

## Extraintestinale Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen\*

Gerhard Rogler, Jürgen Schölmerich<sup>1</sup>

### ZUSAMMENFASSUNG

□ Extraintestinale Manifestationen von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa finden sich bei mehr als der Hälfte aller Patienten und können belastender als die Grunderkrankung selbst sein. Extraintestinale Manifestationen müssen von Sekundärerkrankungen oder Folgen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) unterschieden werden, da sie einer anderen Therapie bedürfen. Während Krankheitsfolgen wie Vitaminmangelzustände oder Osteoporose durch Vitaminsubstitution oder Calcium- und Vitamin-D-Gabe spezifisch therapierbar sind, ist die Therapie extraintestinaler Manifestationen von CED wie der primär sklerosierenden Cholangitis, der sog. Typ-II-Arthritis oder granulomatöser Entzündungen der Haut, Leber oder Lunge häufig deutlich schwieriger und komplexer. Extraintestinale Symptome des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa können sich an nahezu jedem Organ manifestieren. Es ist wichtig, diese extraintestinalen Manifestationen der CED zu kennen, um einerseits rechtzeitig und frühzeitig Therapiemaßnahmen einleiten zu können. Andererseits können extraintestinale Symptome die Primärmanifestation eines Morbus Crohn und seltener einer Colitis ulcerosa darstellen. Sie müssen dann als solche erkannt werden, um die Betroffenen frühzeitig adäquat therapieren zu können.

**Schlüsselwörter:** Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen · Morbus Crohn · Colitis ulcerosa · Extraintestinale Manifestationen

*Med Klin* 2004;99:123–30.  
DOI 10.1007/s00063-004-1003-2

### ABSTRACT

#### Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease

□ Extraintestinal manifestations of Crohn's disease and ulcerative colitis are found in > 50% of all patients. These extraintestinal manifestations sometimes impair the overall life quality much more than the bowel-related symptoms. Extraintestinal manifestations need to be distinguished from secondary diseases or complications of inflammatory bowel diseases, as they require a different and specific therapy. Complications of the intestinal disease, such as vitamin deficiency or osteoporosis, can be treated specifically by substitution of vitamin D, calcium, or other vitamins. However, extraintestinal manifestations of Crohn's disease and ulcerative colitis, such as primary sclerosing cholangitis, arthritis or granulomatous inflammation of the skin, lung, or liver, are much more difficult to treat sufficiently. Almost every organ can be a localization of extraintestinal

### An welchen Organen kann sich ein extraintestinaler Befall einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung manifestieren?

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind systemische Erkrankungen. Zwar ist die Hauptmanifestation in den allermeisten Fällen im Gastrointestinaltrakt anzutreffen, jedoch leiden 60–80% der Patienten auch an extraintestinalen Manifestationen [11, 30, 58, 63, 130, 131, 133, 141, 170, 174]. Dabei sind die *extraintestinalen Manifestationen* der Grundkrankheit von *extraintestinalen Komplikationen* zu unterscheiden. Als extraintestinale Komplikationen der CED werden direkte Folgen der gestörten intestinalen Funktion, also CED-bedingte Ernährungs- oder Vitaminmangelzustände, Gallen- und Nierensteine, verstanden. Extraintestinale Manifestationen der CED stellen hingegen keine Erkrankungsfolgen dar, sondern sind als assoziierte Organerkrankungen außerhalb des Gastrointestinaltrakts definiert. Ihr Pathomechanismus ist ebenso wie der der Grundkrankheit nicht vollständig verstanden und wird mit gestörten immunologischen Reaktionen erklärt [153].

Als „klassische“ extraintestinale Manifestationen der CED wurden Gelenkbeteiligungen (Arthralgien, Morbus Bechterew), Hautmanifestationen (Pyoderma gangraenosum, Erythema nodosum), Leberbeteiligungen (primär sklerosierende Cholangitis [PSC], Autoimmunhepatitis), Augenmanifestationen (Uveitis, Episkleritis) und Myokarditis beschrieben [153]. Ihre Häufigkeiten sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Auf diese häufigsten extraintestinalen Manifestationen einer CED wird in eigenen Abschnitten noch ausführlich eingegangen.

Etwa ein Viertel der Patienten leidet an mehr als einer extraintestinalen Manifestation der CED. Neben diesen „klassischen“ extraintestinalen Mani-

\* Herm Prof. Dr. Dr.h.c. H.E. Bock zum 100. Geburtstag gewidmet.

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universität Regensburg.

## ÜBERSICHT

festationen wurden Beteiligungen nahezu aller Organe beschrieben. Bisweilen sind es diese atypischen Organbeteiligungen, die zur Erstmanifestation einer CED führen. Man muss sie daher kennen, um im Einzelfall frühzeitig eine spezifische Therapie einleiten und ggf. Komplikationen vermeiden zu können.

**Pankreas**

Wichtig ist es z.B. sicherlich, eine extraintestinale Manifestation einer CED am Pankreas frühzeitig zu erkennen. In der Literatur wurde eine entzündliche Beteiligung des Pankreas beschrieben, die mit einem erhöhten Risiko einhergeht, eine akute Pankreatitis oder eine Pankreasinsuffizienz zu entwickeln [61, 70, 137].

**Kopf**

Granulomatöse Entzündungen des Larynx und des Rachenraums sind selten, jedoch ebenfalls als extraintestinale Manifestation des Morbus Crohn beschrieben [15, 183]. Sie können bis zur Organperforation führen [84]. Eine granulomatöse Entzündung der Lippen mit deutlicher teigiger Schwellung, eine sog. Cheilitis granulomatosa (orofaziale Granulomatose, Melkersson-Rosenthal-Syndrom), kann ebenfalls biswei-

symptoms of inflammatory bowel diseases. It is important to acquire knowledge on these extraintestinal manifestations of Crohn's disease and ulcerative colitis to start the respective treatment early. Perhaps even more important, these extraintestinal symptoms can be the primary manifestation of Crohn's disease and ulcerative colitis. Therefore, they have to be recognized as extraintestinal manifestations to adequately treat the intestinal disease.

**Key Words:** Inflammatory bowel disease · Crohn's disease · Ulcerative colitis · Extraintestinal manifestations

Med Klin 2004;99:123–30.  
DOI 10.1007/s00063-004-1003-2

len die Erstmanifestation eines Morbus Crohn sein und sollte in jedem Fall entsprechende Untersuchungen nach sich ziehen [3, 33, 54, 165]. Aus dem eigenen Patientengut können wir über zwei Patienten berichten, bei denen eine Koloskopie bei Cheilitis granulomatosa die Diagnose eines Morbus Crohn erbrachte, obwohl intestinale Symptome nicht im Vordergrund standen [54].

