

Klinik

Empfehlung

Vor einer weiterführenden Diagnostik sind eine anamnestische Erhebung und eine klinische Untersuchung obligat (C). Bei einer Colitis ulcerosa finden sich anamnestisch häufig eines oder mehrere der folgenden Symptome: blutige Diarrhöen, erhöhte Stuhlfrequenz, vermehrter Stuhldrang, nächtliche Defäkation, Tenesmen, Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung, Fieber (B).

Erläuterung

Zunächst soll die Relevanz einer ausführlichen Anamneseerhebung sowie körperlichen Untersuchung vor jeglicher weiterführender Diagnostik unterstrichen werden. Hinsichtlich der anamnestisch erhebenden Symptome finden sich relativ wenige Studien, die die Häufigkeit einzelner Symptome bei der Colitis ulcerosa untersucht haben. Blutige Diarrhöen stellen in den meisten Fällen das Leitsymptom der Colitis ulcerosa dar. Die Reihenfolge der weiteren Symptome entspricht nicht ihrer Häufigkeit, da hierzu kaum valide Daten existieren [1–4]. Die Symptomatik lässt nicht sicher auf das zu erwartende Befallsmuster bzw. die Ausdehnung der Erkrankung schließen. Die Daten sind inhomogen, insgesamt scheint jedoch eine stärkere Ausprägung der Symptome mit einer erhöhten endoskopischen Aktivität zu korrelieren [5–7].

Labor

Empfehlung

Sowohl in der initialen laborchemischen Diagnostik als auch im Verlauf wird die Bestimmung von CRP (alternativ BKS) und Blutbild empfohlen. Die zusätzliche Bestimmung der γ -GT und der AP ist sinnvoll (B).

Erläuterung

Hinsichtlich der Labordiagnostik wurde die Empfehlung auf die zur Basisdiagnostik mindestens erforderlichen Parameter beschränkt. Hierbei steht die Bestimmung der Entzündungsaktivität im Vordergrund, repräsentiert durch CRP oder BKS als Surrogatmarker [1]. Die Bestimmung des Blutbildes dient einer weiteren Aktivitätseinschätzung (insbes. Hämatokrit) und kann darüber hinaus Hinweise auf infektiöse Komplikationen (Leukozytose) und Mangelerscheinungen (MCV, MCH) geben [2]. Die Bestimmung der γ -GT und der AP dient weiterhin der Erkennung einer primär sklerosierenden Cholangitis, welche dann weitere diagnostische und evtl. therapeutische Konsequenzen nach sich zieht.

Die Beschränkung des Konsensus auf diese Kernparameter schließt jedoch die in vielen Fällen sinnvolle Bestimmung weiterer Laborparameter in Abhängigkeit von der Klinik (z. B. Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Folsäure) zur Diagnostik der Colitis ulcerosa und ihrer Komplikationen nicht aus [8–10].

affiliation

¹ Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Medizinische Klinik C, Ludwigshafen

² Universitätsklinikum Ulm, Abt. Diagnostische Radiologie, Ulm

correspondence

Prof. Dr. J. F. Riemann · Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Medizinische Klinik C · Bremerstr. 79 · 67073 Ludwigshafen · Tel.: ++ 49/621/5 03 41 00 · Fax: ++ 49/621/5 03 41 14 · E-mail: riemannj@kliilu.de

bibliography

Z Gastroenterol 2004; 42: 988–993 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-813509
ISSN 0044-2771

Empfehlung bei Kindern

Calprotectin oder Laktoferrin im Stuhl können zur Bestimmung der inflammatorischen Aktivität erfolgen. Dies erlaubt aber keine Differenzierung zwischen infektiösen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (A).

Erläuterung

Zwei prospektive und mehrere retrospektive Studien konnten bei Erwachsenen und Kindern zeigen, dass Calprotectin oder Laktoferrin-Bestimmungen im Stuhl einen Hinweis auf das Vorliegen einer Entzündung geben können [11 – 16]. Dabei ist zu beachten, dass dadurch eine Differenzierung zwischen verschiedenen Formen entzündlicher Diarrhöen nicht möglich ist, insbesondere nicht zwischen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und infektiösen Diarrhöen. Die Indikation für die Durchführung einer endoskopischen Untersuchung könnte so, vor allem bei Kindern, strenger gestellt werden.

