan Wehkamp

Abschnitt 1:

Zunächst folgen nun einige Fragen, die sich allgemein auf Ihre Lebens- und Krankheitssituation beziehen.

**1. Seit wie vielen Jahren ist die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung bei Ihnen bekannt?**

**2. Was ist Ihr Geschlecht?**

- weiblich  
 männlich

**3. Wie alt sind Sie?**

**4. Sind Sie:**

- Verheiratet  
 In einer Beziehung lebend  
 Alleinstehend

**5. Rauchen Sie?**

- Ja  
 Nein

**6. Haben Sie eine Colitis ulcerosa, einen Morbus Crohn oder eine Colitis indeterminata?**

- Colitis ulcerosa  
 Morbus Crohn  
 Colitis indeterminata

**7. Wie viele verschiedene Medikamente nehmen Sie aktuell hinsichtlich Ihrer Erkrankung ein (oral und/oder als Klysma/Zäpfchen)?**

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- >5

**8. Wie viele Medikamente mussten Sie in der Vergangenheit absetzen, weil Sie keine Wirkung hatten oder die Wirkung verloren haben?**

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- >5

**9. Wie viele Operationen hatten Sie bisher aufgrund Ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung? Welche Operationen waren das?**

**10. Haben Sie aktuell oder hatten Sie in der Vergangenheit einen künstlichen Darmausgang oder Pouch?**

- Ja, ich habe aktuell einen künstlichen Darmausgang.
- Nein, bisher noch nie.
- Ja, ich hatte in der Vergangenheit vorübergehend einen künstlichen Darmausgang.
- Ja, ich habe einen Pouch.

**11. Nehmen Sie Ihre Medikamente regelmäßig und nach Empfehlung Ihres Arztes ein?**

- Ja
- Nicht immer
- Nein

**12. Wie viele stationäre Krankenhausaufenthalte hatten Sie in den letzten 3 Jahren aufgrund Ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung?**

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- >5

**13. Haben oder hatten Sie extraintestinale Manifestationen (Krankheitserscheinungen ausserhalb des Darms) Ihrer CED wie z.B. Gelenkschmerzen, Augenentzündung, Erythema nodosum?**

- Ja, aktuell.
- Nein, noch nie.
- Nein, aktuell nicht, jedoch in der Vergangenheit.

**14. Sind Sie Mitglied einer Selbsthilfegruppe und/oder Patientenvereinigung wie z.B. der DCCV (mehrere Antworten möglich, falls zutreffend)?**

- Ja, ich bin Mitglied einer Selbsthilfegruppe.
- Ja, ich bin Mitglied einer Patientenvereinigung.
- Ja, ich bin Mitglied der DCCV.
- Nein, ich bin kein Mitglied einer Selbsthilfegruppe.
- Nein, ich bin kein Mitglied einer Patientenvereinigung.
- Nein, ich bin kein Mitglied der DCCV.

**15. Haben Sie schon einmal eine Psychotherapie gemacht?**

- Ja
- Nein

Abschnitt 2:

Nachfolgend werden Sie einige Aussagen finden, welche Menschen häufig benutzen, um sich selbst zu beschreiben. Lesen Sie jede Aussage und wählen Sie die Ausprägung, die am ehesten auf Sie zutrifft. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten: es zählt nur Ihre persönliche Einschätzung!

**16. Es fällt mir leicht, Kontakt mit anderen Menschen zu knüpfen.**

falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>				

**17. Ich rege mich oft über unwichtige Dinge auf.**

falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>				

**18. Ich unterhalte mich oft mit Fremden.**

falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>				

<b>19. Ich fühle mich oft unglücklich.</b>				
falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>20. Ich bin oft gereizt.</b>				
falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>21. Ich fühle mich oft im Umgang mit anderen gehemmt.</b>				
falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**22. Ich sehe die Dinge pessimistisch.**

falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>				

**23. Es fällt mir schwer, mit anderen ein Gespräch zu beginnen.**

falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>				

**24. Ich bin oft schlechter Laune.**

falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>				

**25. Ich bin vom Wesen her verschlossen.**

falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>				

**26. Ich neige dazu, andere Leute auf Abstand zu halten.**

falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>				

**27. Ich mache mir oft Sorgen.**

falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>				

**28. Ich bin oft schlecht drauf.**

falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>				

**29. Ich weis nicht, worüber ich mit anderen reden soll.**

falsch	eher falsch	neutral	eher richtig	richtig
<input type="radio"/>				

Abschnitt 3:

Nachfolgend finden Sie Fragen, die sich darauf beziehen, in wie weit Sie sich im Hinblick auf Ihre Erkrankung und mögliche seelische Beschwerden, unterstützt fühlen.