**Zentrales und peripheres Nervensystem**

Extraintestinale Manifestationen von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa am Zentralnervensystem (ZNS) und am peripheren Nervensystem sind ebenfalls bekannt. Die pathophysiologische Be-

deutung der „white-matter lesions“, die bei MRT-Untersuchungen des ZNS bei 42% der Patienten mit Morbus Crohn und 46% der Patienten mit Colitis ulcerosa, aber nur bei 16% gleich alter, gesunder Kontrollprobanden gefunden werden können, ist unklar [16, 49]. Diese Läsionen könnten auf eine gering ausgeprägte Vaskulitis zurückzuführen sein und werden interessanterweise im Alter auch bei Gesunden häufig beobachtet. Klinisch von größerer Bedeutung sind sicherlich Optikusneuropathien mit Sehverlusten [71, 165] oder ein akuter, „autoimmuner“, sensorischer Hörverlust [7]. Darüber hinaus treten auch periphere Polyneuropathien als extraintestinale Manifestationen einer CED auf [26, 76, 89] und sind keineswegs immer auf eine Therapie mit z.B. Folsäureantagonisten wie Methotrexat oder Methotrexat zurückzuführen. Periphere Neuropathien können selbstverständlich auch als sekundäre Komplikationen auftreten. Eine Differenzierung zwischen extraintestinaler Manifestation und Komplikation ist manchmal schwierig. Eine periphere Polyneuropathie sollte daher selbstverständlich die Bestimmung von Folsäure- und Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegeln nach sich ziehen. Periphere Neuropathien werden aber auch bei der Colitis ulcerosa gefunden [26, 83, 112, 184]. Störungen des autonomen Nervensystems sind ebenfalls sowohl beim Morbus Crohn als auch bei der Colitis ulcerosa anzutreffen [96, 97].

**Lunge**

Eine CED kann sich aber auch mit einer pulmonalen Beteiligung manifestieren [8, 12, 45, 53, 68, 85, 98, 143, 164, 178].

Tabelle 1. Häufigkeit extraintestinaler Manifestationen im Verlauf bei Patienten eines Referenzzentrums [9].

Extraintestinale Manifestation	Morbus Crohn n = 279 76%	Colitis ulcerosa n = 113 64,6%
<b>Gelenkmanifestationen</b>	39,8%	39,0%
Arthralgien	38,0%	29,4%
Arthritiden	9,0%	11,3%
HLA-B27-assoziierte Spondylarthropathie	3,6%	0,8%
<b>Haut- und Schleimhautläsionen</b>	12,5%	15,9%
Erythema nodosum	8,6%	8,0%
Pyoderma gangraenosum	0,4%	7,1%
Aphthen	4,3%	6,2%
<b>Augenläsionen</b>	9,3%	9,7%
Konjunktivitis	7,3%	5,3%
Iritis	3,0%	4,4%
Uveitis	0,4%	0,9%
<b>Leber- und Pankreasbeteiligung</b>	9,3%	16,8%
Fettleber	2,2%	10,6%
Hepatitis	3,3%	1,8%
Pericholangitis	0,8%	3,5%
Pankreasfunktionstörungen	1,8%	2,7%

Insbesondere der Morbus Crohn kann dabei mit einer Sarkoidose verwechselt werden. Dies ist durch den granulomatösen Charakter der entzündlichen Lungenveränderungen bedingt. Neben bilhilären Veränderungen können sich aber auch periphere pulmonale Infiltrate oder Zeichen einer Bronchiolitis finden. Histopathologisch zeigt sich dann ebenfalls häufig ein granulomatöser Entzündungstyp.

### Haut

Neben der bereits erwähnten Cheilitis granulomatosa und den eher bekannten extraintestinalen Manifestationen des Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum (s.u.) ist eine seltene Sonderform der Hautmanifestation eines Morbus Crohn und noch seltener einer Colitis ulcerosa das sog. Sweet-Syndrom [21, 44, 121, 132, 161, 169]. Hierbei handelt es sich um eine akute, febrile mit Neutrophileninfiltraten einhergehende Dermatose. Dabei scheinen vorwiegend Frauen (87%) mit Kolonbefall (100%) und weiteren extraintestinalen Manifestationen (77%) betroffen zu sein [161]. Das Sweet-Syndrom ist durch derbe, rote Papeln im Bereich der Schultern, des Gesichts oder des Nackens gekennzeichnet und kann durch diese Verteilung und histologische Kriterien vom Pyoderma gangraenosum unterschieden werden.

Auch eine Purpura Schoenlein-Henoch wurde als seltene Manifestation eines Morbus Crohn beschrieben [139, 185].

### Gefäße

Vaskulitisch bedingte Gewebnekrosen werden ebenfalls in der Literatur in Zusammenhang mit den CED gebracht. Insbesondere eine aseptische Osteonekrose, die z.B. den Femurkopf betreffen kann, muss hier berücksichtigt werden [46, 144, 156].

Besonders die Colitis ulcerosa kann in schweren Fällen auch mit hämolytischen Anämien kombiniert sein [4, 6, 9, 25, 29, 32, 34, 51, 56, 57, 65, 69, 72, 74, 87, 103, 109, 124, 127, 134, 145, 146, 150, 166, 171, 175, 181]. Durch eine Kolektomie lassen sich bei diesen teilweise schweren autoimmunhämolytischen Anämien die hämolytischen Krisen vermeiden. Seltener wurde eine hä-

molytische Anämie auch beim Morbus Crohn beschrieben [41, 72]. Hier kann ebenfalls, wie eigene Erfahrungen bestätigen, eine Kolektomie bei vorwiegendem Kolonbefall den Verlauf positiv beeinflussen.

### Urogenitaltrakt

Eine Beteiligung des Urogenitaltrakts bei CED sollte ebenfalls nicht übersehen werden, auch wenn sie nicht zu den häufigsten extraintestinalen Manifestationen zählt [93, 136, 148]. So wurde eine primäre granulomatöse Ureteritis beschrieben, die mit einer tuberkulösen Ureteritis oder einem Befall im Rahmen einer Sarkoidose verwechselt werden kann [59, 176]. Auch eine Balanitis oder granulomatöse Entzündung des Penis kann auf einen urogenitalen CED-Befall (meist Morbus Crohn) hinweisen [1, 28, 123, 149, 177].

### Manifestationen des Achsenskeletts und peripherer Gelenke bei CED

Generell werden Gelenksbeschwerden bei bis zu 46% der Patienten mit CED beobachtet [37, 60, 118, 157]. Sie lassen sich in periphere Arthritiden und Spondylarthropathien des Achsenskeletts unterteilen. 15–20% der Betroffenen leiden an einer nichterosiven peripheren Arthritis [62], die Crohn-Patienten etwas häufiger als Patienten mit Colitis ulcerosa betrifft. Klinisch bevorzugt werden große und mittlere Gelenke befallen [62].