Empfehlung

Bei Colitis indeterminata kann die Bestimmung von pANCA (perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) (Immunfluoreszenz), ASCA (Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper) (ELISA) und PAB (Pankreasantikörper) (Immunfluoreszenz) hilfreich sein, für die Routine kann jedoch keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden (A).

Erläuterung

Die Untersuchung v. a. von ANCA ist sehr laborabhängig. Die Ergebnisse der Studien sind nicht einheitlich. Positive pANCA bei negativen ASCA legen die Diagnose einer Colitis ulcerosa sehr nahe. Eine große Zahl an Patienten mit Colitis indeterminata zeigte keine positiven Nachweise [17 – 19].

Indizes

Empfehlung

Die Anwendung klinischer Aktivitätsindizes ist nicht erforderlich (B).

Erläuterung

Keiner der zahlreichen untersuchten Aktivitätsindizes hat sich bisher in der klinischen Routine etablieren können [5 – 7, 20]. Ihr Stellenwert ist hinsichtlich Validität und Reliabilität fraglich. Trotzdem können die eingehenden Kriterien als Leitstruktur für eine qualitative Erhebung der Symptomatik und Abschätzung der Krankheitsaktivität im Rahmen der Anamnese, insbesondere im Rahmen von Studien, dienen.

Mikrobiologische Untersuchungen

Empfehlung

Bakteriologische Stuhluntersuchungen sind in der Initialdiagnostik und beim fulminanten Schub obligat. Im Einzelfall sind sie auch beim Rezidiv notwendig. Gegebenenfalls sind bei klinischem Verdacht ergänzende mikrobiologische Untersuchungen in Serum, Stuhl und Biopsie erforderlich (B).

Erläuterung

Gerade in der initialen Diagnosestellung, aber auch bei Verschlechterung sind mikrobiologische Untersuchungen einschließlich Stuhlkultur und Stuhluntersuchungen auf Clostridium-difficile-Toxin A unverzichtbar. Dies betrifft in besonderem Maße den fulminanten Schub, bei dem zum frühestmöglichen Zeitpunkt eine begleitende oder zugrunde liegende intestinale Infektion mit pathogenen Keimen, Clostridium difficile und CMV ausgeschlossen werden muss. Eine CMV-Infektion kann durch eine Immunhistologie an einer Biopsie, durch Antigen-nachweis im Blut (pp65) oder eine PCR-Untersuchung (Blut, Stuhl oder Biopsie) erfolgen [21 – 26]. Gleiches gilt für Situationen, bei denen es trotz adäquater Therapie zu einer Krankheitsverschlechterung kommt. Dabei muss stets eine kritische Bewertung der pathogenetischen Relevanz nachgewiesener Keime und der sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen erfolgen, da sich das Spektrum pathogener oder fakultativ pathogener Keime grundsätzlich nicht von dem der Normalbevölkerung (Yersinia enterocolitica, Salmonella, Shigella, Campylobacter, E. coli, Clostridium difficile) unterscheidet. Gegebenenfalls sind bei klinischem Verdacht ergänzende mikrobiologische Untersuchungen in Blut, Stuhl und Biopsie (z. B. Amöben, Parasiten etc.) erforderlich [22, 27]. Infektiöse Enteritiden können das klinische Bild einer Colitis ulcerosa imitieren [28 – 30]. Insbesondere im Kindesalter sind infektiöse Gastroenteritiden sehr häufig und differenzialdiagnostisch abzugrenzen.

Endoskopische, sonographische und radiologische Diagnostik

Empfehlung

Zur Initialdiagnostik gehört eine komplette Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und jedem Kolonsegment, unabhängig vom Befallsmuster (B). Bei der akuten schweren initialen Erkrankung kann eine Sigmoidoskopie zunächst ausreichend sein.