**30. Fühlen Sie sich über die Erkrankung ausreichend aufgeklärt?**

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0=nein, überhaupt nicht / 100=ja, absolut	<input type="radio"/>										

**31. Wünschen Sie zusätzliche medizinische Information?**

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0=nein, überhaupt nicht / 100=ja, absolut	<input type="radio"/>										

**32. Haben Sie das Bedürfnis ab und zu mit Ihrem Arzt länger als während eines normalen Ambulanztermines über Ihre Erkrankung zu sprechen?**

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0=nein, überhaupt nicht / 100=ja, absolut	<input type="radio"/>										

<b>33. Würden Sie sich zusätzliche unterstützende Gespräche wünschen?</b>											
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0=nein, überhaupt nicht / 100=ja, absolut	<input type="radio"/>										
<b>34. Würden Sie mit einem Arzt auch gerne über Ihre gesamte Lebenssituation sprechen?</b>											
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0=nein, überhaupt nicht / 100=ja, absolut	<input type="radio"/>										
<b>35. Haben Sie das Bedürfnis dabei auch über seelische Probleme zu sprechen?</b>											
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0=nein, überhaupt nicht / 100=ja, absolut	<input type="radio"/>										

<b>36. Fühlen Sie sich durch Ihren Arzt auch in der Bewältigung Ihrer Lebenssituation ausreichend betreut?</b>											
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0=nein, überhaupt nicht / 100=ja, absolut	<input type="radio"/>										
<b>37. Würden Sie gerne regelmäßig mit jemandem sprechen, der Ihnen professionell hilft, Ihre Lebenssituation zu bewältigen?</b>											
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0=nein, überhaupt nicht / 100=ja, absolut	<input type="radio"/>										
<b>38. Glauben Sie, Sie würden von einer Psychotherapie profitieren?</b>											
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0=nein, überhaupt nicht / 100=ja, absolut	<input type="radio"/>										

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
<b>39. Haben Sie schon einmal darüber nachgedacht eine Psychotherapie zu machen?</b>											
0=nein, überhaupt nicht / 100=ja, absolut	<input type="radio"/>										
<b>40. Würden Sie gerne eine Psychotherapie machen?</b>											
0=nein, überhaupt nicht / 100=ja, absolut	<input type="radio"/>										
<b>41. Würden Sie gerne am liebsten sofort mit einer Psychotherapie beginnen?</b>											
0=nein, überhaupt nicht / 100=ja, absolut	<input type="radio"/>										

Abschnitt 4:

Im Folgenden finden Sie verschiedene Aussagen, die sich alle auf Zukunftssorgen bezüglich Ihrer Erkrankung beziehen. Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage an, was auf Sie zutrifft. Sie können wählen zwischen "nie", "selten", "manchmal", "oft" und "sehr oft". Bitte lassen Sie keine Frage aus. Sie werden sehen, dass einige Fragen nicht auf Sie zutreffen, z.B. wenn Sie keine Familie haben können Sie Aussagen hierzu nicht machen. Wir bitten Sie, in diesen Fällen ein Kreuz bei "nie" zu machen.

**42. Wenn ich an den weiteren Verlauf meiner Erkrankung denke, bekomme ich Angst.**

nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
<input type="radio"/>				

**43. Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös.**

nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
<input type="radio"/>				

**44. Ich habe Angst vor Schmerzen.**

nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
<input type="radio"/>				

<b>45. Der Gedanke, ich könnte im Beruf nicht mehr so leistungsfähig sein, macht mir Angst.</b>				
nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>46. Wenn ich Angst habe, spüre ich das auch körperlich (z.B. Herzklopfen, Magenschmerzen, Verspannung).</b>				
nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>47. Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen könnten, beunruhigt mich.</b>				
nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**48. Es beunruhigt mich, dass ich im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen sein könnte.**

nie                      selten                      manchmal                      oft                      sehr oft

**49. Ich habe Sorge, dass ich meinen Hobbys wegen meiner Erkrankung irgendwann nicht mehr nachgehen kann.**

nie                      selten                      manchmal                      oft                      sehr oft

**50. Ich habe Angst vor drastischen medizinischen Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung.**

nie                      selten                      manchmal                      oft                      sehr oft

51. Ich mache mir Sorgen, dass meine Medikamente meinem Körper schaden könnten.				
nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

52. Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte.				
nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

53. Der Gedanke, ich könnte wegen Krankheit in der Arbeit ausfallen, beunruhigt mich.				
nie	selten	manchmal	oft	sehr oft
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Abschnitt 5:

Dieser Teil des Fragebogens dient dazu herauszufinden, wie Sie sich in den vergangenen 2 Wochen gefühlt haben. Sie werden nach Symptomen Ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, Ihrem allgemeinen Befinden und Ihrer Stimmung befragt. Bitte kreuzen Sie an, wie häufig die folgenden Gefühle, Zustände oder Beschwerden für Sie zutreffen.

