

Aus der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie

(Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Laborchemische und klinische Parameter
als Marker der Krankheitsaktivität bei
Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Silvia Düring

aus

Blankenburg/Harz

Göttingen 2018

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Betreuungsausschuss

Betreuer/in PD Dr. med. A. Amanzada

Ko-Betreuer/in: PD Dr. A. Zapf

Prüfungskommission

Referent/in

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "*Laborchemische und klinische Parameter als Marker der Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa*" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.3 Ätiologie	2
1.3.1 Genetik	2
1.3.2 Immunantwort.....	3
1.3.3 Mikrobiom	4
1.3.4 Mukosa-Barriere	4
1.3.5 Umweltfaktoren und sonstige Einflussfaktoren.....	5
1.3.6 Oxidativer Stress	6
1.4 Klinik.....	7
1.4.1 Klinik bei MC	7
1.4.2 Klinik bei CU.....	8
1.5 Diagnose.....	9
1.5.1 Harvey-Bradshaw-Index bei MC	9
1.5.2 Partieller Mayo-Score bei CU.....	10
1.5.3 Diagnosestellung aufgrund klinischer Anamnese, körperlichen Befundes, endoskopischer, histologischer und radiologischer Untersuchungsergebnisse.....	11
1.5.4 Diagnosestellung aufgrund von Laborergebnissen.....	12
1.5.4.1 Fäkale biologische Marker	12
1.5.4.2 Sonstige biologische Marker.....	12
1.5.4.3 Serologische Marker	13
1.6 Therapie.....	17
1.6.1 Medikamentöse Therapie.....	17
1.6.2 Operative Therapie	21
1.7 Prävention	22
1.8 Fragestellung und Arbeitsplan	22
2 Methoden.....	24
2.1 Studiendesign	24
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	26
2.3 Selektion des Patientenkollektivs.....	26
2.4 Statistische Methoden.....	28
2.4.1 Deskriptive Statistik.....	28

2.4.2	Analyse von Unterschieden.....	29
2.4.3	ROC-Analysen.....	30
2.4.4	Zusammenhangsanalyse und Entwicklung eines diagnostischen Modells für die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t0.....	30
2.4.5	Zusammenhangsanalyse und Entwicklung prognostischer Modelle für t1, t2 und t3	31
3	Ergebnisse	31
3.1	Testung auf Normalverteilung.....	31
3.2	Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs	31
3.2.1	Demographische Parameter	32
3.2.2	Klinische Aktivitäts-Scores.....	33
3.2.3	Klinische Parameter.....	33
3.2.4	Laborchemische Parameter	33
3.3	Deskriptive Statistik des Patientensubkollektivs MC	35
3.3.1	Demographische Parameter	35
3.3.2	Klinische Aktivitäts-Scores.....	36
3.3.3	Klinische Parameter.....	36
3.3.4	Laborchemische Parameter	37
3.4	Deskriptive Statistik des Patientensubkollektivs CU	38
3.4.1	Demographische Parameter	38
3.4.2	Klinische Aktivitäts-Scores.....	39
3.4.3	Klinische Parameter.....	39
3.4.4	Laborchemische Parameter	40
3.5	<u>Zeitpunkt t0</u> : Analyse von Unterschieden.....	41
3.5.1	Analyse von Unterschieden bei MC zum Zeitpunkt t0	41
3.5.2	Analyse von Unterschieden bei CU zum Zeitpunkt t0.....	42
3.5.3	Analyse von Unterschieden im Rauchverhalten zum Zeitpunkt t0 bei MC und CU.....	43
3.6	<u>Zeitpunkt t0</u> : ROC-Analysen der Laborparameter t0	43
3.6.1	ROC-Analyse MC für den Zeitpunkt t0.....	43
3.6.2	ROC-Analyse für CU für den Zeitpunkt t0.....	45
3.7	<u>Zeitpunkt t0</u> : Logistische Regressionsanalyse für die klinische Krankheitsaktivität t0.....	46
3.7.1	Zeitpunkt t0: Logistische Regressionsanalyse MC für die klinische Krankheitsaktivität.....	46
3.7.2	Zeitpunkt t0: Logistische Regressionsanalyse für CU für klinische Krankheitsaktivität	47
3.8	<u>Zeitpunkte t1, t2, t3</u> : Analyse von Unterschieden	48
3.8.1	Analyse von Unterschieden für MC für die Zeitpunkte t1, t2, t3	48
3.8.2	Analyse von Unterschieden für CU für Krankheitsaktivität t1, t2, t3	48
3.9	<u>Zeitpunkte t1, t2, t3</u> : ROC-Analysen der Laborparameter t0	49
3.9.1	ROC-Analysen für MC für die Zeitpunkte t1, t2, t3	49
3.9.2	ROC-Analysen für CU für die Zeitpunkte t1, t2, t3.....	50

3.10	<u>Zeitpunkte t1, t2, t3</u> : Logistische Regressionsanalysen für die klinische Krankheitsaktivität ...	52
3.10.1	Logistische Regression für MC für die klinische Krankheitsaktivität t2	52
3.10.2	Logistische Regression für CU für die klinische Krankheitsaktivität t1, t2, t3.....	53
4	Diskussion	53
4.1	Zusammenhangsanalysen und Modellentwicklung für MC und CU für t0.....	54
4.1.1	Analyse von Unterschieden zwischen Remission und Aktivität bei MC und CU für t0	54
4.1.2	ROC-Analysen der Laborparameter bei MC und CU für t0.....	55
4.1.3	Logistische Regressionsanalysen zur Entwicklung eines Diagnosemodells für MC und CU für t0.....	60
4.2	Rauchen und oxidativer Stress	62
4.3	Zusammenhangsanalyse und Entwicklung von Prognosemodellen für t1, t2 und t3 für MC und CU.....	64
4.3.1	Analyse von Unterschieden zwischen Remission und Aktivität für t1, t2, t3 bei MC und CU	64
4.3.2	ROC-Analysen der Laborparameter bei MC und CU für t1, t2, t3	65
4.3.3	Logistische Regressionsanalysen zur Entwicklung von Prognosemodellen für MC und CU für t1, t2 und t3	65
4.4	Ausblick	66
4.5	Limitationen der Arbeit.....	67
5	Zusammenfassung und Fazit.....	71
5.1	Zusammenfassung	71
5.2	Fazit.....	73
6	Literatur	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht Studienverlauf.....	25
Abbildung 2: Übersicht über das Patientenkollektiv	28
Abbildung 3: Geschlechtsverteilung gesamte Studienpopulation	33
Abbildung 4: Verteilung PCT t0 gesamte Studienpopulation	34
Abbildung 5: Verteilung CRP t0 gesamte Studienpopulation	34
Abbildung 6: Verteilung Thrombozyten t0 gesamte Studienpopulation.....	34
Abbildung 7: Verteilung Leukozyten t0 gesamte Studienpopulation.....	34
Abbildung 8: Verteilung Hämoglobin t0 gesamte Studienpopulation	34
Abbildung 9: Geschlechtsverteilung Subgruppe MC	36
Abbildung 10: Verteilung Rauchen Subgruppe MC	36
Abbildung 11: Verteilung PCT t0 Subgruppe MC.....	37
Abbildung 12: Verteilung CRP t0 Subgruppe MC.....	37
Abbildung 13: Verteilung Thrombozyten t0 Subgruppe MC	37
Abbildung 14: Verteilung Leukozyten t0 Subgruppe MC	37
Abbildung 15: Verteilung Hämoglobin t0 Subgruppe MC.....	37
Abbildung 16: Verteilung Alter bei Erstdiagnose Subgruppe CU.....	39
Abbildung 17: Verteilung Rauchen Subgruppe CU.....	39
Abbildung 18: Verteilung PCT t0 Subgruppe CU	40
Abbildung 19: Verteilung CRP t0 Subgruppe CU	40
Abbildung 20: Verteilung Thrombozyten t0 Subgruppe CU	40
Abbildung 21: Verteilung Leukozyten t0 Subgruppe CU	40
Abbildung 22: Verteilung Hämoglobin t0 Subgruppe CU	40
Abbildung 23: ROC-Kurve PCT t0 MC Aktivität t0	44
Abbildung 24: ROC-Kurve CRP t0 MC Aktivität t0	44
Abbildung 25: ROC-Kurve Thrombozyten t0 MC Aktivität t0	44
Abbildung 26: ROC-Kurve Leukozyten t0 MC Aktivität t0.....	44
Abbildung 27: ROC-Kurve Hämoglobin t0 MC Aktivität t0	44
Abbildung 28: ROC-Kurve PCT t0 CU Aktivität t0.....	45
Abbildung 29: ROC-Kurve CRP t0 CU Aktivität t0.....	45
Abbildung 30: ROC-Kurve Thrombozyten t0 CU Aktivität t0.....	46
Abbildung 31: ROC-Kurve Leukozyten t0 CU Aktivität t0.....	46
Abbildung 32: ROC-Kurve Hämoglobin t0 CU Aktivität t0.....	46
Abbildung 33: ROC-Kurve CRP t0 CU Aktivität t1	50
Abbildung 34: ROC-Kurve Leukozyten t0 CU Aktivität t1.....	50
Abbildung 35: ROC-Kurve CRP t0 CU Aktivität t2.....	51
Abbildung 36: ROC-Kurve Thrombozyten t0 CU Aktivität t2.....	51
Abbildung 37: ROC-Kurve Leukozyten t0 CU Aktivität t2.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Aktivitäts-Scores HBI und pMayo-Score	29
Tabelle 2: Übersicht Basic Characteristics gesamte Studienpopulation t0	32
Tabelle 3: Übersicht Basic Characteristics Subpopulation MC t0	35
Tabelle 4: Verteilung Raucher und Nicht-Raucher Subgruppe MC	36
Tabelle 5: Übersicht Basic Characteristics Subpopulation CU t0	38
Tabelle 6: Verteilung Raucher und Nicht-Raucher Subgruppe CU	39
Tabelle 7: Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test MC t0 Remission vs. Aktivität	42
Tabelle 8: Mann-Whitney-U-Test und Exakter Test nach Fisher CU t0 Remission vs. Aktivität	42
Tabelle 9: Chi-Quadrat-Test Rauchen t0 MC vs. CU	43
Tabelle 10: Chi-Quadrat-Test (MC) und Exakter Test nach Fisher (CU) Rauchen t0 Remission vs. Aktivität	43
Tabelle 11: Logistisches Regressionsmodell nach Rückwärtsselektion für MC Aktivität t0	47
Tabelle 12: Logistisches Regressionsmodell nach Rückwärtsselektion für CU Aktivität t0	47
Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test MC t1 Remission vs. Aktivität	48
Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test MC t2 Remission vs. Aktivität	48
Tabelle 15: Mann-Whitney-U-Test MC t3 Remission vs. Aktivität	48
Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Test CU t1 Remission vs. Aktivität	49
Tabelle 17: Mann-Whitney-U-Test CU t2 Remission vs. Aktivität	49
Tabelle 18: Mann-Whitney-U-Test CU t3 Remission vs. Aktivität	49
Tabelle 19: ROC-Analyse für CU Aktivität t3	52
Tabelle 20: Logistisches Regressionsmodell nach Rückwärtsselektion für MC Aktivität t2	53
Tabelle 21: Logistisches Regressionsmodell nach Rückwärtsselektion für CU Aktivität t1	53
Tabelle 22: Logistisches Regressionsmodell nach Rückwärtsselektion für CU Aktivität t2	53