Erläuterung

Zur Initialdiagnostik sollte eine Ileokoloskopie immer erfolgen, unabhängig vom Befallsmuster (diskontinuierlicher Befall gelegentlich auch bei CU möglich; Backwash-Ileitis) [31 – 33].

Häufig zeigen sich in makroskopisch unauffällig erscheinenden Darmabschnitten histologisch entzündliche Veränderungen. Aufgrund dieser Tatsache wird die Krankheitsausdehnung endoskopisch häufig unterschätzt [34 – 38]. Da dies Einfluss auf die Therapie haben kann, werden Biopsien aus jedem Abschnitt des Ileokolons prinzipiell empfohlen [27, 36 – 40]. Biopsien aus allen Darmabschnitten sind ebenfalls notwendig, um bei unklarer Colitis/Diarrhö eine mikroskopische Colitis abzugrenzen [41 – 45].

Nach langjährigem Verlauf müssen Stufenbiopsien zur Karzinomprävention entsprechend der Empfehlung im Kapitel „Karzinomprophylaxe“ erfolgen. Routinemäßige Verlaufsendoskopien sind bis zum Zeitpunkt der Karzinomprophylaxe nicht notwendig.

Obwohl Daten existieren, die keine erhöhte Komplikationsgefahr bei einer Ileokoloskopie im schweren Schub nachweisen konnten, bestand kein Konsens über die generelle Empfehlung einer

solchen Maßnahme. Begründet wird dies vorwiegend dadurch, dass der Informationsgewinn durch eine komplette Ileokoloskopie im schweren Schub häufig keine Änderung des therapeutischen Regimes nach sich zieht. Zur morphologischen Aktivitätseinschätzung reicht in diesen Fällen eine Sigmoidoskopie aus [46–48].

Empfehlung

Zur Sicherung der Diagnose ist eine Kontrollendoskopie mit Biopsie in einem Intervall erforderlich (C).

Erläuterung

Bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daraus ergibt sich, dass zur Diagnosesicherung bei jedem Patienten im Intervall eine erneute Endoskopie zu fordern ist. Dies wird auch empfohlen, wenn Patienten im Verlauf keine weiteren Beschwerden haben. Von dieser Empfehlung kann abgewichen werden, wenn bestimmten Patientengruppen, z. B. Kindern, bei Beschwerdefreiheit unter Abwägung von Vor- und Nachteilen eine erneute Koloskopie nicht zugemutet werden kann.

Empfehlung

Im Falle einer indeterminierten Colitis sollte nach einem Intervall eine erneute Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und allen Kolonsegmenten erfolgen (B). Die Zeitdauer zwischen initialer Untersuchung und Kontrolluntersuchung sollte sich nach dem jeweiligen Krankheitsverlauf richten.

Erläuterung

Eine in etwa 5–20% der Fälle initial beschriebene indeterminierte Colitis kann einer erneuten Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und allen Kolonsegmenten zugeführt werden. Das Intervall zwischen den Untersuchungen hängt vorwiegend von der klinischen Symptomatik ab, eine generelle Empfehlung kann aus den vorliegenden Studiendaten nicht abgeleitet werden [49]. Auffallend ist jedoch die Tatsache, dass im Verlauf in bis zu 10% auch eine Änderung der Erstdiagnose „Colitis ulcerosa“ erforderlich ist [50]. Zum diagnostischen Prozedere siehe auch die oben erwähnten Ausführungen zur Labordiagnostik.

Empfehlung

In der Diagnostik der Colitis ulcerosa sollten hochauflösende Videoendoskope heute als Standard eingesetzt werden (C).

Erläuterung

Eine hochauflösende Videoendoskopie erlaubt im Vergleich zu Fiberglasendoskopen eine Beurteilung von Schleimhautveränderung, insbesondere auch von neoplastischen Veränderungen (z. B. DALM). Inwieweit hochauflösende Videoendoskope jedoch eindeutige Vorteile in der Primärdiagnostik oder im Verlauf gegenüber Fiberglasendoskopen haben, ist bisher durch gute Studien nicht geklärt und wird kontrovers diskutiert.