Bei den Arthropathien werden auf der Basis der hilfreichen klinischen Klassifikation von Orchard et al. zwei Typen unterschieden [115, 116]: Die sog. Typ-I-Arthropathie ist normalerweise eine akute Erkrankung und u.U. selbstlimitierend. Sie manifestiert sich überwiegend an den großen Gelenken wie Knien und Schultern, es sind weniger als fünf Gelenke betroffen, und eine Assoziation mit einem Erythema nodosum oder einer Uveitis wurde beschrieben. Eine Typ-II-Arthropathie tritt häufig bei akuten Schüben einer CED auf. Sie korreliert mit der Krankheitsaktivität. Daher ist meist keine spezifische Behandlung notwendig. Bei adäquater Behandlung der intestinalen Symptomatik bzw. Entzündung bessert sich

auch die Symptomatik der Typ-I-Arthropathie.

Die Behandlung der Typ-II-Arthropathie (nach Orchard et al.) ist häufig schwieriger. Sie ist definiert als symmetrische, seronegative Polyarthropathie mit Befall von mehr als fünf Gelenken und persistierenden, lang dauernden Symptomen (mittlere Dauer > 3 Jahre). Die Symptomatik ist unabhängig von der Aktivität der intestinalen Entzündung. Die Typ-II-Arthropathie kann mit einer Uveitis assoziiert sein, aber nur extrem seltenen mit einem Erythema nodosum. Eine Typ-II-Arthropathie kann auch bei einer kompletten Remission der intestinalen Entzündung auftreten.

Bis zu 11% der Patienten (Morbus Crohn > Colitis ulcerosa) leiden an einer Spondylarthropathie des Achsenskeletts, die nicht von der idiopathischen ankylosierenden Spondylitis zu unterscheiden ist [62, 117]. Ursächlich wird eine Art mikrobielle Mimikry zwischen intestinalen und MHC-Antigenen diskutiert [160]. 50–90% der Patienten mit Beschwerden im Sinne einer ankylosierenden Spondylitis auf dem Boden einer CED tragen das HLA-B27-Antigen [38, 40, 66, 80, 81, 88, 91, 107, 116, 142].

Bei Verdacht auf eine CED-Manifestation am Achsenskelett oder an den peripheren Gelenken sollten extraintestinale Komplikationen der CED (V.a. Osteoporose) und andere Begleiterkrankungen, wie Hyperurikämie (Labor) und Psoriasis (dermatologische Untersuchung), ausgeschlossen werden. Die Röntgendiagnostik der betroffenen Gelenke dient zur Abgrenzung erosiver Gelenkerkrankungen, evtl. sollte eine Skelettszintigraphie zur Objektivierung der Gelenkentzündung durchgeführt werden. Bei Gelenkguss sollten eine sterile Punktion und Bestimmung der Zellzahl sowie mikrobiologische Diagnostik (bei Morbus Crohn findet sich ein Reizerguss ohne Erhöhung der Zellzahl) erfolgen.

Zur Abgrenzung von reaktiven Arthritiden sollten Stuhlkulturen, Urindiagnostik und vaginaler Abstrich sowie serologische Titerkontrollen bakterieller und viraler Infektionen (s. Tabelle 2) durchgeführt werden.

Zum Ausschluss von Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis sind Serumuntersuchungen auf Rheumafaktor (RF), antinukleäre Antikörper (ANA; Kollagenosen), anti-

## ÜBERSICHT

Tabelle 2. Mikrobiologische und serologische Diagnostik bei Manifestationen des Achsenskeletts und peripherer Gelenke.

Mikrobiologie	Labor	Immunologische Untersuchungen	Serologie	Virusserologien
Stuhlkulturen (Yersinien, Chlamydien, Mykoplasmen, Shigellen, Salmonellen), Urinkultur	Entzündungsparameter: BSG, CRP, Harnsäure	RF ANA p-ANCA c-ANCA HLA-B27	ASL AST Borrelitentiter	Röteln Hepatitis B Influenza Parainfluenza Coxsackie

neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA; Morbus Wegener), Angiotensin-converting-Enzym (ACE; Sarkoidose, Löfgren-Syndrom), Antistreptolysin-Antikörper (ASL) und Antistaphylokokken-Antikörper (AST) sinnvoll.

Die Therapie der CED-Manifestationen an Achsenskelett und peripheren Gelenken ist durch die Kontraindikation für nichtsteroidale Antiphlogistika kompliziert. Da die Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika einen akuten Schub oder einen Anstieg der intestinalen Krankheitsaktivität auslösen kann (wahrscheinlich über eine Beeinflussung der Funktion der Darmbarriere), ist diese Medikamentengruppe trotz eines häufig guten therapeutischen Effekts auf die CED-assoziierten Gelenksbeschwerden nicht indiziert [31, 79, 128].

Ob die Gabe neuerer spezifischer Cyclooxygenase-(COX-)-2-Inhibitoren ein geringeres Nebenwirkungspotential bei CED aufweist, ist zurzeit noch nicht geklärt. Da das COX-2-Enzym für die Heilung von Epithelschäden in Dünn- und Dickdarm essentiell ist und eine Hemmung des Enzyms möglicherweise mit einer Heilungsverzögerung und damit mit einer Prolongierung der Entzündung einhergeht, sollte hier mit großer Vorsicht vorgegangen werden [14, 50, 102].

Physikalische Therapieansätze (z.B. Krankengymnastik) sind oftmals sehr wirkungsvoll und sollten vor Einleitung einer medikamentösen Therapie primär ausgeschöpft werden. Parallel dazu sollte der Patient unkontrollierte, schwere körperliche Belastungen meiden.

Salazosulfapyridin ist zwar in der Therapie von CED weitgehend durch neuere 5-Aminosalicylsäure-Präparate ersetzt worden, kann aber bei flankierenden Gelenksbeschwerden als Mittel

der ersten Wahl betrachtet werden, da es sowohl als Basistherapeutikum für die Gelenksbeschwerden als auch für CED etabliert ist.

Bei Exazerbation der CED sind systemische Steroide nicht nur in Bezug auf die Grunderkrankung, sondern auch auf die assoziierten Gelenksbeschwerden wirkungsvoll.

#### Häufige Hautmanifestationen bei CED

Haut- und Schleimhautläsionen finden sich bei 5–50% der Patienten mit CED zu irgendeinem Zeitpunkt der Erkrankung [5, 30, 55, 86, 125, 142, 163], wobei Hautmanifestationen etwas häufiger beim Morbus Crohn vorkommen. Typische Hautmanifestationen einer CED sind das Erythema nodosum [11, 58, 100, 114, 129, 163] und das Pyoderma gangraenosum [2, 10, 11, 22, 58, 82, 92, 105, 125, 135, 158, 163, 170, 173].