**54. Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 2 Wochen müde und erschöpft? Bitte geben Sie an, wie oft dies in den letzten 2 Wochen ein Problem für Sie darstellte.**

- immer
- meistens
- häufig
- wiederholt
- manchmal
- selten
- nie

**55. Wie oft mussten Sie aufgrund Ihrer Darmerkrankung in den letzten 2 Wochen eine Verabredung verlegen oder absagen?**

- immer
- meistens
- häufig
- wiederholt
- manchmal
- selten
- nie

**56. Wie gross waren die Schwierigkeiten aufgrund Ihrer Darmerkrankung in den letzten 2 Wochen, Freizeit- oder Sportaktivitäten auszuführen, denen Sie gerne nachgegangen wären?**

- enorme Schwierigkeiten, die die Tätigkeit verhinderten
- große Schwierigkeiten
- ziemliche Schwierigkeiten
- einige Schwierigkeiten
- wenig Schwierigkeiten
- kaum Schwierigkeiten
- keine Schwierigkeiten

**57. Wie oft hatten Sie in den letzten 2 Wochen Bauchschmerzen?**

- immer
- meistens
- häufig
- wiederholt
- manchmal
- selten nie

**58. Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 2 Wochen deprimiert oder entmutigt?**

- immer
- meistens
- häufig
- wiederholt
- manchmal
- selten
- nie

**59. Hatten Sie insgesamt in den letzten 2 Wochen Probleme damit, große Mengen Gas abzusetzen?**

- enorme Probleme
- große Probleme
- deutliche Probleme
- einige Probleme
- wenig Probleme
- kaum Probleme
- keine Probleme

**60. Hatten Sie insgesamt in den letzten 2 Wochen Probleme damit, Ihr Gewicht zu halten oder das Gewicht zu erreichen, das Sie gerne hätten?**

- enorme Probleme
- große Probleme
- deutliche Probleme
- einige Probleme
- wenig Probleme
- kaum Probleme
- keine Probleme

**61. Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 2 Wochen gelassen und entspannt?**

- immer
- meistens
- häufig
- wiederholt
- manchmal
- selten
- nie

**62. Wie oft ärgerte Sie es in den letzten 2 Wochen, dass Sie ein Gefühl hatten, auf die Toilette gehen zu müssen, obwohl Ihr Darm leer war?**

- immer
- meistens
- häufig
- wiederholt
- manchmal
- selten
- nie

**63. Wie oft ärgerten Sie sich in den letzten 2 Wochen aufgrund Ihrer Darmerkrankung?**

- immer
- meistens
- häufig
- wiederholt
- manchmal
- selten
- nie

Herzlichsten Dank für Ihre Teilnahme!!!

## **12.2. Anzeige im „Bauchredner“**

### **Studienaufruf Bauchredner:**

#### **Psychologische Aspekte und deren möglicher Einfluss auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

Sehr geehrte Patientinnen und Patienten,

eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) kann zu verschiedenen körperlichen und seelischen Beschwerden führen. Familie, Beruf und Krankheitsaktivität spielen hier eine entscheidende Rolle. Allerdings ist auch jeder Mensch in seiner Persönlichkeit und seinen Charaktereigenschaften verschieden, was wiederum Einfluss auf die Lebensqualität im Rahmen einer chronischen Erkrankung nehmen kann.

Patientinnen und Patienten die mutmaßlich „alleine“ sehr gut mit Ihrer Krankheit umgehen können zu unterscheiden von denjenigen, die möglicherweise unterstützende Hilfe benötigen wäre ein erster Schritt, um diese Hilfe zielgerichtet denjenigen zukommen zu lassen, die sie brauchen. Trotz des persönlichen Kontaktes zu Ihrem behandelnden Arzt ist es für Ärzte und Patienten nicht immer einfach dies zu erkennen. Standardisierte Fragebögen können diesbezüglich in Zukunft möglicherweise hilfreich sein. Um dies zu untersuchen, möchten wir Sie daher um Ihre Mithilfe bitten, durch die Teilnahme an dieser Umfrage!

#### **1. Hintergrund**

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen können zahlreiche Aspekte des täglichen Lebens beeinflussen. Hierdurch werden die Lebensqualität sowie das körperliche und seelische Wohlbefinden belastet. Ängste und depressive Verstimmung können die Folge sein. Hierdurch kann wiederum auch der Krankheitsverlauf negativ beeinflusst werden. Gerade die Unvorhersehbarkeit einer CED wird häufig als sehr belastend empfunden. In verschiedenen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass psychologische Unterstützung bzw. psychotherapeutische Maßnahmen zu einer

Verbesserung des Wohlbefindens und der allgemeinen Lebensqualität führen kann. Auch bei anderen chronischen Erkrankungen wie z.B. einer chronischen Herzschwäche konnte ein klarer Zusammenhang zwischen psychischen Faktoren und dem Verlauf der Erkrankung nachgewiesen werden. Wichtig ist es daher vor allem die Betroffenen zu erkennen, bei denen psychische Faktoren negative Auswirkungen auf eine CED haben, um diese durch therapeutische Maßnahmen zu beheben.