Die verbesserte Detektion von Dysplasien und DALM mittels Zoomendoskopie und Chromoendoskopie ist durch neuere Studien belegt [51–54]. Inwieweit diese Verfahren in die Praxis umsetzbar sind (z. B. Zeitaufwand), kann zum derzeitigen Zeitpunkt nicht abgeschätzt werden. Eine allgemeine Empfehlung kann

hierzu daher bisher nicht erfolgen. Die Erfahrungheit des Untersuchers spielt eine große Rolle. Insbesondere die Nachsorgeuntersuchungen sollten von entsprechend erfahrenen Untersuchern durchgeführt werden.

Empfehlung

Zur Abklärung der Dignität ist bei endoskopisch nicht passierbaren Stenosen eine ergänzende Diagnostik erforderlich. Jede Stenose bei Colitis ulcerosa ist malignitätsverdächtig (C).

Erläuterung

Für diese spezielle Situation der nicht passierbaren Stenose kann keine generelle Empfehlung zum Ablauf und zur Wahl weiterer diagnostischer Maßnahmen gegeben werden. Infrage kommen primär der Wechsel auf ein pädiatrisches oder nasales Gerät, bei Erfolglosigkeit die Kontrastdarstellung der Stenose über einen Katheter im Rahmen der Endoskopie, die MR- oder CT-Kolonographie sowie die chirurgische Exploration. Auch die Durchführung einer Sonographie als nichtinvasive Methode gibt häufig zusätzliche Informationen [55].

Die Wahrscheinlichkeit einer malignen Stenose scheint mit zunehmender Krankheitsdauer und bei Vorliegen einer (Sub-)Ileus-symptomatik deutlich zu steigen [56]. Daher ist eine Stenose bei Colitis ulcerosa prinzipiell malignitätsverdächtig und möglichst bioptisch abzuklären, das Prozedere aber individuell festzulegen.

Empfehlung

Die routinemäßige Verwendung eines endoskopischen Aktivitätsindex ist nicht sinnvoll (B).

Erläuterung

Aktivitätsindizes sind für klinische Studien als objektiver und reproduzierbarer Parameter sinnvoll. In Routine finden sie jedoch selten Anwendung, da die endoskopische Entzündungsaktivität nicht unbedingt mit der Symptomatik korreliert [5–7].

Empfehlung

Eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsien sollte bei differenzialdiagnostischem Verdacht auf einen M. Crohn oder entsprechender klinischer Symptomatik durchgeführt werden (B).

Erläuterung

Sonderformen einer fokal betonten Gastritis oder Granulome sind zuweilen bei Patienten mit M. Crohn nachweisbar und können daher hilfreich sein in der Differenzialdiagnose zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, bei Oberbauchbeschwerden oder unklarer Diarrhö [57, 58].

Empfehlung

Die hochauflösende abdominelle Sonografie sollte Bestandteil sowohl der Initial- als auch der Verlaufsdiagnostik sowie bei Verdacht auf Komplikationen sein (B).

Erläuterung

Der Ultraschall erlaubt die Beurteilung der Längenausdehnung einer Wandinfiltration und möglicher Komplikationen. Zwar sind die Erfahrungen und Expertisen in der Anwendung der Sonographie sehr heterogen, trotzdem muss aufgrund der Datenlage der abdominelle Ultraschall als integrale Methode in der Di-

agnostik der Colitis ulcerosa gelten [55, 59–62]. Vorteile sind die generelle Verfügbarkeit, die relativ geringen Kosten und das Fehlen von Nebenwirkungen. Die Sensitivität kann durch die Hydrokollonsonographie noch verbessert werden [63, 64]; dieses Verfahren ist aufgrund nicht genügend breiter Untersucher-Expertise für die Praxis realistisch jedoch nicht allgemein zu empfehlen. Die Kontrastmittelsonographie ist derzeit noch im experimentellen Stadium.

Empfehlung

Die EUS hat keinen generellen Stellenwert in der Diagnostik der CU (A).