Beim Erythema nodosum handelt es sich um überwärmte, rot verfärbte, leicht erhabene Hautläsionen, die überwiegend an der Streckseite des Schienbeins auftreten. Das Erythema nodosum findet sich häufig assoziiert mit peripheren Arthritiden und Augenentzündungen. Die Prävalenz liegt bei 4–15% der Crohn-Patienten und 3–10% der Pati-

enten mit Colitis ulcerosa, wobei Frauen häufiger betroffen sind. Die Therapie der Grunderkrankung reicht meist aus, um auch das Erythema nodosum abheilen zu lassen. In manchen Fällen ist zusätzlich eine topische Steroidtherapie mit einem gut penetrierenden Wirkstoff notwendig. Grundsätzlich günstig wirkt sich eine Kompression der betroffenen Areale (z.B. durch Kompressionsstrümpfe oder Wickeln der Beine) aus. Auch Hochlagern der betroffenen Extremität beschleunigt die Abheilung. Vereinzelt bleiben nach Abheilung Veränderungen der Hautpigmentierung (Hyperpigmentierung) bestehen.

Das Pyoderma gangraenosum wird bei Patienten mit Colitis ulcerosa weit häufiger beobachtet (1–8%) als bei Patienten mit Morbus Crohn (1–2%), was mit einer Assoziation zur Dickdarmentzündung erklärt wird. Zunächst werden oft Schmerzen an der Stelle der späteren Hautläsion bemerkt. Dann zeigen sich häufig eine oder mehrere putride Pusteln, die einbluten können und dann in die häufig großen Ulzerationen übergehen. Der nekrotischeitrigige Ulkusgrund ist von einem hochentzündlichen Randwall umgeben. Der Prozess kann sehr schmerzhaft sein.

Orale Aphthen finden sich bei 4–20% der Patienten mit Morbus Crohn [33]. Gelegentlich kann sich auch die Grunderkrankung an der Haut und den oralen Schleimhäuten manifestieren; dann spricht man von metastasiertem Morbus Crohn [33, 35, 78, 179]. Differentialdiagnostisch müssen beim Verdacht auf Hautmanifestationen einer CED selbstverständlich immer andere Begleit- oder Grunderkrankungen mit in Erwägung gezogen werden, da die Assoziation der Hautmanifestationen mit der Grunderkrankung nicht immer ganz klar ist.

Tabelle 3. Therapiemöglichkeiten von Hautmanifestationen

- Adäquate Therapie der Grunderkrankung
- Lokale Kortikosteroide
- Lokalanästhetika bei Stomatitis aphthosa
- Systemische Steroide, Ciclosporin A, Tacrolimus oder Infliximab (Pyoderma gangraenosum)

Da es sich bei gesicherten Hautmanifestationen einer CED jedoch auch um entzündliche Prozesse handelt, ist eine entzündungshemmende Therapie, wie sie auch bei den CED Anwendung findet, mit Kortikosteroiden, 5-Aminosalicylaten und Immunsuppressiva indiziert (s. Tabelle 3). Unterstützt werden kann dies, wie erwähnt, durch lokale Applikation von Steroiden. Die Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika (außer 5-Aminosalicylat), die an sich zur Standardbehandlung z.B. des Erythema nodosum gehört, ist bei CED-Patienten wegen der potentiellen Verschlechterung der intestinalen Symptomatik kontraindiziert.

Für das Pyoderma gangraenosum sind, neben der Behandlung der Grundkrankheit, eigene therapeutische Strategien beschrieben [2, 92, 135, 173]. Ein besonders rascher Erfolg lässt sich mit intravenöser Applikation von Ciclosporin A erzielen [13, 23, 24, 36, 47, 48, 64, 94, 101, 119, 140, 151, 172, 182]; allerdings ist diese Therapie nicht risikolos. Nephrotoxizität und infektiöse Folgen der Immunsuppression zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen. In den letzten Jahren wurden zusätzlich Therapieansätze mit Tacrolimus (FK-506) bei Versagen der Ciclosporintherapie beschrieben [39]. Diese können u.U. auch topisch erfolgen [110, 120]. Die Ciclosporintherapie kann ebenfalls topisch angewandt werden [43, 159, 182]. Mycophenolat-mofetil wurde erfolgreich in Kombination mit Ciclosporin eingesetzt [104].

Seit der Therapieeinführung von Infliximab wurden auch Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)- $\alpha$ -Antikörper erfolgreich zur Therapie des schweren, geweberstörenden und entstellenden Pyoderma gangraenosum eingesetzt und sollten als therapeutische Option beachtet werden [158, 162, 182].

Die Therapie mit Antibiotika gegen grampositive Keime ist wenig belegt und basiert auf der Vorstellung einer infektiösen Genese. Sie sollte als Medi-

kation zweiter Wahl betrachtet werden.

#### Augenmanifestationen bei CED

Augenmanifestationen werden bei 1–10% der Patienten beschrieben [58, 73, 77, 114, 122, 138]. Die Konjunktivitis stellt eine eher milde Augenirritation dar, während Uveitis und Iritis die schwereren Komplikationen sind. Die Uveitis ist mit dem HLA-B27-Antigen assoziiert [40, 108, 114, 126].

Zur Therapie der Augenmanifestationen bei CED gibt es keine kontrollierten Studien. Sie richtet sich nach der Aktivität der Grundkrankheit und wird nur ergänzt durch lokale entzündungshemmende Substanzen (s. Tabelle 4).

Das Auftreten einer Konjunktivitis korreliert häufig mit dem Krankheitsverlauf und kann mit einer anterioren Uveitis vergesellschaftet sein. Bei ausreichender Therapie der CED ist diese Komplikation mild und selbstlimitierend. Unterstützend können lokale entzündungshemmende Substanzen bei protrahiertem Verlauf hinzugegeben werden. Bei einer Iritis sollten angesichts möglicher Spätschäden unverzüglich systemisch Steroide verabreicht werden.

#### Leberbeteiligung bei CED

Die häufigste Lebermanifestation einer CED ist die PSC. 80% aller Patienten mit einer PSC leiden an einer Colitis ulcerosa oder auch – wesentlich seltener – an einem Morbus Crohn [27, 154]. Umgekehrt tritt die PSC bei etwa 4–6% aller Patienten mit CED auf. Die PSC zeichnet sich durch eine destruiende Entzündung der Gallenwege aus. Es bilden sich Strikturen und Stenosen der kleinen wie der großen Gallenwege aus, was zu Cholestase führt. In der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatographie (ERCP) zeigen sich diese Veränderungen als „perlschnurartige“ Umwandlung der Gallenwege.

Zwischen der intestinalen Krankheitsaktivität und dem Fortschreiten der PSC kann häufig kein Zusammenhang beobachtet werden. Klinisch wird als Frühsymptom eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) und der  $\gamma$ -Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) beobachtet. Sind die Gallenwege schon fortgeschritten destruiert, kommen Schmerzen im rechten Oberbauch, Übelkeit, Ikterus und Juckreiz hinzu. Das Risiko, ein cholangiozelluläres Karzinom zu entwickeln, ist bei einer PSC deutlich erhöht [20, 42, 113, 168].