Abkürzungsverzeichnis

ASCA	anti-Saccharomyces cerevisiae-Antikörper
<i>AUC</i>	<i>area under the curve</i>
BSG	Blut-Senkungsgeschwindigkeit
<i>CDAI</i>	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
COX	Cyclooxygenase-Hemmer
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer-Tomographie
CU	Colitis ulcerosa
GIT	Gastrointestinaltrakt
GPX	Glutathion-Peroxidase
GST	Glutathion-S-Transferase
<i>HBI</i>	<i>Harvey-Bradshaw-Index</i>
IFN γ	Interferon γ
IL-4	Interleukin 4
IL-5	Interleukin 5
IL-6	Interleukin 6
IL-12	Interleukin 12
IL-17	Interleukin 17
IL-23	Interleukin 23
IL-23R	Interleukin-23-Rezeptor
i.v.	intravenös
MC	Morbus Crohn
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
<i>NA</i>	<i>not available</i>
NF κ B	nukleärer Faktor κ B
NK-T-Zellen	natürliche Killer-T-Zellen
NO	Stickstoffmonoxid
NPW	negativ prädiktiver Wert
NSAIDs	nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente
<i>pANCA</i>	<i>perinukleärer antineutrophiler cytoplasmatischer Antikörper</i>
PCT	Procalcitonin

pMayo	partieller Mayo-Score
PPW	positiv prädiktiver Wert
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
RNS	reaktive Stickstoff-Spezies
ROC	<i>receiver operating characteristics</i>
ROS	reaktive Sauerstoff-Spezies
SAP-System	Systeme, Anwendungen, Produkte – System
SOD	Superoxid-Dismutase
T _h -Zellen	T-Helfer-Zellen
T _h 1-Zellen	T-Helfer-Zellen vom Typ 1
T _h 2-Zellen	T-Helfer-Zellen vom Typ 2
T _h 17-Zellen	T-Helfer-Zellen vom Typ 17
TLR	<i>Toll-like-Rezeptoren</i>
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
T _{reg} -Zellen	regulatorische T-Zellen
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
5-ASA	5-Aminosalicylat

1 Einleitung

Die Grundlagen und Zusammenhänge der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sollen nachfolgend zum Verständnis der Arbeit dargelegt und die Fragestellung der Arbeit in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet werden.

1.1 Definition

Die zwei Hauptentitäten der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden durch Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) repräsentiert. Hierbei handelt es sich um chronisch rezidivierende inflammatorische Erkrankungen, die durch abwechselnde Phasen von Remission und Aktivität gekennzeichnet sind. Ob diese Entitäten fundamental unterschiedliche Krankheiten darstellen oder ob sie demselben Mechanismus folgen, bleibt unklar (Feuerstein und Cheifetz 2017; Khor et al. 2011; Podolsky 2002). Bei MC kann jeder Part des Gastrointestinaltraktes vom Mund bis zum Anus betroffen sein, am häufigsten sind das terminale Ileum und die perianale Region befallen. Die Entzündung bei MC ist diskontinuierlich und transmural und assoziiert mit Komplikationen wie Strikturen, Abszessen und Fisteln (Feuerstein und Cheifetz 2017; Khor et al. 2011). Bei CU ist die kontinuierliche Entzündung auf die Mukosa bis Submukosa des Kolons beschränkt; sie beginnt im Rektum und breitet sich nach proximal aus. In einigen Fällen kann die periappendizitische Region betroffen sein (Feuerstein und Cheifetz 2014).

1.2 Epidemiologie

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen MC und CU stellen ein globales Gesundheitsproblem mit steigenden Inzidenz- und Prävalenzraten in nahezu allen untersuchten Regionen der Welt dar (Molodecky et al. 2012). Die höchsten Inzidenz- und Prävalenzraten sind in Nordeuropa, Großbritannien und Nordamerika zu finden (Loftus 2004). Steigende Tendenzen zeigen sich allerdings mit zunehmender Urbanisierung und Industrialisierung auch in vielen anderen verwestlichten Regionen der Welt. Inzidenz und Prävalenz scheinen in Entwicklungsländern niedrig zu sein (Loftus 2004; Molodecky et al. 2012). In Europa erkranken jährlich zwischen 50.000 und 68.000 Menschen neu an CU und zwischen 23.000 und 41.000 Menschen neu an MC (Loftus 2004). Geschlechtsspezifische Inzidenzraten variieren stark, sodass eine einheitliche, geschlechtsspezifische Verteilung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bisher nicht aufgezeigt werden konnte (Loftus 2004; Molodecky et al. 2012). Der Krankheitsausbruch findet meist in der zweiten bis vierten Dekade des Lebens statt mit der höchsten Inzidenz zwischen 20 und 29 Jahren (Molodecky et al. 2012). Diskutiert wird, ob ein zweiter Altersgipfel der Manifestation, um die fünfte Dekade herum, existiert (Loftus 2004; Molodecky et al. 2012). Inzidenz und Prävalenz sind nicht in allen Gruppen von Menschen gleich stark ausgeprägt. So sind beispielsweise Juden häufiger von CED betroffen, als Nicht-Juden (Loftus 2004; Molodecky et al. 2012). Bei MC kann von einer leichten Dominanz der Manifestation bei Frauen ausgegangen wer-

den. Ob bei CU ebenfalls eine Dominanz besteht, ist fraglich und kann eher in Bezug auf das männliche Geschlecht beobachtet werden (Loftus 2004).

MC und besonders CU sind mit einem erhöhten Risiko für ein Kolon-Karzinom sowie bei gleichzeitigem Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis für ein cholangiozelluläres Karzinom assoziiert (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017).

1.3 Ätiologie

Die genaue Pathogenese der CED ist letztlich nicht abschließend geklärt. Dennoch besteht Konsens darüber, dass u. a. vier Hauptkomponenten daran beteiligt sind: Immunantwort, Genetik, Mikrobiom und Umwelt (Balmus et al. 2016; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Podolsky 2002; Sartor 2006; Zhang und Li 2014).

Eine Hypothese, die sich aufgrund dieser Annahmen gehalten und verbreitet hat, besagt, dass eine übermäßig aggressive, erworbene T-Zell-Antwort auf eine Subgruppe enterischer Bakterien in genetisch anfälligen Wirten zur Entwicklung einer CED führt und Umweltfaktoren den Ausbruch der Krankheit oder die Reaktivierung einer bestehenden Erkrankung herbeiführen (Sartor 2006).

1.3.1 Genetik

Wie bereits erwähnt, haben Untersuchungen geschlechtsspezifischer Unterschiede bei MC und CU zu konfliktreichen Ergebnissen geführt. Im Allgemeinen scheinen Frauen eine Prädisposition für MC zu haben (Loftus 2004). Zwischen den Geschlechtern konnten keine Unterschiede in der Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung sowie in Bezug auf die Symptome an sich festgestellt werden (Wagtman et al. 2001). Gezeigt wurde jedoch, dass Männer mit MC im Vergleich zu Frauen mit MC ein erhöhtes Rückfall-Risiko nach Absetzen der CED-Medikation haben (Bouhnik et al. 1996; Wagtman et al. 2001).