Erläuterung

Die EUS hat sicherlich keinen generellen Stellenwert in der Diagnostik der CU. Bislang wurden nur kleine Studienpopulationen untersucht; es fehlen Standards. Ihr Einsatz ist jedoch sinnvoll im Staging von rektalen Tumoren und Abszessen [69–71].

Empfehlung

Die Doppler-Sonographie der Mesenterialarterien hat keinen festen Stellenwert. Für die Dopplersonographie der Darmwand ist die Datenlage noch unzureichend (B).

Erläuterung

Einige Arbeiten mit geringen Fallzahlen belegen eine Korrelation zwischen dem Mesenterialarterienfluss und der Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa, jedoch fehlen bislang Flussratenstandards. Auch aufgrund der erheblichen Untersucherabhängigkeit hat sich dieses Verfahren bis jetzt noch nicht durchgesetzt [65–68].

Empfehlung

Die Kolon-Doppelkontrastuntersuchung sollte in der Diagnostik der Colitis ulcerosa als Alternativverfahren zur Ileokoloskopie nicht durchgeführt werden (B).

Erläuterung

Als Alternativverfahren zur Ileokoloskopie, z. B. bei nicht passierbarer Stenose, können heute radiologische Schnittbildverfahren, wie die CT- und MR-Kolonographie, eingesetzt werden. Sie bieten neben der Abbildung des Darms zusätzliche Informationen über die intraabdominellen Organe und mögliche Begleitreaktionen bzw. Komplikationen [72–75]. Die Sonographie ist v. a. bei Kindern und zur Abklärung von Komplikationen alternativ vorzuziehen [59].

Empfehlung

Die MR-/CT-Kolonographie sollte in der Primärdiagnostik nicht durchgeführt werden. Jedoch kann diese Untersuchung bei speziellen Situationen hilfreich sein (B).

Erläuterung

Die Datenlage für CT- und MR-Kolonographie bei CED ist unzureichend. Sie stellt derzeit kein Routineverfahren dar. Es fehlen Standards. Bei ständiger Verbesserung der Software/Programme sollte jedoch in Studien eine weitere Evaluierung durchgeführt werden [72–75]. In speziellen Situationen, beispielsweise bei Patienten, die nicht endoskopierbar sind oder bei denen eine endoskopisch nicht eindeutig beurteilbare oder nicht passierbare

Stenose vorliegt, kann eine CT- oder MR-Kolonographie hilfreich sein. Studien hierzu liegen jedoch bisher nicht vor.

Empfehlung

MR-Enteroklysma/CT-Sellink/konventionelles Enteroklysma sollte zur Abgrenzung von einem M. Crohn durchgeführt werden (B).

Erläuterung

MR-Enteroklysma ist im Gegensatz zum konventionellen Enteroklysma kein standardisiertes Verfahren; es liegen keine ausreichenden Daten für die Colitis ulcerosa vor [76–78]. Allerdings erbringt die MRT neben der Abbildung des Darms zusätzliche Informationen über die intraabdominellen Organe und mögliche Begleitreaktionen bzw. Komplikationen. In der Differenzialdiagnose zum Morbus Crohn wird ihre Aussagekraft bezogen auf die Dünndarmdarstellung im Vergleich zum Röntgen-Sellink oder CT-Sellink bei technisch adäquater Durchführung als mindestens gleichwertig eingeschätzt.

Empfehlung

Die Kapselendoskopie ist bei der Colitis ulcerosa nicht sinnvoll (A).

Erläuterung

Die Kapselendoskopie scheint in ersten Studien dem konventionellen- und CT-Enteroklysma in der Detektion von Dünndarmveränderungen bei M. Crohn überlegen. Zur Colitis ulcerosa sind derzeit keine Daten verfügbar [79–81]. Da bei fehlender Luftinsufflation eine Visualisierung des Kolons nicht möglich ist, erscheint dieses Verfahren zur Kolondiagnostik nicht geeignet.

Empfehlung

Die Durchführung einer Leukozytenszintigraphie hat keinen Stellenwert (B).