Hierzu müssen die genauen Hintergründe untersucht werden, sowie Methoden entwickelt werden, um Patienten die Hilfe brauchen und von einer psychologischen Unterstützung profitieren zu erkennen. Hierzu können in der psychologischen Forschung entwickelte Fragebögen helfen, weswegen dies Kern dieser Umfrage sein soll.

## **2. Zielsetzung**

Es wurde ein Fragebogen entwickelt, um den Erkrankungsverlauf und Krankheitsmerkmale von CED, über das rein biologisch medizinische Verständnis hinaus, besser zu verstehen.

Durch den Fragebogen sollen v.a. die nachfolgend aufgeführten Fragen beantwortet werden:

- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Schwere einer CED (gemessen an z.B.: Zahl der Medikamente, Zahl der OPs etc.) und bestimmten Charaktereigenschaften?
- Wünschen sich CED Patienten z.B. mit besonders schweren Krankheitsverläufen psychologische Unterstützung?
- Wie kommen CED Patienten mit der unsicheren Krankheitssituation zurecht? Besteht gehäuft eine Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung? Hängt dies mit bestimmten Charaktereigenschaften oder der Schwere der Erkrankung zusammen?

Durch den Fragebogen sollen somit mögliche Wechselwirkungen zwischen Lebensumständen, eigenen Charaktereigenschaften und der Krankheitsaktivität untersucht werden. Dies kann helfen CED und deren Einfluss auf die Lebensqualität besser zu verstehen. Durch diesen Ansatz können möglicherweise Zusammenhänge entdeckt werden, die helfen Patienten mit CED besser und umfassender zu therapieren.

### **3. Ablauf und Herangehensweise**

Die Datenerfassung soll online über die professionelle Umfrage-Website [www.surveymonkey.de](http://www.surveymonkey.de) erfolgen. Ein Web-Link zum erstellten Fragebogen soll per E-mail an Sie als DCCV-Mitglieder versendet werden. Es handelt sich um insgesamt 63 Fragen. Die Bearbeitungszeit wird jedoch vermutlich nicht länger als 30 Minuten betragen. Wichtig zu erwähnen ist es an dieser Stelle, dass die Umfrage streng anonym erfolgt. Durch die o.g. Umfrage-Plattform wird gewährleistet, dass eine Rückverfolgung der Befragungsteilnehmer nicht möglich ist. Ebenso werden durch den Fragebogen keine Namen, Geburtsdaten oder ähnliches erfragt. Die Teilnahme an der Befragung ist vollständig freiwillig. Durch eine Nichtteilnahme an diesem Projekt können Ihnen keinerlei Nachteile entstehen. Es kann lediglich sein, dass Sie sich aufgrund der näheren Beschäftigung mit Ihrer Erkrankung vorübergehend unwohl fühlen, weil durch die Teilnahme an der Studie Ihre Ängste und Sorgen aktiviert – nicht aber verursacht - werden. Diese Gefühlsreaktionen unterscheiden sich jedoch nicht von denen, die erlebt werden, wenn Sie im Alltag mit ihrer Erkrankung konfrontiert sind. Dieser Studienaufbau wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät Tübingen genehmigt. Über die Ergebnisse der Untersuchung werden Sie, sobald alle Daten ausgewertet sind, selbstverständlich durch einen Artikel im Bauchredner informiert. Wir möchten uns bereits jetzt für Ihr Interesse und Ihre Teilnahme herzlichst bedanken!

Ihre Abteilung für Gastroenterologie am Universitätsklinikum Tübingen,

Prof. Dr. med. Nisar P. Malek  
(Klinikdirektor)

Prof. Dr. med. Jan Wehkamp

## 12.3. Ethikantrag

### Psychologische Aspekte und deren möglicher Einfluss auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf bei CED

Version 1.0

23.09.2014

#### **Projektleiter:**

Univ. Prof. Dr. med. Jan Wehkamp  
Medizinische Universitätsklinik  
Innere Medizin I  
Otfried-Müller-Straße 10  
72076 Tübingen  
Tel. 07071/29-86004  
E-mail: [Jan.Wehkamp@med.uni-tuebingen.de](mailto:Jan.Wehkamp@med.uni-tuebingen.de)

.....  
Unterschrift

Univ. Prof. Dr. med. Nisar P. Malek  
Medizinische Universitätsklinik  
Innere Medizin I  
Otfried-Müller-Straße 10  
72076 Tübingen  
Tel. 07071/29-8 27 21  
Fax 07071/29-20 95  
E-mail: [Nisar.Malek@med.uni-tuebingen.de](mailto:Nisar.Malek@med.uni-tuebingen.de)