Mehr als 200 Gene und Genloci, die mit der Entwicklung von CED assoziiert sind, wurden in den letzten Jahren aufgedeckt. Der Einfluss vererbter Anfälligkeit und genetischer Prädisposition scheint bei MC stärker ausgeprägt zu sein als bei CU (Feuerstein und Cheifetz 2017; Podolsky 2002). Dennoch sind einige der Gene sowohl mit MC als auch mit CU assoziiert, was auf gemeinsame pathogenetische Signalwege hinweist (Khor et al. 2011). Gene, die sich auf die Entwicklung von CED auswirken, regulieren wichtige biochemische Funktionen, einschließlich der Immunregulation und Integrität der Mukosa-Barriere, sowie die mikrobielle Abwehr und Homöostase (Sartor 2006). Das als erstes entdeckte, vorrangig mit MC assoziierte Gen ist das NOD2-Gen auf Chromosom 16, das für ein zytoplasmatisches Protein zur Erkennung bakterieller Lipopolysaccharide kodiert. Homozygote Mutationen erhöhen das Risiko für MC 20-40fach, heterozygote Mutationen 2-4fach (Feuerstein und Cheifetz 2017; Podolsky 2002). Mindestens eine Mutation des NOD2-Gens ist bei 25-35% der MC-Patienten in Europa präsent, welche dazu führt, dass die Herunterregulation proinflammatorischer Signalwege de-

fekt und das Risiko für CED erhöht ist (Podolsky 2002; Sartor 2006). Individuen, die Mutationen im ATG16L1-Gen aufweisen, zeigen ebenfalls eine erhöhte Anfälligkeit für CED. Grund dafür ist, dass das ATG16L1-Gen essenziell für die Initiierung der Autophagie ist. Liegt eine Störung in diesem Mechanismus vor, kommt es zu Störungen der intrazellulären Homöostase, mangelnder Resistenz gegenüber Infektionen und ineffektiver Abwehr intrazellulärer Mikroben (Khor et al. 2011). Weiterhin sind Polymorphismen im IL-23R-Gen bekannt, welche mit MC und CU assoziiert sind. Das IL-23R-Gen kodiert für die Untereinheit eines Rezeptors für das proinflammatorische Interleukin 23. Überstimulierte Signalwege des IL-23 sind in der Pathogenese der CED etabliert (Zhang und Li 2014). Darüber hinaus sind viele weitere Gene bekannt, die sich ebenfalls auf die angeborene Immunantwort, die Barriere-Funktion der Mukosa oder bakterielles Killing auswirken.

1.3.2 Immunantwort

Dysfunktionen in der Regulation von Signalwegen des angeborenen und erworbenen Immunsystems tragen zu einer abnormalen intestinalen inflammatorischen Reaktion bei CED bei (Zhang und Li 2014). CED können durch viele Faktoren, die eine Immunantwort mit Produktion proinflammatorischer Moleküle triggern, verursacht werden. Zu den Trigger-Faktoren können Umwelt-, biologische und genetische Faktoren zählen, welche auch untereinander interagieren können (Balmus et al. 2016). Die Homöostase des Darms involviert eine Balance zwischen anti- und proinflammatorischen Signalen: inflammatorische Erkrankungen resultieren aus einer inadäquaten T_{reg} -Zell-Antwort, welche zu einer übermäßigen T_H -Zell-Reaktion führt (Khor et al. 2011). MC scheint mit einer T_H1 -Zell- und einer zusätzlichen T_H17 -Zell-vermittelten Immunantwort, CU hingegen mit einer T_H2 -Zell-vermittelten Immunantwort auf eine Entzündung des Darms assoziiert zu sein (Zhang und Li 2014). Dementsprechend sind bei MC selektiv mit T_H1 - und T_H17 -Zellen verbundene proinflammatorische Zytokine wie IL-6, IL-12, IL-23 und IL-27, $IFN\gamma$ und $TNF-\alpha$ erhöht, die in die angeborene Immunität involviert sind und zur Entzündung bei MC beitragen (Sartor 2006). Außerdem spielt bei MC die übermäßige bzw. verminderte Stimulation des proinflammatorischen $NF\kappa B$ -Signalwegs eine bedeutende Rolle. Durch Genmutationen oder Ungleichgewicht des Redox-Status kann es einerseits zu einer verminderten Aktivierung des $NF\kappa B$ -Signalwegs und in Folge zu einer reduzierten Produktion antibakterieller Botenstoffe und pathologischer mikrobieller Invasion kommen. Andererseits kann es auch zu einer Überaktivierung des $NF\kappa B$ -Signalwegs durch Genmutationen oder Redox-Ungleichgewicht kommen, sodass eine übermäßige Immunantwort auf bakterielle Stimulation zu ineffektiver intrazellulärer Abwehr führt und intestinale Entzündung resultiert (Balmus et al. 2016; Sartor 2006; Zhang und Li 2014). Das Gleichgewicht in der Aktivierung des $NF\kappa B$ -Signalwegs spielt somit in der Pathogenese der CED eine bedeutende Rolle (Balmus et al. 2016). Bei CU variieren die Konzentrationen der mit T_H2 -Zellen verbundenen proinflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-5 allerdings stark. Interessanterweise wurden in einem CU-Maus-Modell erhöhte Konzentrationen von IL-23 gefunden, das von NK-T-

Zellen sezerniert wird und somit auf eine atypische T_H2-Zell-Immunantwort bei CU hinweist (Sartor 2006).

Bei aktivem MC und aktiver CU sind Makrophagen und dendritische Zellen in der Lamina propria erhöht. Ebenso ist die Produktion vieler proinflammatorischer Zytokine und Chemokine sowie die Expression von Adhäsions- und co-stimulatorischen Molekülen erhöht. Die CED charakterisieren sich folglich durch die verstärkte Rekrutierung und Retention sowie durch verlängertes Überleben von Effektor-Zellen im entzündeten Darm, was zur Aufrechterhaltung und Verstärkung der Entzündung beiträgt (Sartor 2006).

1.3.3 Mikrobiom

Eine Dysregulation der homöostatischen Beziehung zwischen Darmbakterien und Immunantwort kann zu intestinaler Entzündung führen (Khor et al. 2011). Die Mukus-Schicht des Kolons scheint bei CED-Patienten stärker mit Bakterien besiedelt zu sein, als bei gesunden Individuen. Die Diversität des Mikrobioms hingegen scheint bei CED herabgesetzt zu sein (Zhang und Li 2014). Die mikrobielle Zusammensetzung der Darm-Flora variiert interindividuell, beeinflusst durch Faktoren des Wirts, der Ernährung und durch das Mikrobiom an sich und spielt eine wichtige, vielleicht sogar zentrale Rolle in der Entstehung von CED. Bei CED werden Veränderungen der mikrobiellen Flora beobachtet. Dabei können verschiedene Komponenten des Mikrobioms anti- und proinflammatorische Effekte haben (Khor et al. 2011). Unter anderem können Bakterien der Mikroflora an TLRs (Rezeptoren für bakterielle Antigene) auf angeborenen Immunzellen, intestinalen Epithelzellen und mesenchymalen Zellen binden und über die Aktivierung des NFκB-Signalwegs zur Stimulation der Transkription proinflammatorischer Gene führen. Ebenso können Makrophagen durch enterische Lipopolysaccharide aktiviert werden und die intestinale Entzündung durch Produktion weiterer proinflammatorischer Zytokine, Adhäsionsmoleküle, ROS, Stickstoffmonoxid und Leukotriene weiter verstärken (Sartor 2006). In vielen Studien wurde die Beteiligung gewöhnlicher Bakterien wie *Escherichia coli*-, *Bacterioides*-, *Enterococcus*- und *Klebsiella*-Spezies an der Pathogenese von CED gezeigt (Sartor 2006).

1.3.4 Mukosa-Barriere

Die Mukosa steht mit dem luminalen Milieu in einem funktionellen Gleichgewicht, dessen Erhaltung für die intestinale Barriere-Funktion zentral ist. Eine Störung der Mukosa-Barriere kann zur Pathophysiologie vieler gastrointestinaler Erkrankungen beitragen. CED-Patienten zeigen häufig eine kompromittierte Mukus-Schicht und eine erhöhte Anzahl mukolytischer Bakterien (Khor et al. 2011). Bei CED kann eine abnormale Permeabilität der Mukosa-Barriere beobachtet werden, die in einer gesteigerten Aufnahme luminaler Antigene und Bakterien resultieren und den suppressiven Tonus des mukosalen Immunsystems überwältigen kann (Sartor 2006). Man bezeichnet diesen Zustand als *leaky gut*. Die Folge ist eine gesteigerte intestinale Entzündung (Fasano 2011; Lamprecht und Frauwallner 2012). Metabolische Veränderungen im Darm wie ein erhöhter pH-Wert, oxidativer Stress und Entzündung

können die Kommunikation zwischen Bakterien und intestinalem Epithel begünstigen, welches daraufhin mit einer erhöhten Zonulin-Produktion reagiert. Zonulin moduliert den Abbau von *tight junctions*, die für die Barriere-Funktion essenziell sind, und führt so zu einer gesteigerten Permeabilität der Darmwand, folglich zu einem *leaky-gut*-Syndrom (Fasano 2011; Lamprecht und Frauwallner 2012).