Ein überproportional gehäuftes Auftreten von kolorektalen Karzinomen wird diskutiert, wenn eine Colitis ulcerosa und eine PSC gleichzeitig vorliegen, also eine zusätzliche Risikoerhöhung zu dem bei einer Kolitis mit > 10-jähriger Laufzeit ohnehin erhöhten Risiko [18, 19, 95, 99, 147]. Dies hat sich auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten niedergeschlagen, die bei Vorliegen dieser Kombination eine routinemäßige „Surveillance“-Koloskopie empfiehlt [152]. Ein solches erhöhtes Risiko konnte jedoch in einer großen Studie nicht bestätigt werden [111].

Die Therapie der PSC ist schwierig. Für keine medikamentöse Therapie konnte bisher eindeutig eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs nachgewiesen werden [27]. Hohe Dosen von Ursodeoxycholsäure (UDCA) haben möglicherweise einen verzögernden Effekt auf den Krankheitsprogress [52, 67, 75, 90, 106]. Eine Kombinationstherapie von Budesonid und UDCA ist evtl. ebenfalls erfolgreich [167].

Eine endoskopische Dilatation von hochgradigen, obstruierenden Stenosen des Ductus hepaticus communis oder der größeren Gallenwege und/oder eine passagere Implantation von Kunststoffstents werden ebenfalls empfohlen [152]. Dies beruht auf positiven Berichten in der Literatur [155]. Der Nutzen einer medikamentösen Okklusionsprophylaxe bei implantierten Gallengangstents (z.B. UDCA plus Antibiotika) ist nicht gesichert.

Neben der PSC kann die Leber aber auch durch eine autoimmune oder granulomatöse Hepatitis verändert sein [17, 131, 180]. Die Therapie orientiert sich dabei meist an der intestinalen Ma-

Tabelle 4. Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Augenmanifestationen.

Spaltlampenuntersuchung HLA-B27-Antigen im Serum	Adäquate Therapie der Grundkrankheit Lokale Kortikosteroide Lokale nichtsteroidale Antiphlogistika
---	--

## ÜBERSICHT

nifestation und besteht im Wesentlichen aus der Gabe von Steroiden oder in einer Immunsuppression mit Azathioprin.