.....  
Unterschrift

Dr. med. Thomas Klag  
Medizinische Universitätsklinik  
Innere Medizin I  
Otfried-Müller-Straße 10  
72076 Tübingen  
Tel. 07071/ 29-8 27 12  
E-mail: [Thomas.Klag@med.uni-tuebingen.de](mailto:Thomas.Klag@med.uni-tuebingen.de)

.....  
Unterschrift

Prof. Dr. med. Martin Götz  
Medizinische Universitätsklinik  
Innere Medizin I  
Otfried-Müller-Straße 10  
72076 Tübingen  
Tel. 07071/29-8 27 21  
Fax 07071/29-20 95  
E-mail: [martin.goetz@med.uni-tuebingen.de](mailto:martin.goetz@med.uni-tuebingen.de)

.....  
Unterschrift

**An**

Prof. Dr. med. Dieter Luft  
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen  
Gartenstrasse 47  
72074 Tübingen

Sehr geehrter Herr Professor Luft,

im Rahmen unseres Forschungsschwerpunktes chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) planen wir ein Projekt bezüglich psychologischer Aspekte und deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf sowie das Krankheitsempfinden bei CED Patienten. Der Projektplan sowie die Projektziele sind diesem Ethikantrag beigelegt.

Wir hoffen, dass Sie sich durch diese Erläuterungen ein ausreichendes Bild des geplanten Projektes machen können und freuen uns auf ein positives Ethikvotum.

Mit freundlichen Grüßen

(Univ. Prof. Dr. med. Jan Wehkamp)

## **Inhaltsverzeichnis**

**1.) Einleitung und Hintergrund**

**2.) Fragestellung und Projektziele**

**3.) Material/Methoden**

**4.) Literaturverzeichnis**

**5.) Anhang**

## 1.) Einleitung und Hintergrund

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), zu denen die Colitis ulcerosa, der Morbus Crohn und die Colitis indeterminata gehören, können zu zahlreichen körperlichen und seelischen Beschwerden führen. Sie sind u. a. gekennzeichnet durch einen unvorhersehbaren chronisch-schubhaften Verlauf, vergesellschaftet mit verschiedenen Komplikationen (1). Hierdurch werden die Lebensqualität sowie das körperliche und seelische Wohlbefinden belastet. Ängste und depressive Verstimmung können die Folge sein, was wiederum den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen kann (2)(3)(4)(5). Allerdings ist auch jeder Mensch in seiner Persönlichkeit verschieden, was wiederum Einfluss auf die Lebensqualität und die Coping-Strategien im Rahmen einer chronischen Erkrankung nehmen kann. Patientinnen und Patienten die mutmaßlich „alleine“ sehr gut mit Ihrer Krankheit umgehen können zu unterscheiden von denjenigen, die möglicherweise unterstützende psychologische Hilfe benötigen wäre ein erster Schritt, um diese Hilfe zielgerichtet denjenigen zukommen zu lassen, die sie brauchen. Trotz des persönlichen Kontaktes zwischen behandelndem Arzt und Patient, ist es für Ärzte und Patienten nicht immer einfach dies zu erkennen. Standardisierte Fragebögen können diesbezüglich in Zukunft möglicherweise hilfreich sein und sollen daher Gegenstand dieses Projektes sein.

Gerade die Unvorhersehbarkeit einer CED wird häufig als sehr belastend empfunden. Die Patienten berichten häufig über Zukunftsängste hinsichtlich ihrer Erkrankung. In verschiedenen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass psychologische Unterstützung zwar nicht den Krankheitsverlauf z.B. im Sinne einer Reduktion von Erkrankungsschüben wesentlich beeinflussen kann. Allerdings kann dadurch die Lebensqualität von CED-Patienten hinsichtlich Wohlbefinden, Coping-Strategien und Reduktion der empfundenen Schwere von Krankheitssymptomen wie Müdigkeit und Bauchschmerz positiv beeinflusst werden (2)(6). Aktuelle klinische Daten zeigen jedoch, dass diesen Aspekten im klinischen Alltag wenig Rechnung getragen wird. So konnten in einer niederländischen Patientenkohorte bei 43% der Befragten hohe Angst- und Depressionsmerkmale festgestellt werden, wobei allerdings nur ca. 20% dieser Patienten psychologische Unterstützung erhielten (7).

Neben der Beeinflussung der Lebensqualität durch die Wechselwirkung zwischen Erkrankung und Psyche können des Weiteren krankheitsbeeinflussende Interdependenzen zwischen molekularbiologischen und psychologischen Prozessen beobachtet werden. Psychologische Faktoren können zu einer Dysregulation zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Darm führen. Ebenso findet eine Beeinflussung

des Immunsystems über die Hypothalamus-Hypophyse-Lymphozyten-Achse statt und kann die inflammatorische Krankheitsaktivität modulieren. Neuro-immuno-endokrine Faktoren und Stress scheinen zudem die Darmflora zu beeinflussen. Diese Veränderungen können die intestinale Mukosa durch veränderte Umweltbedingungen beeinträchtigen, im Sinne der immunologischen Wechselwirkungen zwischen Wirt und dem Mikrobiom des Darmes (2)(8)(9).