1.3.5 Umweltfaktoren und sonstige Einflussfaktoren

Verschiedene Umweltfaktoren und einige sonstige Faktoren zeigen Auswirkungen auf die Entwicklung von CED. Den am besten und am häufigsten untersuchten und gleichzeitig kontrovers diskutierten Faktor stellt das Zigarettenrauchen dar. Rauchen wurde bei CED bereits als Faktor mit unterschiedlichen Auswirkungen auf MC und CU identifiziert. Der Großteil der Studien berichtet einerseits, dass Rauchen in inverser Korrelation mit der Entwicklung von CU zu stehen und auf die Entwicklung von MC einen schädlichen Effekt zu haben scheint (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Lakatos et al. 2007; Lindberg et al. 1988; Loftus 2004; Parkes et al. 2014; Reif et al. 2000; van der Heide et al. 2011). Das Risiko für die Entwicklung einer CU scheint für Ex-Raucher und Nicht-Raucher höher zu sein als für Raucher. Hingegen scheint das Risiko für die Entwicklung eines MC bei Rauchern doppelt so hoch zu sein wie bei Nicht-Rauchern. Bei Ex-Rauchern scheint es ebenfalls erhöht zu sein (Loftus 2004). Ex-Raucher können auch lange Zeit nach Beendigung des Tabakkonsums eine CED entwickeln (Lindberg et al. 1988). Bei CU konnte ein dosisabhängiger Effekt des Rauchens auf die Entwicklung der Krankheit gezeigt werden. Hohe Dosen scheinen hierbei weniger mit der Entwicklung einer CU assoziiert zu sein. Bei MC hingegen konnte kein dosisabhängiger Effekt nachgewiesen werden. Rauchen scheint an dieser Stelle einen grundsätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung der Krankheit darzustellen (Lindberg et al. 1988). Andererseits hat sich die Assoziation zwischen MC und Rauchen als nicht universell gezeigt und kann nicht in allen Populationen bestätigt werden (Reif et al. 2000). Entsprechend existieren kontroverse Ergebnisse über die Auswirkungen des Zigarettenrauchs auf den Krankheitsverlauf bei MC und CU. Zum Teil berichten Studien von einem schweren Verlauf von MC und einem benignen Verlauf von CU bei Rauchern (Parkes et al. 2014; Reif et al. 2000). Andererseits konnte in anderen Studien kein protektiver Effekt von Rauchen auf den Verlauf von CU oder einem schweren Verlauf von MC bei Rauchern nachgewiesen werden (Aldhous et al. 2007; van der Heide et al. 2011). In jedem Fall sollte die Beendigung des Rauchens allen Patienten aufgrund überwiegender schädlicher Effekte des Zigarettenrauchens auf den menschlichen Körper empfohlen werden. Patienten sollten das Rauchen als therapeutische Maßnahme nicht in Erwägung ziehen (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2014; Preiss et al. 2014).

Als weitere Umweltfaktoren und sonstige Faktoren mit Einfluss auf die Pathogenese der CED werden häufig Appendektomie, orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie, Ernährung, Antibiotika, NSAIDs, Infektionen und Stress diskutiert. Der Einfluss der Appendektomie ist nicht abschließend geklärt. Fraglich ist, ob eine frühe Appendektomie einen protektiven Effekt auf die Entwicklung der CU hat und einen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung eines MC darstellt (Feuerstein und

Cheifetz 2014, 2017; Loftus 2004). Die Einnahme oraler Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien bei Frauen scheinen mit einem Risiko für CED assoziiert zu sein (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Loftus 2004). Dass Ernährung einen Einfluss auf die Entwicklung von CED hat, leuchtet vor dem Hintergrund, dass die Nahrung das häufigste lumenale Antigen im Darm darstellt und die Mikroflora beeinflussen kann, ein. Welche Form der Ernährung allerdings mit einem erhöhten Risiko für CED assoziiert ist, bleibt ungeklärt (Khor et al. 2011; Loftus 2004; Sartor 2006). Die Auswirkung von Antibiotika auf das intestinale Mikrobiom repräsentiert ihre Assoziation mit CED aufgrund der großen Bedeutung der Homöostase des Mikrobioms in der Pathogenese der CED (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Sartor 2006). Infektionen und NSAIDs können eine vorübergehende unspezifische Entzündung des Darms initiieren, die zur Zerstörung der Mukosa-Barriere und Aktivierung des angeborenen Immunsystems führt. Luminale Antigene werden verstärkt aufgenommen und stimulieren eine T-Zell-vermittelte Entzündung in einem genetisch anfälligen Wirt (Sartor 2006). Vor allem die lange Anwendung hoher Dosen von NSAIDs kann einen Krankheitsausbruch triggern (Zhang und Li 2014). Stress und damit assoziierte Stimmungskomponenten wie Depression und Angst können sich auf die Mukosa-Permeabilität, den Blutfluss in der Mukosa, epitheliale Elektrolyte und Wassersekretion, sowie die Expression von Zytokinen und Neuropeptiden auswirken und somit Einfluss auf die Pathogenese von CED nehmen (Sartor 2006; Zhang und Li 2014).

1.3.6 Oxidativer Stress

Das Redox-Gleichgewicht des Darms ist abhängig von der Balance zwischen Oxidantien wie reaktive Sauerstoff-Spezies (ROS) oder reaktive Stickstoff-Spezies (RNS) und Antioxidantien wie Glutathionperoxidase (GPX) und Glutathion-S-Transferase (GST). Auf einem basalen Level haben ROS und RNS, v.a. Stickstoffmonoxid (NO), eine wichtige Rolle in der antimikrobiellen Aktivität, durch welche sie die Abwehrfunktion des Darms unterstützen (Balmus et al. 2016; Khor et al. 2011). Der Redox-Status beeinflusst wichtige Signaltransduktionswege wie den NFκB-Signalweg, der bei CED eine bedeutende Rolle spielt. Weiterhin wird die Aktivität antimikrobieller Peptide durch den Redox-Status beeinflusst (Balmus et al. 2016; Khor et al. 2011). NO wird beispielsweise auf einem basalen Level eine inhibitorische Funktion auf die Mast-Zell-Degranulation und -Freisetzung von Mediatoren zugeschrieben. Infolgedessen wird eine übermäßige inflammatorische Antwort auf mikrobielle Stimulantien verhindert. Unter NO-Mangel oder bei NO-Überproduktion resultiert eine übermäßige Mastzell-Degranulation, die zu einer übermäßigen proinflammatorischen Antwort führt (Coleman 2002; Di Dalmazi et al. 2016).

Neueste Studien belegen, dass CED mit einem Ungleichgewicht zwischen ROS/RNS und Antioxidantien assoziiert ist, mit der Folge von oxidativem Stress, der zur Pathogenese nicht nur von CED, sondern vieler weiterer menschlicher Erkrankungen führt. Oxidativer Stress wird als einer der Hauptmechanismen unter den immunregulatorischen Faktoren in der Pathogenese von CED bezeichnet und kann mit der Krankheitsaktivität bei CED korreliert werden (Balmus et al. 2016; Biswas 2016; Khor et

al. 2011). Immunregulatorische Mechanismen bei CED scheinen durch erhöhten oxidativen Stress zerstört und die Permeabilität der Mukosa gesteigert zu sein. Beides führt zur intestinalen Entzündung bei MC und CU (Lamprecht und Frauwallner 2012). Bei CED zeigen sich erhöhte Werte von Oxidantien und erniedrigte Werte antioxidativer Kapazität (Balmus et al. 2016). Die Hauptproduzenten von ROS und RNS sind phagozytische Leukozyten während massiver Infiltration der intestinalen Mukosa im Rahmen der inflammatorischen Reaktion (Balmus et al. 2016).

Es ist bekannt, dass dysfunktionale Mitochondrien die Hauptquelle zellulärer ROS darstellen, welche mit einer Abschwächung der globalen Proteinsynthese assoziiert sind und die zu einer Verstärkung der Entzündung beitragen (Topf et al. 2018). Eine Überproduktion von ROS und RNS führt zu zellulärem oxidativem Stress mit destruktiven Auswirkungen auf Lipide, Proteine und Nukleinsäuren. Resultate sind z. T. irreversible Lipidperoxidation, enzymatische Dysfunktion, Zellzerstörung, Gewebedestruktion und DNA-Strangbrüche. Ebenso zeigen intestinale Mikrogefäße bei CED endotheliale Dysfunktion: es kommt zu einem Verlust der NO-abhängigen Dilatation, in Folge zu reduzierter Perfusion und schlechterer Wundheilung sowie chronischer Entzündung (Balmus et al. 2016). Die Tatsache, dass einige Oxidantien mit DNA-Molekülen interagieren, führt zu der Annahme, dass diese als Mutagene wirken und die Verbindung zwischen chronischer Entzündung und neoplastischer Transformation darstellen (Balmus et al. 2016). CED repräsentieren komplexe Erkrankungen, die die antioxidative Kaskade der Mukosa beeinflussen und selbst durch diese beeinflusst werden (Balmus et al. 2016; Biswas 2016; Khor et al. 2011; Lamprecht und Frauwallner 2012).

1.4 Klinik

Die Klinik von MC und CU zeigt Unterschiede, die zur Differenzierung zwischen den beiden Krankheiten beitragen. Wichtige Differentialdiagnosen der Krankheiten stellen Infektionen, Zöliakie, Appendizitis, Morbus Behçet und die Unterscheidung zwischen MC und CU an sich dar (Feuerstein und Cheifetz 2017).