## Literatur

- Acker SM, Sahn EE, Rogers HC, et al. Genital cutaneous Crohn disease: two cases with unusual clinical and histopathologic features in young men. *Am J Dermatopathol* 2000;22:443–6.
- Adam DJ, Nawroz I, Petrie PW. Pyoderma gangrenosum severely affecting both hands. *J Hand Surg [Br]* 1996;21:792–4.
- Ahmad I, Owens D. Granulomatous cheilitis and Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2001;15:273–5.
- Altman AR, Maltz C, Janowitz HD. Autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis: report of three cases, review of the literature, and evaluation of modes of therapy. *Dig Dis Sci* 1979;24:282–5.
- Apgar JT. Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: a selective review. *Semin Dermatol* 1991;10:138–47.
- Amer O, Brohult J, Engstedt L, et al. Autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis, cured by colectomy. Report of a case. *Acta Med Scand* 1971;189:275–7.
- Bachmeyer C, Leclerc-Landgraf N, Laurette F, et al. Acute autoimmune sensorineural hearing loss associated with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2565–7.
- Bar-Dayan Y, Ben-Zikrie S, Fraser G, et al. Pulmonary alveolar hemorrhage in a patient with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Isr Med Assoc J* 2002;4:464–5.
- Basista MH, Roe DC. A case presentation of hemolytic anemia in ulcerative colitis and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1986;81:990–2.
- Bernstein CN. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:477–83.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116–22.
- Bewig B, Manske I, Bottcher H, et al. Crohn's disease mimicking sarcoidosis in bronchoalveolar lavage. *Respiration* 1999;66:467–9.
- Bijmer-Iest JC, Rompelman-Schiere SI, Van Ginkel CJ. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporin. *Br J Dermatol* 1991;125:283.
- Bonner GF. Using COX-2 inhibitors in IBD: anti-inflammatories inflame a controversy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:783–5.
- Bozkurt T, Langer M, Fendel K, et al. Granulomatous tonsillitis. A rare extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1127–30.
- Brohee P, Violon P, Mavroudkis N, et al. Central nervous system lesions associated with Crohn's disease. *J Neuroimaging* 1997;7:195–8.
- Broome U, Glaumann H, Hellers G, et al. Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological and follow up study in the county of Stockholm. *Gut* 1994;35:84–9.
- Broome U, Lindberg G, Lofberg R. Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis – a risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy? *Gastroenterology* 1992;102:1877–80.
- Broome U, Lofberg R, Veress B, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22:1404–8.
- Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, et al. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1138–42.
- Callen JP. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) and the related conditions of "bowel bypass" syndrome and bullous pyoderma gangrenosum. *Dermatol Clin* 1985;3:153–63.
- Callen JP. Pyoderma gangrenosum and related disorders. *Adv Dermatol* 1989;4:51–65.
- Cardinali C, Giomi B, Caproni M, et al. Guess what! Malignant pyoderma responding to cyclosporine. *Eur J Dermatol* 2001;11:595–6.
- Carp JM, Onuma E, Das K, et al. Intravenous cyclosporine therapy in the treatment of pyoderma gangrenosum secondary to Crohn's disease. *Cutis* 1997;60:135–8.
- Castellvi Suana JM, Perello Juan A, Cervantes Arnau X, et al. Autoimmune hemolytic anemia, infrequent complication of ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 1994;86:908–11.
- Chad DA, Smith TW, DeGirolami U, et al. Perineuritis and ulcerative colitis. *Neurology* 1986;36:1377–9.
- Chapman RW. The management of primary sclerosing cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:9–17.
- Chiba M, Iizuka M, Horie Y, et al. Metastatic Crohn's disease involving the penis. *J Gastroenterol* 1997;32:817–21.
- Chiba M, Nakajima K, Arakawa H, et al. Anti-erythrocyte antibodies in ulcerative colitis: case report and discussion on the pathophysiology of anti-erythrocyte antibody. *Gastroenterol Jpn* 1988;23:564–9.
- Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, et al. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis* 2002;34:781–6.
- Cipolla G, Crema F, Sacco S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res* 2002;46:1–6.
- Clements D, Carter C, Allan RN. Autoimmune haemolytic anaemia complicating ulcerative colitis. *Br J Hosp Med* 1988;40:72.
- Coenen C, Borsch G, Muller KM, et al. Oral inflammatory changes as an initial manifestation of Crohn's disease antedating abdominal diagnosis. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1988;31:548–52.
- Collazzo JA, Siddiqui MA, Deren JJ. Concomitant onset of ulcerative colitis and autoimmune hemolytic anemia in an 83-year-old woman. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2236–7.
- Cummins RE, Mullins D, Smith LJ, et al. Metastatic Crohn's disease: a case report. *Pediatr Dermatol* 1996;13:25–8.
- Curley RK, Macfarlane AW, Vickers CF. Pyoderma gangrenosum treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1985;113:601–4.
- Danzi JT. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1988;148:297–302.
- D'Arienzo A, Manguso F, Scarpa R, et al. Ulcerative colitis, seronegative spondyloarthropathies and allergic diseases: the search for a link. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1156–63.
- D'Inca R, Fagioli S, Sturniolo GC. Tacrolimus to treat pyoderma gangrenosum resistant to cyclosporine. *Ann Intern Med* 1998;128:783–4.
- Edwards JC, Bowness P, Archer JR, Jekyll and Hyde: the transformation of HLA-B27. *Immunol Today* 2000;21:256–60.
- Eilam O, Goldin E, Shouval D, et al. Sclerosing cholangitis associated with Crohn's disease and autoimmune hemolytic anaemia. *Postgrad Med J* 1993;69:656–8.
- Esber EJ, Ferguson DR. Primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterologist* 1994;2:131–46.
- Feliciani C, Tulli A. Topical cyclosporin in the treatment of dermatologic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002;15:89–93.
- Fellermann K, Rudolph B, Witthoft T, et al. Sweet syndrome and erythema nodosum in ulcerative colitis, refractory to steroids: successful treatment with tacrolimus. *Med Klin* 2001;96:105–8.
- Fireman Z, Osipov A, Kivity S, et al. The use of induced sputum in the assessment of pulmonary involvement in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:730–4.
- Freeman HJ, Freeman KJ. Prevalence rates and an evaluation of reported risk factors for osteonecrosis (avascular necrosis) in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2000;14:138–43.
- Friedman S, Marion JF, Scherl E, et al. Intravenous cyclosporine in refractory pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:1–7.
- Futami H, Kodaira M, Furuta T, et al. Pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis: successful treatment with methylprednisolone pulse therapy and cyclosporine. *J Gastroenterol* 1998;33:408–11.
- Geissler A, Andus T, Roth M, et al. Focal white-matter lesions in brain of patients with inflammatory bowel disease. *Lancet* 1995;345:897–8.
- Generini S, Fiori G, Matucci Cerinic M. Therapy of spondylarthropathy in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:S88–94.
- Giannadaki E, Potamianos S, Roussoumoustakaki M, et al. Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1872–4.
- Gilger MA, Gann ME, Opekun AR, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:136–41.
- Gionchetti P, Schiavina M, Campieri M, et al. Bronchopulmonary involvement in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:647–50.
- Girlich C, Bogenrieder T, Palitzsch KD, et al. Orofacial granulomatosis as initial manifestation of Crohn's disease: a report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:873–6.
- Glanz S, Maceyko RF, Camisa C, et al. Mucocutaneous presentations of Crohn's disease. *Cutis* 1991;47:167–72.
- Goldstone AH. Autoimmune haemolytic anaemia in ulcerative colitis. *Br Med J* 1974;2:556.
- Gorst DW, Leyland MJ, Delamore IW. Autoimmune haemolytic anaemia and ulcerative colitis. *Postgrad Med J* 1975;51:409–11.
- Goudet P, Dozys RR, Kelly KA, et al. Characteristics and evolution of extraintestinal manifestations associated with ulcerative colitis after proctocolectomy. *Dig Surg* 2001;18:51–5.
- Gow JG. An appraisal of inflammatory structures of the ureter. *Ann R Coll Surg Engl* 1972;51:177–89.
- Gran JT, Husby G. Joint manifestations in gastrointestinal diseases. 1. Pathophysiological aspects, ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis* 1992;10:274–94.
- Grandval P, Barthet M, Desjeux A, et al. Pseudotumorous chronic pancreatitis associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:898–900.
- Gravalle EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988;83:703–9.
- Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:401–12.
- Grossier DS, Griffiths CE, Ellis CN, et al. A review and update of the clinical uses of cyclosporine in dermatology. *Dermatol Clin* 1991;9:805–17.
- Gumaste V, Greenstein AJ, Meyers R, et al. Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:1457–61.
- Habeeb MA, Rajalingam R, Dhar A, et al. HLA association and occurrence of autoantibodies in Asian-Indian patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:772–6.
- Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1558–62.
- Heinrich R, Riedel L, Schomerus H. Bronchopulmonary infiltrates in chronic inflammatory bowel