Erläuterung

Es liegen widersprüchliche Studien vor. Eine sichere Korrelation mit der Krankheitsaktivität konnte nicht gezeigt werden (geringe Sensitivität). Insbesondere kann sie nicht als Ersatz für die Koloskopie mit Biopsie im Rahmen der Erstdiagnose dienen [82].

Literatur

- Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988; 29: 342–345 (IIb)
- Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S et al. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 987–991 (IIb)
- Drossman DA, Li Z, Leserman J et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 104–112 (IIb)
- Rath HC, Caesar I, Roth M et al. Mangelzustände und Komplikationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Med Klin* 1998; 93: 6–10 (IIb)
- Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA et al. Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 533–537 (IIb)
- Gomes P, du Boulay C, Smith CL et al. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986; 27: 92–95 (IIb)
- Seo M, Okada M, Maeda K et al. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2124–2129 (IIb)

- ⁸ Vatay A, Bene L, Kovacs A et al. Relationship between the tumor necrosis factor alpha polymorphism and the serum C-reactive protein levels in inflammatory bowel disease. *Immunogenetics* 2003; 55: 247–252 (IIb)
- ⁹ Descos L, Andre F, Andre C et al. Assessment of appropriate laboratory measurements to reflect the degree of activity of ulcerative colitis. *Digestion* 1983; 28: 148–152 (IIb)
- ¹⁰ Moran A, Jones A, Asquith P. Laboratory markers of colonoscopic activity in ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 356–360 (IIb)
- ¹¹ Bunn SK, Bisset WM, Main MJ et al. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 171–177 (III)
- ¹² Tibble JA, Sighthorsson G, Bridger S et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15–22 (IIa)
- ¹³ Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 50–54 (III)
- ¹⁴ Kayazawa M, Saitoh O, Kojima K et al. Lactoferrin in whole gut lavage fluid as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 360–369 (IIb)
- ¹⁵ Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1309–1314 (Ib)
- ¹⁶ Carroccio A, Iacono G, Cottone M et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003; 49: 861–867 (Ib)
- ¹⁷ Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 192–201 (IIb)
- ¹⁸ Joossens S, Reinisch W, Vermeire S et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002; 122: 1242–1247 (IIa)
- ¹⁹ Dubinsky MC, Ofman JJ, Urban M et al. Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 758–765 (IIb)
- ²⁰ O'Morain C, Tobin A, Leen E et al. Criteria of case definition in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170: 7–11; discussion 16–19 (IIb)
- ²¹ Boom R, Sol C, Weel J et al. Detection and quantitation of human cytomegalovirus DNA in faeces. *J Virol Methods* 2000; 84: 1–14 (IIb)
- ²² Cottone M, Pietrosi G, Martorana G et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 773–775 (III)
- ²³ Adani GL, Avital I, Ferrarasso C et al. CMV infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3464–3465 (IV)
- ²⁴ Cooper HS, Raffensperger EC, Jonas L et al. Cytomegalovirus inclusions in patients with ulcerative colitis and toxic dilation requiring colonic resection. *Gastroenterology* 1977; 72: 1253–1256 (III)
- ²⁵ Papadakis KA, Tung JK, Binder SW et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137–2142 (III)
- ²⁶ Kaufman HS, Kahn AC, Iacobuzio-Donahue C et al. Cytomegaloviral enterocolitis: clinical associations and outcome. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 24–30 (IIb)
- ²⁷ Lee SD, Cohen RD. Endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 119–132 (IV)
- ²⁸ Rutgeerts P, Peeters M, Geboes K et al. Infectious agents in inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1992; 24: 565–567 (IV)
- ²⁹ Horing E, Gopfert D, Schroter G et al. Frequency and spectrum of microorganisms isolated from biopsy specimens in chronic colitis. *Endoscopy* 1991; 23: 325–327 (IIb)