1.4.1 Klinik bei MC

Der transmurale Befall kann sich vom Mund bis zum Anus diskontinuierlich auf alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes, v. a. auf das terminale Ileum und die perianale Region ausdehnen (Feuerstein und Cheifetz 2017; Khor et al. 2011). Bei MC können drei unterschiedliche Krankheitsphänotypen unterschieden werden: inflammatorisch, strikturierend und fistulierend (bzw. penetrierend). Ein inflammatorischer Krankheitsphänotyp bedeutet, dass weder ein strikturierender noch ein fistulierender Verlauf, sondern lediglich eine transmurale Entzündung vorliegt. Kommt es allerdings zu fibrotischen Veränderungen und luminaler Einengung, kann von einem strikturierenden Verlauf gesprochen werden. Ebenso kann es bei anhaltender transmuraler Entzündung zur Entwicklung eines Sinus oder Fistelgangs kommen. Man spricht dann von einem fistulierenden (bzw. penetrierenden) Verlauf. Fisteln können dabei zwischen dem Darm und allen angrenzenden Organen entstehen und intraabdominelle

Abszesse können sich entwickeln. Zusätzlich zu jedem Subtyp können sich perianale Komplikationen wie Fissuren, Fisteln und Abszesse manifestieren (Feuerstein und Cheifetz 2017).

Die Symptome bei MC sind sehr variabel und korrelieren zum Teil mit Phänotyp und Lokalisation der Krankheit. Auch können sie bei einigen Patienten bereits einige Jahre vor Diagnosestellung beobachtet werden. Ein inflammatorischer Krankheitsphänotyp zeichnet sich durch Bauchschmerzen und Diarrhöen aus, die zu weiteren systemischen Symptomen wie Gewichtsverlust, leichtem Fieber und Fatigue führen können. Beim strikturierenden Krankheitsphänotyp treten vermehrt Symptome der Darm-Obstruktion, v.a. der Dünndarm-Obstruktion auf: Fehlen von Blähungen und Darmbewegungen, hyperaktive Darmgeräusche, Übelkeit und Erbrechen. Der fistulierende (bzw. penetrierende Phänotyp) zeichnet sich durch das Auftreten von Fisteln und Abszessen aus. Zusätzlich können systemische Symptome wie Fieber und Schüttelfrost oder eine akute Peritonitis auftreten (Feuerstein und Cheifetz 2017). Bei enteroenterischen Fisteln kann es zu Diarrhöen kommen, bei enterovesikalen Fisteln zu Harnwegsinfektionen, bei enterovaginalen Fisteln zu Stuhlabgang aus der Vagina und bei enterokutanen Fisteln zur Drainage aus der Haut. Bei sehr schweren Verläufen von MC kann Blut im Stuhl auftreten, welches allerdings kennzeichnender für CU als für MC ist (Feuerstein und Cheifetz 2017). Außerdem kann es zu extraintestinalen Manifestationen von MC kommen. Hierbei können Haut, Gelenke, Augen, Leber, Blutgefäße und Nieren betroffen sein. Arthropathien, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum und ggf. PSC sind häufige extraintestinale Befallsmuster bei MC. Auch das Auftreten von Uveitis, Skleritis, Osteoporose, Psoriasis, Depression, Nephrolithiasis, Vitamin-B-12-Mangel, tiefe Beinvenenthrombose, chronische Bronchitis, Bronchiektasien und beeinträchtigtes Wachstum bei Kindern sind mit MC assoziiert (Feuerstein und Cheifetz 2017). Die Erkrankung geht mit einem erhöhten Risiko für Kolon-Karzinome und bei gleichzeitiger PSC mit einem ebenfalls erhöhten Risiko für Cholangiozelluläre-Karzinome einher (Preiss et al. 2014).

1.4.2 Klinik bei CU

Der Befall der Mukosa und Submukosa bei CU, der auf das Kolon beschränkt ist, beginnt im Rektum und breitet sich kontinuierlich nach proximal aus. Auch die periappendizitische Region kann betroffen sein (Khor et al. 2011). Bei CU kann der Verlauf in mild, moderat, schwer und fulminant unterteilt werden (Feuerstein und Cheifetz 2014). Milde CU definiert sich über ≤ 4 Stühle pro Tag mit oder ohne Blutbeimengung und ohne systemische Anzeichen toxischer Effekte, sowie inflammatorische Marker im Normbereich. Die moderate CU umfasst ≥ 4 blutige Stühle pro Tag und minimale Anzeichen toxischer Effekte im Körper. Bei schwerer CU können ≥ 6 blutige Stühle pro Tag mit Anzeichen toxischer Effekte wie Fieber, Tachykardie, Anämie und erhöhte inflammatorische Marker auftreten. Die fulminante CU ist gekennzeichnet durch ≥ 10 blutige Darmabgänge und klinische Anzeichen o.g. toxischer Effekte, einschließlich abdomineller Aufblähung, Bedarf an Bluttransfusionen und Dilatation des Kolons (sichtbar in der Bildgebung) (Feuerstein und Cheifetz 2014). Je nach Ausmaß der Krankheit kann die CU in eine Proctitis, die auf das Rektum begrenzt ist, in eine Proctosigmoiditis mit Aus-

dehnung auf Rektum und Colon sigmoideum, in eine Linksseitencolitis mit Befall vom Rektum bis zur linken Kolonflexur und in eine ausgedehnte Pancolitis, die vom Rektum über die linke Flexur hinaus geht, eingeteilt werden (Feuerstein und Cheifetz 2014). Auch CU kann mit o.g. extraintestinalen Manifestationen assoziiert sein; diese treten allerdings deutlich häufiger bei MC auf. Eine Ausnahme stellt die PSC dar, die deutlich eher mit CU als mit MC assoziiert ist und hauptsächlich Männer betrifft (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2014). Wie MC ist auch CU mit einem erhöhten Risiko für Kolon-Karzinome und bei gleichzeitiger PSC mit einem ebenfalls erhöhten Risiko für Cholangiozelluläre-Karzinome assoziiert (Dignass et al. 2011).

1.5 Diagnose

Die Diagnosestellung von MC und CU ist nicht immer leicht - Symptome können unter Umständen nicht sichtbar und unspezifisch sein (Feuerstein und Cheifetz 2017). Zur Zeit existiert kein Goldstandard zur Diagnosestellung (Dignass et al. 2011; Preiss et al. 2014). Die Diagnose sollte in Abhängigkeit von klinischer Anamnese, körperlichem Befund, endoskopischen, histologischen und radiologischen Untersuchungsergebnissen sowie Laborergebnissen gestellt werden, um subjektive Beobachtungen mit objektiven Befunden zu korrelieren (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Podolsky 2002). Klinische Scores können dabei helfen, die Krankheitsaktivität einzuschätzen, auch wenn deren Aussagekraft in der Vorhersage des Langzeit-Outcomes, mit Bezug auf z.B. Operationen und Hospitalisierungen, limitiert ist (D'Haens et al. 2007; Iskandar und Ciorba 2012). Ebenso kann die Einschätzung der Krankheitslokalisation für die Diagnosestellung von Bedeutung sein (Dignass et al. 2011).

1.5.1 Harvey-Bradshaw-Index bei MC

Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität kann bei MC der Harvey-Bradshaw-Index (HBI) herangezogen werden. Es handelt sich um eine Vereinfachung des ursprünglich definierten Crohn's Disease Activity Index. Die Vereinfachung dient der leichteren Datensammlung und -berechnung. Der Korrelationskoeffizient von 0,93 zwischen CDAI und HBI verspricht nahezu gleichwertige Information (Best 2006; Harvey und Bradshaw 1980). Der HBI ist aufgrund seiner einfachen Erhebung für die tägliche Routine in der gastroenterologischen Praxis geeignet und zugleich fundiert genug, um in retrospektiven Studien Anwendung zu finden (Best 2006). Vorteilhaft ist, dass die klinische Krankheitsaktivität durch den HBI aufgrund klinischer Kriterien bei einem einzigen Arztbesuch gemessen werden kann (Best 2006).

Der Score basiert auf fünf Faktoren:

- Generelles Wohlbefinden
 - o 0 = sehr gut, 1 = beeinträchtigt, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = unerträglich
- Bauchschmerzen
 - o 0 = keine, 1 = milde, 2 = moderate, 3 = starke
- Anzahl flüssiger Stühle pro Tag
 - o ein Punkt pro flüssigem Stuhlgang

- Abdominelle Resistenz
 - 0 = nein, 1 = fraglich, 2 = sicher, 3 = sicher und schmerzhaft
 - Komplikationen
 - Arthralgie, Uveitis, Iritis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, orale Aphten, Analfissur, neue Fistel, Abszess; 1 Punkt pro Komplikation
- (Harvey und Bradshaw 1980; IBD Clinic University of Alberta - HBI 2016; Sandborn et al. 2002)

Ein Kritikpunkt des HBI besteht darin, dass der Index die schwere klinische Aktivität adäquater abzubilden scheint als die Remission sowie dass keine biochemischen Marker in den Index aufgenommen werden, welche die Objektivität des Scores verbessern könnten (Falvey et al. 2015; Jorgensen et al. 2005).

1.5.2 Partiemer Mayo-Score bei CU

Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität bei CU kann der partielle Mayo-Score (pMayo-Score) herangezogen werden. Auch hierbei handelt es sich um eine Vereinfachung eines ursprünglich definierten Scores, des vollständigen Mayo-Scores. Auch der pMayo-Score scheint aber geeignet zu sein, um aktive CU von inaktiver CU zu unterscheiden. Der Vorteil des vereinfachten pMayo-Scores gegenüber dem vollständigen, der die endoskopische Aktivitätserhebung mit einschließt, ist, dass die Krankheitsaktivität über die gesamte Studienperiode unabhängig von erfolgten endoskopischen Untersuchungen erhoben werden kann. Für retrospektive Studien hat sich der pMayo-Score als geeignet erwiesen (Lewis et al. 2008).