- disease. *Dtsch Med Wochenschr* 1983;108:1106–10.
69. Hernandez F, Linares M, Ferrer L, et al. Auto-immune haemolytic anaemia in ulcerative colitis: report of three cases. *Acta Haematol* 1994;91:213–4.
70. Herrlinger KR, Stange EF. The pancreas and inflammatory bowel diseases. *Int J Pancreatol* 2000;27:171–9.
71. Heuer DK, Gager WE, Reeser FH. Ischemic optic neuropathy associated with Crohn's disease. *J Clin Neuroophthalmol* 1982;2:175–81.
72. Hochman JA. Autoimmune hemolytic anemia associated with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:98–100.
73. Hofley P, Roarty J, McGinnity G, et al. Asymptomatic uveitis in children with chronic inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:397–400.
74. Holm T, Kildahl-Andersen O, Valle PC. Primary sclerosing cholangitis with autoimmune hemolytic anemia and pulmonary infiltrations. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:669–72.
75. Holtmeier J, Leuschner U. Medical treatment of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Digestion* 2001;64:137–50.
76. Humbert P, Monnier G, Billerey C, et al. Polyneuropathy: an unusual extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Acta Neurol Scand* 1989;80:301–6.
77. James DG. Multi-system ocular syndromes. *J R Coll Physicians Lond* 1974;9:63–78.
78. Kafity AA, Pellegrini AE, Fromkes JJ. Metastatic Crohn's disease. A rare cutaneous manifestation. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:300–3.
79. Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1987;107:513–6.
80. Kettering JM, Towers JD, Rubin DA. The seronegative spondyloarthropathies. *Semin Roentgenol* 1996;31:220–8.
81. Khan MA. HLA-B27 and B12(B44) in Crohn's disease with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1989;16:851–2.
82. Ko CB, Walton S, Wyatt EH. Pyoderma gangrenosum: associations revisited. *Int J Dermatol* 1992;31:574–7.
83. Konagaya Y, Konagaya M, Takayanagi T. Chronic polyneuropathy and ulcerative colitis. *Jpn J Med* 1989;28:72–4.
84. Kriskovich MD, Kelly SM, Jackson WD. Nasal septal perforation: a rare extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Ear Nose Throat J* 2000;79:520–3.
85. Kuzela L, Vavrecka A, Prikazska M, et al. Pulmonary complications in patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1714–9.
86. Lamers CB. Treatment of extraintestinal complications of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:850–3.
87. Lang B, Weber S, Maas D. Autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis. Report on 7 cases, possible treatment and review of the literature. *Schweiz Med Wochenschr* 1985;115:897–902.
88. Lapinski TW, Puzanowska B, Ziarko S. Prevalence of HLA class I and II antigens and extra-bowel manifestations in ulcerative colitis. *Pol Merkuriusz Lek* 2002;13:133–6.
89. Larrode P, Ramon YCS, Iniguez C, et al. Peripheral neuropathy associated with intestinal inflammatory disease. *Neurologia* 2001;16:133–7.
90. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid – mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. *J Hepatol* 2001;35:134–46.
91. Leidenius MH, Koskimies SA, Kellokumpu IH, et al. HLA antigens in ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *APMIS* 1995;103:519–24.
92. Levitt MD, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, et al. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Br J Surg* 1991;78:676–8.
93. Lewicki LJ, Leeson MJ. The multisystem impact on physiologic processes of inflammatory bowel disease. *Nurs Clin North Am* 1984;19:71–80.
94. Lim KK, Su WP, Schroeter AL, et al. Cyclosporine in the treatment of dermatologic disease: an update. *Mayo Clin Proc* 1996;71:1182–91.
95. Lindberg BU, Broome U, Persson B. Proximal colonic dysplasia or cancer in ulcerative colitis. The impact of primary sclerosing cholangitis and sulfasalazine: results from a 20-year surveillance study. *Dis Colon Rectum* 2001;44:77–85.
96. Lindgren S, Lilja B, Rosen I, et al. Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:361–6.
97. Lindgren S, Stewenius J, Sjolund K, et al. Autonomic vagal nerve dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:638–42.
98. Mahadeva R, Walsh G, Flower CD, et al. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000;15:41–8.
99. Marchesa P, Lashner BA, Lavery IC, et al. The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1285–8.
100. Marshall JJK, Irvine EJ. Successful therapy of refractory erythema nodosum associated with Crohn's disease using potassium iodide. *Can J Gastroenterol* 1997;11:501–2.
101. Matis WL, Ellis CN, Griffiths CE, et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol* 1992;128:1060–4.
102. McCartney SA, Mitchell JA, Fairclough PD, et al. Selective COX-2 inhibitors and human inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1115–7.
103. Mearin F, Moreno-Otero R, Rodriguez S, et al. Ulcerative colitis, autoimmune hemolytic anemia and rectovaginal fistula: report of a case. *Arq Gastroenterol* 1983;20:108–11.
104. Michel S, Hohenleutner U, Mohr V, et al. Therapy-resistant pyoderma gangrenosum – treatment with mycophenolate mofetil and cyclosporine A. *Hautarzt* 1999;50:428–31.
105. Misra SP, Singh SK, Chari ST, et al. Pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis. *J Assoc Physicians India* 1991;39:570–1.
106. Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121:900–7.
107. Modena V, Amoroso A, Frattasio C, et al. HLA antigens and clinical manifestations in Crohn's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:221–5.
108. Moller P, Vinje O, Berg K. HLA antigens, psoriasis and acute anterior uveitis in Bechterew's syndrome (ankylosing spondylitis). *Clin Genet* 1982;21:215–21.
109. Murphy PT, Cunney R, Nolan A, et al. Autoimmune hemolytic anaemia associated with ulcerative colitis. *Ir Med J* 1996;89:172–3.
110. Nasr IS. Topical tacrolimus in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:250–4.
111. Nuako KW, Ahlquist DA, Sandborn WJ, et al. Primary sclerosing cholangitis and colorectal carcinoma in patients with chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Cancer* 1998;82:822–6.
112. Okiyama R, Yamada M, Tamaki M, et al. Mononeuropathy multiplex with ulcerative colitis. *Intern Med* 1993;32:651–4.
113. Okolicanyi L, Fabris L, Viaggi S, et al. Primary sclerosing cholangitis: clinical presentation, natural history and prognostic variables: an Italian multicentre study. The Italian PSC Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:685–91.
114. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714–8.
115. Orchard TR, Jewell DP. The importance of ileocaecal integrity in the arthritic complications of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:92–7.
116. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, et al. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:274–8.
117. Palm O, Moum B, Ongre A, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002;29:511–5.
118. Passo MH, Fitzgerald JF, Brandt KD. Arthritis associated with inflammatory bowel disease in children. Relationship of joint disease to activity and severity of bowel lesion. *Dig Dis Sci* 1986;31:492–7.
119. Penmetcha M, Navaratnam AE. Pyoderma gangrenosum. Response to cyclosporin A. *Int J Dermatol* 1988;27:253.
120. Petering H, Kiehl P, Breuer C, et al. Pyoderma gangrenosum: successful topical therapy with tacrolimus (FK506). *Hautarzt* 2001;52:47–50.
121. Petermann A, Tebbe B, Distler A, et al. Sweet's syndrome in a patient with acute Crohn's colitis and longstanding ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:607–10.
122. Petrelli EA, McKinley M, Troncale FJ. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Ann Ophthalmol* 1982;14:356–60.
123. Phillips SS, Baird DB, Joshi VV, et al. Crohn's disease of the prepuce in a 12-year-old boy: a case report and review of the literature. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997;17:497–502.
124. Poulsen LO, Freund L, Lylloff K, et al. Positive Coombs' test associated with ulcerative colitis. A prevalence study. *Acta Med Scand* 1988;223:75–8.
125. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, et al. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 1985;55:173–86.
126. Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, et al. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmology* 1998;105:1646–51.
127. Ramakrishna R, Manoharan A. Auto-immune haemolytic anaemia in ulcerative colitis. *Acta Haematol* 1994;91:99–102.
128. Rampton DS, Sladen GE. Relapse of ulcerative proctocolitis during treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J* 1981;57:297–9.
129. Ramzan NN, Leighton JA, Heigh RI, et al. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:168–73.
130. Rankin GB. Extraintestinal and systemic manifestations of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1990;74:39–50.
131. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979;77:914–20.
132. Rappaport A, Shaked M, Landau M, et al. Sweet's syndrome in association with Crohn's disease: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1526–9.
133. Rath HC, Andus T, Caesar I, et al. Initial symptoms, extra-intestinal manifestations and course of pregnancy in chronic inflammatory bowel diseases. *Med Klin* 1998;93:395–400.
134. Raya Munoz J, Diez Ruiz A, Bonetti A, et al. Ulcerative colitis associated with autoimmune hemolytic anemia, arterial thrombosis and dermal necrosis. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1983;64:435–40.
135. Read AE. Pyoderma gangrenosum. *Q J Med* 1985;55:99–101.
136. Saegesser F. Urogenital complications of Crohn's disease. *Helv Chir Acta* 1980;46:727–30.
137. Saisho H. Pseudotumorous pancreatitis as an extraintestinal manifestation of ulcerative colitis: another member of so called "autoimmune pancreatitis"? *Intern Med* 2001;40:1172–3.
138. Salmon JF, Wright JP, Murray AD. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology* 1991;98:480–4.
139. Scherbaum WA, Kaufmann R, Vogel U, et al. Henoch-Schönlein purpura with ileitis terminalis. *Clin Invest* 1993;71:564–7.
140. Schofer H, Baur S. Successful treatment of postoperative pyoderma gangrenosum with cyclosporin. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002;16:148–51.
141. Schölmerich J, Hoppe-Seyler P, Gerok W. Extraintestinal Manifestationen bei entzündlichen Darm-erkrankungen. *Therapiewoche* 1986;36:520–32.
142. Schorr-Lesnack B, Brandt LJ. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988;83:216–23.