Bei chronischen Herzerkrankungen konnte zudem gezeigt werden, dass bei Patienten mit bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen (z.B. Typ-D Persönlichkeit; siehe unten) erhöhte Zytokinspiegel z.B. des inflammatorischen Mediators anti-TNF-alpha detektiert werden können (10). Es konnte auch gezeigt werden, dass es bei Patienten mit Typ-D Persönlichkeit zu einem schlechteren Krankheitsverlauf im Sinne von erhöhter Mortalität und einer erhöhten Inzidenz kardialer Ereignisse (z.B. Re-Infarkt) kommt (11). Diese Patienten besser klinisch zu überwachen kann helfen diese Prädisposition auszugleichen.

Entsprechende Untersuchungen hinsichtlich des Verlaufs einer CED wurden bisher nicht abschließend durchgeführt. Es gibt lediglich eine iranische Untersuchung die bei 58 Patientinnen mit Colitis ulcerosa eine erhöhte Inzidenz einer Typ-D Persönlichkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellten (12). Es gibt somit eine Forschungslücke bezüglich der Zusammenhänge von Persönlichkeitsmerkmalen, Lebensqualität, Schwere der Erkrankung, Ängsten sowie dem Patientenwunsch nach psychologischer Unterstützung. Ziel dieses Projektes ist es daher in einer großen Patientenkohorte solche möglichen Zusammenhänge zu untersuchen und zukünftig im Rahmen der Versorgung von CED-Patienten zu nutzen.

Wichtig ist es daher die genauen Hintergründe zu eruieren, sowie Methoden zu entwickeln, um Patienten zu erkennen, die Hilfe brauchen und die entsprechende Unterstützung zu gewährleisten. Hierzu können in der psychologischen Forschung entwickelte Fragebögen helfen. Für das vorliegende Projekt wurden vier in deutscher Sprache etablierte Fragebögen ausgewählt, die im Hinblick auf die oben genannten Zusammenhänge hilfreich sein können. Diese Fragebögen sollen nachfolgend kurz erläutert werden, im Hinblick auf die Relevanz für die vorliegende Untersuchung.

**ADAPT:** Der ADAPT-Score wurde entwickelt zur Beurteilung des Bedürfnisses nach psychologischer Unterstützung bei chronisch erkrankten. Es handelt sich um einen Fragebogen mit 12 Items (siehe Anhang, Abschnitt 3 des Fragebogens). Die Beantwortung erfolgt über eine Analogskala von 0 „nein, überhaupt nicht“ bis 100 „ja,

absolut“. Der Fragebogen wurde 2004 in deutscher Sprache entwickelt und validiert (13).

**PA-F-KF:** Dieser Score erfasst die Progredienzangst von Patienten mit chronischen Erkrankungen. Unter Progredienzangst versteht man eine reaktive Angst, die aus der persönlichen Konfrontation mit einer schweren, potenziell lebensbedrohlichen oder zur Behinderung führenden Erkrankung entsteht. Gerade CED ist durch einen nicht vorhersehbaren Krankheitsverlauf häufig assoziiert mit Zukunftsängsten. Der Fragebogen besteht aus 12 Items und ist in deutscher Sprache validiert (siehe Anhang, Abschnitt 4 des Fragebogens) (14).

**DS-14 Scale:** Durch diesen Fragebogen werden Persönlichkeitsmerkmale erfasst. In den letzten Jahren hat sich die Typ-D Persönlichkeit, die durch die Kombination negativer Affektivität und sozialer Inhibition charakterisiert, ist als psychosoziales Risikocluster z.B. bei chronischen Herzerkrankungen gezeigt. Zur Messung der Typ-D-Persönlichkeitsmerkmale wurde das Messinstrument der Typ-D-Skala entwickelt und in deutscher Sprache validiert. Der Fragekatalog besteht aus 14 Fragen (siehe Anhang, Abschnitt 2 des Fragebogens) (11).

**SIBDQ:** Der SIBDQ-Fragebogen wurde entwickelt, um die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch eine CED zu erheben. Mit dem SIBDQ steht ein in deutscher Sprache standardisiertes und validiertes Lebensqualität-Messinstrument zur Verfügung, anhand eines Fragebogens mit 10 Fragen (siehe Anhang, Abschnitt 5 des Fragebogens) (15).