Der pMayo-Score basiert auf vier Kriterien:

- Stuhlfrequenz pro Tag
 - 0 = normal, 1-2 = 1 Punkt, 3-4 = 2 Punkte, > 5 gleich 3 Punkte
 - rektaler Blutabgang
 - 0 = kein Blut, 1 = Blutstreifen bei < 50% der Stühle, 2 = deutliche Blutbeimengungen, 3 = auch Blut ohne Stuhl
 - Globale Beurteilung des Arztes
 - 0 = normal, 1 = milde Erkrankung, 2 = moderate Erkrankung, 3 = schwere Erkrankung
- (IBD Clinic University of Alberta - pMayo-Score 2016)

Ein Kritikpunkt des pMayo-Score besteht darin, dass dem Score durch die Schätzung der Stuhlfrequenz, das Vorhandensein rektaler Blutung und die Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität durch den Arzt eine gewisse Subjektivität zugrunde liegt, welche die Zuverlässigkeit des pMayo-Scores als Marker aktiver Entzündung einschränkt (Lee et al. 2017).

1.5.3 Diagnosestellung aufgrund klinischer Anamnese, körperlichen Befundes, endoskopischer, histologischer und radiologischer Untersuchungsergebnisse

Die zur Diagnosestellung gehörende ausführliche Anamnese sollte die Symptomatik, Art, Schwere und den Verlauf der Symptome umfassen. Weiterhin sollten Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Medikamente, insbesondere Antibiotika und Nicht-steroidalen-antiinflammatorischen-Medikamente (NSAIDs), sowie eine Reiseanamnese erfragt werden. Auch auf Risikofaktoren wie Rauchen und stattgehabte gastrointestinale Infektionen sollte eingegangen werden. Eine Familienanamnese von CED und stattgehabte Appendektomie stellen weitere Informationen dar, die Hinweise für die Diagnosestellung liefern können. Wichtig, besonders in Bezug auf MC, ist das Erfragen extraintestinaler Manifestationen vor allem an Mund, Haut, Augen, Gelenken sowie perianaler Komplikationen wie Fissuren, Fisteln und Abszesse (Dignass et al. 2011; Preiss et al. 2014). Im nächsten Schritt sollte eine umfassende ganzkörperliche Untersuchung inklusive einer oralen und perianalen Inspektion, rektaler Untersuchung und eine Untersuchung auf extraintestinale Manifestationen hin erfolgen (Dignass et al. 2011). Bei Verdacht auf eine CED sollte der Patient einer hochauflösenden transabdominellen Sonografie sowie im nächsten Schritt einer Ileokoloskopie mit segmentalen Biopsien aus allen Darmabschnitten unterzogen werden, um die Diagnose zu stellen und die Ausdehnung der Krankheit festzustellen (Dignass et al. 2011). Eine Alternative bei nicht-passierbaren Abschnitten des Darms in der Ileokoloskopie stellt die Videokapsel-Endoskopie dar, die allerdings aufgrund geringerer Spezifität als bei Ileokoloskopie und CT in der klinischen Routine keine Anwendung findet (Bruining und Loftus 2006).

Bei Verdacht auf MC sollte zusätzlich eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Biopsie-Entnahme und eine Dünndarmdiagnostik durchgeführt werden, um einen ausgedehnten Befall des gesamten Gastrointestinaltraktes auszuschließen. Für die Dünndarmdiagnostik sollte primär ein MRT veranlasst werden, die CT sollte aufgrund der Strahlenbelastung nur bei Versagen der anderen diagnostischen Verfahren Anwendung finden (Dignass et al. 2011; Preiss et al. 2014). Auch zur Darstellung intestinaler Komplikationen wie Fisteln und Abszesse ebenso wie zur Darstellung extraintestinaler Manifestationen wie Sakroiliitis und Cholelithiasis sind MRT oder CT mit Kontrastmittelgabe erforderlich (Bruining und Loftus 2006).

Befunde bei MC umfassen endoskopisch sichtbare *skip lesions*: Veränderungen der Mukosa verschiedener Entzündungsgrade, einschließlich Erythemen, Bröckligkeit, Erosionen und Ulcera, die neben Arealen normal erscheinender Mukosa zu finden sind, sowie gegebenenfalls Strikturen und radiologisch sichtbare Fisteln, Abszesse und extraintestinale Manifestationen. Histologisch bestätigend für die Diagnose MC sind variierende Grade an Infiltraten von Lymphozyten, Plasmazellen, Granulozyten und Veränderungen der Kryptenarchitektur wie Kryptenabszesse, Kryptenverzweigungen und Kryptenatrophy (Feuerstein und Cheifetz 2017). Die Entzündung stellt sich transmural und diskontinuierlich dar (Preiss et al. 2014). Bei CU zeigen sich ebenfalls endoskopisch Anzeichen der Kolon-Entzündung, hier aber kontinuierlich und beschränkt auf Mukosa und Submukosa. Histologisch bestätigend können

ebenfalls variierende Grade an Infiltraten aus Lymphozyten, Plasmazellen, Granulozyten und o.g. Veränderungen der Kryptenarchitektur sein. Als *skip lesion* kann hier das fakultative Auftreten eines *cecal patch* bezeichnet werden, wenn zusätzlich ein Areal isolierter Entzündung um das Zökum herum besteht (Feuerstein und Cheifetz 2014).

1.5.4 Diagnosestellung aufgrund von Laborergebnissen

Zusätzlich zu den aufgeführten Untersuchungsmethoden sollten Laborergebnisse als noninvasive Methode, die Entzündung objektiv zu messen und die Krankheitsaktivität zu beurteilen, herangezogen werden. Labormarker können eine unterstützende bis primäre Rolle in der CED-Diagnostik spielen. Dabei können biologische Marker in fäkale, serologische und sonstige Marker klassifiziert werden (Desai et al. 2007).

1.5.4.1 Fäkale biologische Marker

Neben einem Ausschluss gastrointestinaler Infektionen durch mikrobiologische Stuhl-Testung auf darmpathogene Keime spielen u.a. fäkale Neutrophilenmarker eine diagnostische Rolle bei CED (Dignass et al. 2011; Preiss et al. 2014; Vermeire et al. 2006). Fäkale biologische Marker haben sich als nützlich in der Bewertung der Krankheitsaktivität und des Rückfalls erwiesen (Desai et al. 2007; Dignass et al. 2011; Preiss et al. 2014; Vermeire et al. 2006). Fäkales Calprotectin, welches als Bestandteil neutrophiler Granulozyten direkt proportional zur Migration von Neutrophilen in den Gastrointestinaltrakt (GIT) ist, scheint hierbei am vielversprechendsten zu sein (Vermeire et al. 2006). Es zeigt sich als stabiler und sensitiver Marker der gastrointestinalen Entzündung, der mit endoskopischer bzw. histologischer Krankheitsaktivität bei MC und CU korreliert (Desai et al. 2007). Aufgrund seiner unspezifischen Eigenschaft, gastrointestinale Entzündung verschiedenster Ursachen widerzuspiegeln, steht Calprotectin allerdings als idealer Marker der Krankheitsaktivität bei CED in der Kritik. Gleiches gilt für den fäkalen Neutrophilenmarker Lactoferrin (Desai et al. 2007; Dignass et al. 2011; Preiss et al. 2014; Vermeire et al. 2006).

1.5.4.2 Sonstige biologische Marker

Viele verschiedene Moleküle und Parameter wurden und werden in der Forschung um die CED als potenzielle Aktivitätsmarker getestet (Desai et al. 2007). Unter anderem scheinen Marker für Oxidativen Stress aufgrund der Bedeutung desselben in der Pathogenese von CED potenziell von großem Nutzen zu sein (Balmus et al. 2016; Khor et al. 2011). Als sinnvoll wird beispielweise die Messung der Lipidperoxidation oder des antioxidativen Systemstatus erachtet. Möglichkeiten hierfür stellen die Messung der Werte von Malondialdehyden oder der SOD- und GPX-Aktivität dar (Balmus et al. 2016). Einen weiteren biologischen Marker, der laborchemisch erhoben wird, stellt die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) dar. Die BSG korreliert gut mit der Krankheitsaktivität bei CED, vor allem bei MC. Die Aussagekraft als Aktivitätsmarker ist allerdings zum einen aufgrund der langen Halbwertszeit

eingeschränkt, zum anderen aufgrund der Tatsache, dass die BSG durch die Plasmakonzentration, Anzahl und Größe der Erythrozyten beeinflusst wird (Nielsen et al. 2000; Vermeire et al. 2006).

1.5.4.3 Serologische Marker

Unter dem Gesichtspunkt, dass Biomarker als einzige objektive Bewertung der Krankheitsaktivität postuliert werden, gewinnt die Verwendung serologischer Biomarker stark an Bedeutung. Von großem potenziellen Nutzen für die Einschätzung der Krankheitsaktivität ist die leichte, günstige und ressourcenschonende Erhebung der Laborparameter (Iskandar und Ciorba 2012; Vermeire et al. 2006). Der klinische Wert von Laborparametern kann definiert werden über deren Fähigkeit, zwischen günstigem (Remission) und ungünstigem (Krankheitsaktivität) Outcome zu differenzieren (Linskens et al. 2001). In der Diagnostik der CED spielen die antimikrobiellen atypischen perinukleären Antikörper (pANCA) und anti-Saccharomyces cerevisiae-Antikörper (ASCA), die in unterschiedlichen Konzentrationen im Blut von Patienten mit CED vorhanden bzw. nicht vorhanden sind, als serologische Marker eine Rolle (Bruining und Loftus 2006; Norouzinia et al. 2017; Papp et al. 2007). Die Kombination von pANCA und ASCA kann zur Differenzierung zwischen MC und CU beitragen: MC zeigt sich als ASCA-positiv und pANCA-negativ, CU hingegen zeigt sich als ASCA-negativ und pANCA-positiv. Der diagnostische Wert ist allerdings durch eine moderate Sensitivität und die Tatsache, dass diese Antikörper nicht CED-spezifisch sind und somit auch bei anderen Erkrankungen vorhanden sein können, limitiert (Norouzinia et al. 2017; Papp et al. 2007).