- ³⁰ Caradonna L, Amati L, Magrone T et al. Enteric bacteria, lipopolysaccharides and related cytokines in inflammatory bowel disease: biological and clinical significance. *J Endotoxin Res* 2000; 6: 205–214 (IIb)
- ³¹ D'Haens G, Geboes K, Peeters M et al. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1275–1279 (IIb)
- ³² Hill MD, Davies G, McIntyre AS et al. Proctitis with caecitis: an atypical presentation of ulcerative colitis. *Endoscopy* 2002; 34: 664–666 (IV)
- ³³ Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 841–847 (IIb)
- ³⁴ Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 983–989 (IIb)
- ³⁵ Geboes K, Ectors N, D'Haens G et al. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 201–206 (IIb)
- ³⁶ Pera A, Bellando P, Caldera D et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987; 92: 181–185 (IIb)
- ³⁷ Floren CH, Benoni C, Willen R. Histologic and colonoscopic assessment of disease extension in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 459–462 (IIb)
- ³⁸ Riley SA, Mani V, Goodman MJ et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991; 32: 174–178 (IIb)
- ³⁹ Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003; 35: 1004–1008 (IIb)
- ⁴⁰ Moum B, Ekbohm A, Vatn MH et al. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1564–1569 (IIb)
- ⁴¹ Fernandez-Banares F, Salas A, Esteve M et al. Collagenous and lymphocytic colitis. evaluation of clinical and histological features, response to treatment, and long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 340–347 (IIb)
- ⁴² Shah RJ, Fenoglio-Preiser C, Bleau BL et al. Usefulness of colonoscopy with biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1091–1095 (III)
- ⁴³ Yusoff IF, Ormonde DG, Hoffman NE. Routine colonic mucosal biopsy and ileoscopy increases diagnostic yield in patients undergoing colonoscopy for diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 276–280 (III)
- ⁴⁴ Levine TS, Tzardi M, Mitchell S et al. Diagnostic difficulty arising from rectal recovery in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* 1996; 49: 319–323 (III)
- ⁴⁵ Markowitz J, Kahn E, Grancher K et al. Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2034–2037 (III)
- ⁴⁶ Alemayehu G, Jarnerot G. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 187–190 (IIb)
- ⁴⁷ Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1550–1557 (III)
- ⁴⁸ Swan NC, Geoghegan JG, O'Donoghue DP et al. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: detailed pathologic and clinical analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1511–1515 (IIb)
- ⁴⁹ Meucci G, Bortoli A, Riccioli FA et al. Frequency and clinical evolution of indeterminate colitis: a retrospective multi-centre study in northern Italy. *GSMII (Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali)*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 909–913 (IIb)
- ⁵⁰ Moum B, Ekbohm A, Vatn MH et al. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut* 1997; 40: 328–332 (IIb)
- ⁵¹ Jaramillo E, Watanabe M, Befrits R et al. Small, flat colorectal neoplasias in long-standing ulcerative colitis detected by high-resolution electronic video endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 15–22 (IIb)
- ⁵² Matsumoto T, Kuroki F, Mizuno M et al. Application of magnifying chromoscopy for the assessment of severity in patients with mild to moderate ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 400–405 (III)
- ⁵³ Tung SY, Wu CS, Su MY. Magnifying colonoscopy in differentiating neoplastic from nonneoplastic colorectal lesions. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2628–2632 (IIb)
- ⁵⁴ Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880–888 (Ib)
- ⁵⁵ Schwerk WBBK, Raith M. A prospective evaluation of high resolution sonography in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 172–182 (IIb)