Zusätzlich wurden 15 weitere Fragen selbst formuliert (siehe Anhang, Abschnitt 1 des Fragebogens). Diese haben hauptsächlich die Absicht die Dauer und Schwere der CED des Studienteilnehmers zu erfassen, sowie einige Aspekte des sozialen Umfeldes der Befragten. Der vollständige Fragebogen ist diesem Ethikantrag im Anhang beigefügt.

## **2.) Fragestellung und Projektziele**

Der Fragebogen dieses Projektes wurde entwickelt, um den Erkrankungsverlauf und die Krankheitsmerkmale von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, über das rein biologisch medizinische Verständnis hinaus, besser zu verstehen.

Die Projektfragen und -ziele leiten sich aus o.g. Zusammenhängen ab:

- Besteht eine Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung (gemessen an z.B.: Zahl der Medikamente, Zahl der OPs, Beeinträchtigung der Lebensqualität etc.) und bestimmten Persönlichkeitsaspekten?
- Wünschen sich CED Patienten z.B. mit bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen sowie schwereren Krankheitsverläufen psychologische Unterstützung?
- Wie kommen CED Patienten mit der unsicheren Krankheitssituation zurecht? Besteht gehäuft eine Progredienzangst und ist diese z.B. mit Persönlichkeitsaspekten oder der Schwere der Erkrankung assoziiert?
- Gibt es eine Häufung von Typ-D-Charakteristika bei CED?

Ziel der Umfrage ist es somit letztlich zum Beispiel bestimmte Persönlichkeitsmerkmale mit der Schwere der Erkrankung und dem Wunsch nach psychologischer Betreuung zu korrelieren. Patienten können durch die oben erwähnten Scores möglicherweise Gruppen zugeordnet werden, bei denen es wichtig ist eine psychologische Mitbetreuung frühzeitig zu initiieren.

Durch den Fragebogen sollen mögliche Wechselwirkungen zwischen den genannten Aspekten untersucht werden, die helfen können CED und deren Einfluss auf die Lebensqualität besser zu verstehen. Durch diesen Ansatz können möglicherweise Zusammenhänge entdeckt werden, die zukünftig helfen Patienten mit dem Ziel einer besseren Lebensqualität zu therapieren.

Kurz gefasst: Durch die standardisierte Einschätzung psychologischer Faktoren kann möglicherweise die Therapie von CED Patienten optimiert werden, im Sinne eines biopsychosozialen Krankheitsverständnisses.

### **3.) Studienablauf und methodische Herangehensweise**

Die Datenerfassung soll online basiert erfolgen. Der im Anhang beigefügte Fragebogen wurde mithilfe der professionellen Umfrage-Website [www.surveymonkey.de](http://www.surveymonkey.de) erstellt. Die Umfrage erfolgt in Kooperation mit der Patientenvereinigung DCCV (Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung e.V.). Ein Web-Link zu diesem Fragebogen soll über das Mitgliederverzeichnis der DCCV versendet werden. Zudem ist es vorgesehen durch die DCCV Kontakt zu assoziierten Selbsthilfegruppen herzustellen und hier ebenso ein Teilnahmeangebot mittels Web-Link zu versenden. Im Rahmen der DCCV-Beteiligung ist es zudem vorgesehen einen in laienverständlicher Form

gestalteten Aufruf zur Umfrage im Mitgliederjournal der DCCV dem „Bauchredner“ in Druckversion zu starten (siehe Anhang). Der Bauchredner erscheint viermal im Jahr zum Quartalsende mit einer Auflage von ca. 22.000 Exemplaren und ist kostenlos für Mitglieder. Die DCCV verfügt ebenso über einen Internetauftritt mit eigener Homepage und über die social-network Plattform „Facebook“. Über beide Wege sollen ebenso Aufrufe zur Teilnahme an der Umfrage geschaltet werden, mit entsprechendem Web-Link.

Wichtig zu erwähnen ist es hier, dass die Umfrage streng anonym erfolgt. Durch die Umfrage-Plattform [www.surveymonkey.de](http://www.surveymonkey.de) wird gewährleistet, dass eine Rückverfolgung der Befragten nicht möglich ist (IP-Adressen nicht nachvollziehbar). Ebenso werden durch den Fragenbogen keine Namen, Geburtsdaten oder ähnliches erfragt (siehe Anhang). Die Daten, die im Rahmen dieses Projektes erhoben werden, werden in anonymisierter Form für unbefristete Zeit gespeichert.

Die Teilnahme an der Befragung ist vollständig freiwillig. Der Aufruf erfolgt lediglich schriftlich über o.g. Wege. Durch eine Nichtteilnahme an dem Forschungsprojekt können den Patienten keinerlei Nachteile entstehen. Ebenso sind keine gesundheitlichen Risiken mit der Teilnahme verbunden. Es kann lediglich sein, dass die Patienten sich aufgrund der näheren Beschäftigung mit Ihrer Erkrankung vorübergehend unwohl fühlen, weil durch die Teilnahme an der Studie ihre Ängste und Sorgen aktiviert – nicht aber verursacht - werden. Diese Gefühlsreaktionen unterscheiden sich jedoch nicht von denen die erlebt werden, wenn Patienten im Alltag mit ihrer Erkrankung konfrontiert sind.