Der klinische Wert vieler weiterer Laborparameter wurde in wissenschaftlichen Studien untersucht, mit Bezug auf das Thema dieser Arbeit sollen im Besonderen der klinische Wert von Procalcitonin, CRP, Thrombozyten, Leukozyten und Hämoglobin dargelegt werden.

Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) wird unter physiologischen Umständen in Zellen der Schilddrüse produziert. Während einer Infektion wird PCT auch in extrathyreoidalen Arealen wie Lunge, Leber, Pankreas und Kolon synthetisiert und sezerniert (Kim 2016).

Der diagnostische Wert von PCT bei CED ist umstritten. Viele Studien betonen den klinischen Wert von PCT in der Detektion bakterieller Infektionen und in der Differenzierung zwischen infektiöser Komplikation bei CED und Krankheitsschub der CED an sich (Becker et al. 2010; Chung et al. 2016; Delevaux et al. 2003; Eberhard et al. 1997; Ge et al. 2016; Joo et al. 2011; Kim 2016; Koido et al. 2013; Oussalah et al. 2010). PCT ist laut verschiedenen wissenschaftlichen Studien bei aktiven Darmerkrankungen erhöht, aber weniger durch die Krankheitsaktivität von CED an sich, als durch Co-Infektionen bestimmt. PCT sei ein zuverlässiger Marker in der Detektion ernsthafter Infektionen bei CED und es sei dem CRP in der Differenzierung zwischen bakterieller Infektion bei CED und CED-Aktivitätsanstieg an sich überlegen (Chung et al. 2016; Delevaux et al. 2003; Eberhard et al. 1997; Joo et al. 2011).

PCT korreliere streng mit klinischen, biologischen, endoskopischen und radiologischen Aktivitätsmarkern wie CDAI, CRP, Albumin, Hämoglobin, Thrombozyten und MR-Scores bei MC. Die Korrelation steige mit zunehmender Krankheitsaktivität, die Bestimmung von PCT zur Einschätzung von MC sei sinnvoll. Die Betrachtung von PCT und CRP zusammen gegenüber der von CRP allein habe signifikante Überlegenheit in der Detektion ernsthafter Erkrankungen (Ge et al. 2016; Oussalah et al. 2010). Bei CU korreliere PCT mit klinischer, biologischer und endoskopischer Krankheitsaktivität und die Bestimmung von PCT sei hilfreich, in der klinischen Praxis die Krankheitsaktivität bei CU zu bestimmen (Koido et al. 2013).

Andererseits berichten wiederum einige Studien, dass PCT nicht zur Differenzierung zwischen CED und Infektion geeignet ist oder dass PCT nicht mit der Krankheitsaktivität bei CED korreliert (Oruc et al. 2009; Thia et al. 2008). PCT-Werte seien nicht signifikant unterschiedlich bei Patienten mit aktiver und inaktiver CED und es korreliere weder mit der Krankheitsaktivität bei MC, noch bei CU. PCT sei somit nicht geeignet, die Krankheitsaktivität bei CED zu diagnostizieren, CRP sei immer noch der beste Marker, um die Krankheitsaktivität zu erfassen (Oruc et al. 2009; Thia et al. 2008). Weiterhin wird betont, dass PCT nur zusammen mit anderen unabhängigen Markern wie CRP oder BSG bewertet werden sollte, um den inflammatorischen Status des Patienten zu erheben (Karagoz und Tanoglu 2014).

C-Reaktives-Protein

Als Akute-Phase-Protein steigt das C-Reaktive-Protein (CRP) im Rahmen der Entzündung bei CED unter dem Einfluss von IL-6, TNF- α und IL-1 β (Vermeire et al. 2006). CRP ist als Marker der Krankheitsaktivität bei CED etabliert. Verschiedene Studien berichten, dass CRP signifikant mit der Krankheitsaktivität assoziiert ist (Bruining und Loftus 2006; Chamouard et al. 2006; Desai et al. 2007; Oh et al. 2017; Schwenger et al. 1998; Solem et al. 2005; Vermeire et al. 2005, 2006; Yang et al. 2015). CRP hat sich aufgrund seines schnellen Ansprechens und seiner kurzen Halbwertszeit von 19 Stunden als hilfreicher Marker in der Aufdeckung und Beobachtung von Infektionen und inflammatorischen Erkrankungen erwiesen (Henriksen et al. 2008; Vermeire et al. 2006). Unter den CED ist ein erhöhtes CRP strenger mit der Krankheitsaktivität bei MC als bei CU assoziiert, bei CU hängt der CRP-Wert jedoch vom Ausmaß der Erkrankung ab.

Eine Differenzierung zwischen den CED-Entitäten MC und CU durch CRP ist dennoch nicht möglich (Bruining und Loftus 2006; Desai et al. 2007; Henriksen et al. 2008). Zur Differenzierung zwischen CED-Patienten, die sowohl MC- und CU-Patienten umfassen und gesunden Individuen ohne CED wird CRP häufig als bester Marker propagiert (Oruc et al. 2009; Vermeire et al. 2006). Die Rolle des CRP in der Prognose des klinischen Outcomes im Verlauf bleibt allerdings diskutiert. Zum Teil wird berichtet, dass CRP keinerlei Assoziation mit der klinischen Krankheitsaktivität im Verlauf zeigt, weder bei MC, noch bei CU (Henriksen et al. 2008; Yang et al. 2015). Andererseits beschreiben weitere Stu-

dien den Wert von CRP als prognostischem Verlaufsmarker als hoch, wobei ein normwertiges CRP nicht zwingend Remission, ein erhöhtes CRP aber mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Rückfall bedeutet (Iskandar und Ciorba 2012; Norouzinia et al. 2017; Vermeire et al. 2005, 2006). Dies gilt nicht nur für die Prognose, sondern auch für die Korrelation von CRP mit der Krankheitsaktivität zum Erhebungszeitpunkt: ein normwertiges CRP kann eine Krankheitsaktivität nicht ausschließen, vor allem nicht bei CU, bei welcher die CRP-Werte grundsätzlich weniger stark steigen als bei MC.

Erhöhte Thrombozyten $> 33 \times 10^6/\mu\text{l}$ hingegen könnten zusammen mit einem normwertigen CRP hinweisend für eine Krankheitsaktivität sein (Nakarai et al. 2014). Es wurde weiterhin gezeigt, dass auch Patienten in klinischer Remission erhöhte CRP-Werte aufweisen können, die für eine endoskopische subklinische Krankheitsaktivität sprechen. Ein erhöhtes CRP trotz klinischer Inaktivität der Krankheit unterstreicht somit die Dringlichkeit, eine detaillierte Krankheitsevaluierung auch bei Patienten in scheinbarer Remission vorzunehmen (Oh et al. 2017).

Eine mögliche Erklärung für die stärkere CRP-Reaktion bei Patienten mit MC als mit CU besteht in der Hypothese, dass die transmurale Entzündung bei MC, im Vergleich zur oberflächlichen Entzündung bei CU, eine gravierendere Form der Entzündung mit stärkerer IL-6-Produktion darstellt, welches einen wichtigen Stimulator der CRP-Produktion repräsentiert (Henriksen et al. 2008; Iskandar und Ciorba 2012; Vermeire et al. 2005). Bei einer Untersuchung der CRP- und PCT-Werte bei Autoimmunerkrankungen hat sich ergeben, dass eine gemeinsame Betrachtung der Parameter die Möglichkeit, eine aktive CED von einer Co-Infektion zu unterscheiden, amplifiziert (Schwenger et al. 1998). Kritisiert wird, dass CRP, ebenso wie viele weitere inflammatorische Laborparameter, die Krankheitsaktivität zwar reflektiert, aber weder spezifisch, noch sensitiv genug ist, um klinische Beobachtungen wie die Anzahl täglicher Stuhlgänge, generelles Wohlbefinden, etc. zu ersetzen. Vielmehr wird eine allgemeine Entzündung im Körper widergespiegelt. CRP sollte daher, wie auch andere Laborparameter bei CED, vorsichtig zusammen mit Anamnese und klinischer Untersuchung, Bildgebung und Endoskopie beurteilt werden (Iskandar und Ciorba 2012; Linskens et al. 2001; Nielsen et al. 2000; Norouzinia et al. 2017; Vermeire et al. 2006).