## ÜBERSICHT

143. Shad JA, Sharieff GQ. Tracheobronchitis as an initial presentation of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:161–3.
144. Shapiro SC, Rothstein FC, Newman AJ, et al. Multifocal osteonecrosis in adolescents with Crohn's disease: a complication of therapy? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:502–6.
145. Shashaty GG. Hemolytic anemia and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1980;25:154–5.
146. Shashaty GG, Rath CE, Britt EJ. Autoimmune hemolytic anemia associated with ulcerative colitis. *Am J Hematol* 1977;3:199–208.
147. Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, et al. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1643–9.
148. Simoneaux SF, Patrick LE. Genitourinary complications of Crohn's disease in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:197–9.
149. Slaney G, Muller S, Clay J, et al. Crohn's disease involving the penis. *Gut* 1986;27:329–33.
150. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1989;72:835–40.
151. Soria C, Allegue F, Martin M, et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporin A. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:392–4.
152. Stange EF, Riemann J, Herbay A von, et al. Diagnosis and therapy of ulcerative colitis – results of an evidence-based consensus conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. *Z Gastroenterol* 2001;39:19–20.
153. Stange EF, Schreiber S, Folsch UR, et al. Diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 2003;41:19–20.
154. Stiehl A, Benz CSauer P. Primary sclerosing cholangitis. *Can J Gastroenterol* 2000;14:311–5.
155. Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol* 1997;26:560–6.
156. Stiles RG, Carpenter WA, Tigges S. Osteonecrosis of the femoral heads in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1994;330:791; author reply:792.
157. Suh CH, Lee CH, Lee J, et al. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *J Korean Med Sci* 1998;13:39–43.
158. Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, et al. Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001;137:930–3.
159. Theissen U, Luger TA, Schwarz T. Successful topical administration of cyclosporin A in pyoderma gangrenosum. *Hautarzt* 1996;47:132–5.
160. Tiwana H, Wilson C, Walmsley RS, et al. Antibody responses to gut bacteria in ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Rheumatol Int* 1997; 17:11–6.
161. Travis S, Innes N, Davies MG, et al. Sweet's syndrome: an unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. The South West Gastroenterology Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:715–20.
162. Triantafyllidis JK, Cheracakis P, Sklavaina M, et al. Favorable response to infliximab treatment in a patient with active Crohn disease and pyoderma gangrenosum. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:863–5.
163. Tromm A, May D, Almus E, et al. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol* 2001;39:137–44.
164. Turktas I, Bostanci I, Altuntas B. Rapidly progressive bronchiectasis complicating ulcerative colitis in a child. *Turk J Pediatr* 2001;43:151–4.
165. Van de Scheur MR, van der Waal RI, van Bodegraven AA, et al. Cheilitis granulomatosa and optic neuropathy as rare extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:557–9.
166. Van Esser JW, Bos LP, Erdkamp FL. An uncommon cause of anaemia in ulcerative colitis. *Neth J Med* 1995;47:18–20.
167. Van Hoogstraten HJ, Vlegaar FP, Boland GJ, et al. Budesonide or prednisone in combination with ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a randomized double-blind pilot study. Belgian-Dutch PSC Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2015–22.
168. Van Steenberghe W, Fevery J, Vandenbrande P, et al. Ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, bile duct carcinoma, and generalized sarcoidosis. Report of a unique association. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:574–9.
169. Vaz A, Kramer K, Kalish RA. Sweet's syndrome in association with Crohn's disease. *Postgrad Med J* 2000;76:713–4.
170. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:29–34.
171. Veloso FT, Fraga J, Carvalho J, et al. Autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis. A case report with review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:445–7.
172. Vlckova-Laskoska MT, Laskoski DS, Caca-Biljanovska NG, et al. Pyoderma gangrenosum successfully treated with cyclosporin A. *Adv Exp Med Biol* 1999;455:541–5.
173. Von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997;137:1000–5.
174. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, et al. Gender-related differences in the clinical course of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 1541–6.
175. Wang LH, Tsai MJ, Huang MT, et al. Autoimmune manifestations in patients with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr Taiwan* 1999; 40:243–9.
176. Wehrheim W. Crohn's disease simulating tuberculous ureteritis. *Int Urol Nephrol* 1973;5:359–62.
177. Wijesurendra CS, Singh G, Manuel AR, et al. Balanoposthitis – an unusual feature of Crohn's disease? *Int J STD AIDS* 1993;4:184.
178. Wilcox P, Miller R, Miller G, et al. Airway involvement in ulcerative colitis. *Chest* 1987; 92:18–22.
179. Williams N, Scott NA, Watson JS, et al. Surgical management of perineal and metastatic cutaneous Crohn's disease. *Br J Surg* 1993;80:1596–8.
180. Williams SM, Harned RK. Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease. *Radiol Clin North Am* 1987;25:175–88.
181. Wodzinski MA, Lawrence AC. Severe Coombs positive autoimmune haemolytic anaemia associated with ulcerative colitis. *Postgrad Med J* 1985; 61:261–2.
182. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:149–58.
183. Yang J, Maronian N, Reyes V, et al. Laryngeal and other otolaryngologic manifestations of Crohn's disease. *J Voice* 2002;16:278–82.
184. Zincone A, Bogliun G, Crespi V, et al. Autonomic neuropathy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:399–400.
185. Zlatanic J, Korelitz BI, Wisch N, et al. Inflammatory bowel disease and immune thrombocytopenic purpura: is there a correlation? *Am J Gastroenterol* 1997;92:2285–8.

**Korrespondenzanschrift**

Prof. Dr. Dr. Gerhard Rogler  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Universität Regensburg  
93042 Regensburg  
Telefon (+49/941) 944-7180  
Fax -7179  
E-Mail: gerhard.rogler@klinik.uni-r.de