- ⁵⁶ Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992; 33: 938–941 (IIb)
- ⁵⁷ Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher C et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 698–706 (IIb)
- ⁵⁸ Parente F, Cucino C, Bollani S et al. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 705–711 (IIb)
- ⁵⁹ Hollerbach S, Geissler A, Schiegl H et al. The accuracy of abdominal ultrasound in the assessment of bowel disorders. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1201–1208 (IIb)
- ⁶⁰ Arienti V, Campieri M, Boriani L et al. Management of severe ulcerative colitis with the help of high resolution ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2163–2169 (IIb)
- ⁶¹ Parente F, Greco S, Molteni M et al. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1009–1016 (IIb)
- ⁶² Haber HP, Busch A, Ziebach R et al. Ultrasonographic findings correspond to clinical, endoscopic, and histologic findings in inflammatory bowel disease and other enterocolitides. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 375–382 (III)
- ⁶³ Bru C, Sans M, Defelitto MM et al. Hydrocolonic sonography for evaluating inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 99–105 (IIb)
- ⁶⁴ Limberg B. [Diagnosis of chronic inflammatory bowel disease by ultrasonography]. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 495–508 (IV)
- ⁶⁵ Kalantzis N, Rouvella P, Tarazis S et al. Doppler US of superior mesenteric artery in the assessment of ulcerative colitis. A prospective study. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 168–171 (IIa)
- ⁶⁶ Maconi G, Imbesi V, Bianchi Porro G. Doppler ultrasound measurement of intestinal blood flow in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 590–593 (IIb)
- ⁶⁷ Sigirci A, Baysal T, Kutlu R et al. Doppler sonography of the inferior and superior mesenteric arteries in ulcerative colitis. *J Clin Ultrasound* 2001; 29: 130–139 (IIb)
- ⁶⁸ Ludwig D, Wiener S, Bruning A et al. Mesenteric blood flow is related to disease activity and risk of relapse in ulcerative colitis: a prospective follow up study. *Gut* 1999; 45: 546–552 (IIa)
- ⁶⁹ Higaki S, Nohara H, Saitoh Y et al. Increased rectal wall thickness may predict relapse in ulcerative colitis: a pilot follow-up study by ultrasonographic colonoscopy. *Endoscopy* 2002; 34: 212–219 (IIb)
- ⁷⁰ Gast P, Belaiche J. Rectal endosonography in inflammatory bowel disease: differential diagnosis and prediction of remission. *Endoscopy* 1999; 31: 158–166 (III)
- ⁷¹ Dagli U, Over H, Tezel A et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1999; 31: 152–157 (III)
- ⁷² Ajaj W, Pelster G, Treichel U et al. Dark lumen magnetic resonance colonography: comparison with conventional colonoscopy for the detection of colorectal pathology. *Gut* 2003; 52: 1738–1743 (III)
- ⁷³ Sardanelli F, de Cicco E, Renzetti P et al. Double-contrast magnetic resonance examination of ulcerative colitis. *Eur Radiol* 1999; 9: 875–879 (IIa)
- ⁷⁴ Shoenut JP, Semelka RC, Magro CM et al. Comparison of magnetic resonance imaging and endoscopy in distinguishing the type and severity of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 31–35 (IIb)
- ⁷⁵ Madsen SM, Thomsen HS, Munkholm P et al. Inflammatory bowel disease evaluated by low-field magnetic resonance imaging. Comparison with endoscopy, 99 mTc-HMPAO leucocyte scintigraphy, conventional radiography and surgery. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 307–316 (IIb)
- ⁷⁶ Albert J, Scheidt T, Basler B et al. [Magnetic Resonance Imaging in diagnosis and follow-up of Crohn's Disease – Is conventional enteroclysis still necessary?]. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 789–794 (IIb)
- ⁷⁷ Rieber A, Nussle K, Reinshagen M et al. MRI of the abdomen with positive oral contrast agents for the diagnosis of inflammatory small bowel disease. *Abdom Imaging* 2002; 27: 394–399 (IV)
- ⁷⁸ Hansmann HJ, Hess T, Hahmann M et al. [MRI in chronic inflammatory bowel disease]. *Fortschr Röntgenstr* 2001; 173: 4–11 (IV)
- ⁷⁹ Voderholzer WA, Ortner M, Rogalla P et al. Diagnostic yield of wireless capsule enteroscopy in comparison with computed tomography enteroclysis. *Endoscopy* 2003; 35: 1009–1014 (IIb)
- ⁸⁰ Fireman Z, Mahajna E, Broide E et al. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003; 52: 390–392 (IIb)
- ⁸¹ Eliakim R, Fischer D, Suissa A et al. Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 363–367 (IIb)
- ⁸² Grahmquist L, Chapman SC, Hvidsten S et al. Evaluation of 99 mTc-HMPAO leucocyte scintigraphy in the investigation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2003; 143: 48–53 (IIb)