**Fallzahl:** Die DCCV ist eine Patientenvereinigung mit ca. 20 000 Mitgliedern. Es sollen möglichst alle Mitglieder durch den Studienaufruf kontaktiert werden. Eine Antwortzahl von ca. 1000-2000 vollständig beantworteten Fragebögen, mindestens jedoch 400, ist Ziel des Projektes.

**Projektdauer:** Die online Datenerhebung soll im September 2014 beginnend über ca. 3-6 Monate erfolgen. Je nach Rücklauf soll ggf. ein zweiter Studienaufruf erfolgen, über die gleichen Wege wie oben beschrieben.

**Finanzierung:** Das Projekt wird aus Mitteln der Robert-Bosch-Gesellschaft für Medizinische Forschung mbH finanziert.

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Patienten (weiblich/männlich) mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Colitis Indeterminata).

Eine Altersbeschränkung besteht nicht. Teilnehmen kann jeder Patient, der über einen Internetzugang verfügt. Es wird kein Ausschluss hinsichtlich zusätzlicher Komorbiditäten vorgenommen.

**Stellungnahme zu den Ergebnissen:** Es ist eine Unterrichtung der Patienten über die Studienergebnisse vorgesehen. Dies soll über die Mitgliederzeitschrift der DCCV, dem Bauchredner erfolgen. Die Erkenntnisse aus diesem Projekt werden die Grundlage für weiterführende Studien und wissenschaftliche Publikationen sein.

#### **4.) Literaturverzeichnis**

1. Stange EF. Colitis ulcerosa - Morbus Crohn. Januar 2014. Uni-Med Verlag Ag;
2. Moser G. Should we incorporate psychological care into the management of IBD? Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. August 2006;3(8):416–7.
3. Porcelli P, Leoci C, Guerra V. A prospective study of the relationship between disease activity and psychologic distress in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. August 1996;31(8):792–6.
4. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, u. a. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. Psychosom Med. Februar 2004;66(1):79–84.
5. Mardini HE, Kip KE, Wilson JW. Crohn's disease: a two-year prospective study of the association between psychological distress and disease activity. Dig Dis Sci. März 2004;49(3):492–7.
6. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, u. a. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. Gut. März 2006;55 Suppl 1:i36–58.
7. Bennebroek Evertsz' F, Thijssens NAM, Stokkers PCF, Grootenhuis MA, Bockting CLH, Nieuwkerk PT, u. a. Do Inflammatory Bowel Disease patients with anxiety and depressive symptoms receive the care they need? J Crohns Colitis. Februar 2012;6(1):68–76.
8. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. Gut. Oktober 2005;54(10):1481–91.
9. Maunder R. Mediators of stress effects in inflammatory bowel disease: not the usual suspects. J Psychosom Res. Juni 2000;48(6):569–77.
10. Conraads VM, Denollet J, De Clerck LS, Stevens WJ, Bridts C, Vrints CJ. Type D personality is associated with increased levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha and TNF-alpha receptors in chronic heart failure. Int J Cardiol. 26. Oktober 2006;113(1):34–8.

11. Grande G, Jordan J, Kümmel M, Struwe C, Schubmann R, Schulze F, u. a. [Evaluation of the German Type D Scale (DS14) and prevalence of the Type D personality pattern in cardiological and psychosomatic patients and healthy subjects]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. November 2004;54(11):413–22.
12. Sajadinejad MS, Molavi H, Asgari K, Kalantari M, Adibi P. Personality dimensions and type D personality in female patients with ulcerative colitis. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. Oktober 2012;17(10):898–904.
13. Miehsler W, Weichselberger M, Offerlbauer-Ernst A, Dejaco C, Reinisch W, Vogelsang H, u. a. Assessing the demand for psychological care in chronic diseases: development and validation of a questionnaire based on the example of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. September 2004;10(5):637–45.
14. Waadt, Duran, Berg, Herschbach. *Progredienzangst - Manual zur Behandlung von Zukunftsängsten bei chronisch Kranken*. 1. Aufl. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2011.
15. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Körber J, Arck P, Dignass A, u. a. [Validation of the new German translation version of the „Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ (SIBDQ)]. *Z Für Gastroenterol*. April 2000;38(4):277–86.

## 5.) Anhang

- a) Gesamtfragebogen der geplanten Studie und der Studienaufruf wie er über die online-Plattform [www.surveymonkey.de](http://www.surveymonkey.de) an die Patienten versendet werden soll.
- b) In laienverständlicher Form gestalteter Aufruf zur Umfrage im Mitgliederjournal der DCCV dem „Bauchredner“.