Thrombozyten

Von einer Assoziation einer reaktiven Thrombozytose mit aktiver CED wird in vielen Studien berichtet. Die Nützlichkeit der Thrombozyten für die Einschätzung der Krankheitsaktivität wird unterstrichen (Collins und Rampton 1997; Danese et al. 2004; Harries et al. 1983; Kapsoritakis et al. 2000; Kayahan et al. 2007). Die Thrombozytose repräsentiert hierbei vermutlich eine unspezifische Reaktion auf die Entzündung bei CED (Harries et al. 1983; Kapsoritakis et al. 2000). Möglicherweise spielen Thrombozyten als proinflammatorische Zellen durch die Freisetzung lokaler inflammatorischer Mediatoren, die zur Verstärkung der Chemoattraktion führen, neben der Rolle in der Diagnostik auch eine Rolle in der Pathogenese der CED. Endotheliale Verletzungen könnten als Trigger für die Throm-

bozyten-Aktivierung wirken. Ebenso unterstreicht die Assoziation von Mikrothrombi und prokoagulatorischer Zustände mit CED die mögliche pathogenetische Bedeutung von Thrombozyten bei MC und CU. Gewebsinfarzierungen könnten zu mukosalen Ulcerationen führen (Collins und Rampton 1997; Danese et al. 2004; Kapsoritakis et al. 2000). Auch wenn eine Assoziation von erhöhten Thrombozyten mit aktiver CED wahrscheinlich ist, ist die Korrelation der Thrombozytose mit der Krankheitsaktivität nicht gesichert. Andere Studien berichten von schwacher Sensitivität und Spezifität der Thrombozytenanzahl für die Spiegelung der Krankheitsaktivität sowie von einer zu großen Bandbreite normaler Thrombozyten-Werte, die eine Beurteilung erschweren (Ozturk et al. 2013; Vermeire et al. 2006). Kritisiert wird auch, dass Thrombozyten, wie bereits erwähnt, eine unspezifische Reaktion auf Entzündung darstellen und somit nicht spezifisch für die Messung der Krankheitsaktivität bei CED sind (Vermeire et al. 2006).

Leukozyten

Erhöhte Leukozyten stellen einen serologischen Marker dar, der zum Teil bei CED mit der Krankheitsaktivität zu korrelieren scheint (Desai et al. 2007; Iskandar und Ciorba 2012; Linskens et al. 2001; Nielsen et al. 2000; Vermeire et al. 2006). Problematisch ist die Beeinflussung der Leukozyten durch verschiedenen Faktoren, die eine Evaluierung der Krankheitsaktivität aufgrund der Leukozytenanzahl erschweren: ein Leukozytenanstieg ist eine unspezifische Reaktion auf Entzündung verschiedenster Ursache und unterschiedliche medikamentöse Therapien wirken sich auf die Leukozytenanzahl aus. So führen beispielsweise Glucokortikoide, die in der Behandlung der CED eine zentrale Rolle spielen, zu einem Anstieg der Leukozyten, sowie Immunsuppressiva zu einem Absinken derselben (Bruining und Loftus 2006; Desai et al. 2007; Linskens et al. 2001; Nielsen et al. 2000). Es ist festzuhalten, dass Leukozyten die Krankheitsaktivität häufig reflektieren, die Interpretation der Werte allein aber schwierig bleibt (Linskens et al. 2001).

Hämoglobin

Zwei Formen der Anämie, die Eisenmangelanämie und die Anämie der chronischen Erkrankung, werden als systemische Manifestationen häufig mit CED assoziiert und über den Hämoglobin-Wert gemessen (Gomollon und Gisbert 2009; Portela et al. 2016; Rieder et al. 2014; Wilson et al. 2004). Die Eisenmangelanämie resultiert aus chronischem Blutverlust durch Entzündung und Ulcerationen, Folsäuredefizienz durch ggf. ausgedehnte Dünndarmresektion, Malnutrition, Hämolyse und knochenmarksupprimierender medikamentöser Therapie. Die Anämie der chronischen Erkrankung stellt eine unspezifische Konsequenz der Aktivierung inflammatorischer Zytokine dar und ist das Ergebnis ineffektiver Erythropoese und dysfunktionellen Eisentransports vom Plasma in das Knochenmark (Gomollon und Gisbert 2009; Wilson et al. 2004).

Die Prävalenz der Anämie bei CED schwankt zwischen 6 und 74% je nach Studie und in Abhängigkeit von betrachteter Patientengruppe (ambulant/hospitalisiert) und Geschlecht der Patienten, Frauen

zeigen eine höhere Prävalenz. Zwischen MC und CU werden keine Unterschiede in der Prävalenz beobachtet (Portela et al. 2016; Wilson et al. 2004). Bei Patienten mit aktiver CED wird eine Anämie deutlich häufiger beobachtet als bei Patienten mit inaktiver CED (Gomollon und Gisbert 2009; Portela et al. 2016; Wilson et al. 2004).

Eine Korrelation des Hämoglobin-Wertes mit dem HBI und infolge der Krankheitsaktivität bei CED wurde in vielen Studien aufgezeigt (Gomollon und Gisbert 2009; Portela et al. 2016; Wilson et al. 2004). Andererseits verweisen weitere Studien darauf, dass der Hämoglobin-Wert weniger mit der klinischen Krankheitsaktivität bei CU korreliert und nicht geeignet ist, um das klinische Outcome vorherzusagen (Linskens et al. 2001). Betont wird, dass eine Verbesserung der Einschätzung der Krankheitsaktivität bei MC durch eine Kombination des Hämoglobin-Wertes mit serologischen und klinischen Faktoren erreicht werden kann (Rieder et al. 2014). Ob der Hämoglobin-Wert allein als Marker für die Krankheitsaktivität in Frage kommt, ist nicht abschließend geklärt (Wilson et al. 2004).

1.6 Therapie

Die Behandlung der CED sollte mit Diagnosestellung der jeweiligen Erkrankung beginnen und in Abhängigkeit von Schwere, Lokalisation und Subtyp der jeweiligen Krankheit erfolgen (Feuerstein und Cheifetz 2017; Podolsky 2002). Bei MC ist keine Heilung möglich, bei CU ist eine Heilung nur operativ möglich. Die Therapie setzt sich zusammen aus medikamentösen Ansätzen und operativen Eingriffen. (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017).

1.6.1 Medikamentöse Therapie

Ziel der medikamentösen Therapie ist es, eine steroidunabhängige klinische Remission zu erlangen, die Komplikationen und Operationen vorbeugt und die Lebensqualität der Patienten verbessert (Feuerstein und Cheifetz 2017). Eine Step-up-Methode der Wirkstoffe und Dosierungen wird hierbei verfolgt (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Podolsky 2002; Preiss et al. 2014). Bei milder bis moderater Colitis sollte initial eine Therapie mit 5-ASA versucht werden, um eine Remission zu induzieren und zu erhalten (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Podolsky 2002). Die Wirkung von Mesalamin bei MC ist umstritten, Sulfasalazin scheint aber sowohl bei MC, als auch bei CU effektiv zu sein (Feuerstein und Cheifetz 2017; Preiss et al. 2014). Die Wirkung des 5-ASA könnte auf einer Blockierung der Produktion von Prostaglandinen und Leukotrienen, Inhibierung bakterieller Peptide und des NFκB-Signalwegs, Induktion neutrophiler Chemotaxis und Sekretion von Sauerstoffradikal-Metaboliten mit Abwehr-Funktion beruhen (Podolsky 2002). Die Wirkung der 5-ASA kann ebenfalls durch eine ROS-reinigende Kapazität erklärt werden (Balmus et al. 2016). Die Applikationsform variiert je nach Erkrankungstyp und Lokalisation (Podolsky 2002). Orale und topische Applikationsformen stehen zur Verfügung. Die Wirksamkeit sollte nach zwei bis vier Wochen beobachtet werden können (Feuerstein und Cheifetz 2014). Die Therapie mit 5-ASA birgt den Vorteil eines geringen Nebenwirkungsprofils. Wird eine Remission induziert, sollten 5-ASA weiterhin appliziert werden, um

diese zu erhalten (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Podolsky 2002; Preiss et al. 2014).

Wird keine Remission induziert, sollte eine Eskalation auf Kortikosteroide diskutiert werden (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Podolsky 2002; Preiss et al. 2014). Kortikosteroide finden, wie beschrieben, Anwendung, wenn 5-ASA ineffektiv oder inadäquat aufgrund moderater bis schwerer Krankheitsaktivität zur Behandlung der CED sind. Topische, orale, oder intravenöse Applikationsformen mit schnellem Wirkungseintritt stehen zur Verfügung (Podolsky 2002). Prednisolon als systemischer Wirkstoff ist effektiv in der Behandlung schwerer Aktivität. Die Wirksamkeit von Budesonid als topisches Kortikoid ist jedoch begrenzt (Feuerstein und Cheifetz 2017). Die Anwendung sollte so lange erfolgen, bis die akute Entzündung kontrolliert ist (Podolsky 2002). Eine Langzeittherapie mit Kortikosteroiden ist aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen wie adrenaler Insuffizienz, Fettleibigkeit, Katarakt, Glaukom, Hypertension, Diabetes, etc. nicht zu empfehlen (Feuerstein und Cheifetz 2017). Kortikosteroide sind demnach für das Induzieren einer Remission, nicht aber für die Erhaltung geeignet.

Zur Erhaltung der Remission sollten Patienten von Steroiden auf geeignete Immunsuppressiva umgestellt werden (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Podolsky 2002). In einigen Fällen kann es zu einer Steroidabhängigkeit kommen, bei der das Absetzen der Steroide in einem Krankheitsschub resultiert (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2017; Preiss et al. 2014). Verschiedene Immunsuppressiva und immunregulatorische Wirkstoffe stehen für die Behandlung der CED zur Verfügung. Alle bergen das Risiko opportunistischer Infektionen (Feuerstein und Cheifetz 2014; Podolsky 2002). Bedeutend in der CED-Behandlung sind die Thiopurine Azathioprin und sein aktiver Metabolit 6-Mercaptopurin. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Möglicherweise erfolgt die Inhibition einer Subgruppe von langlebigen T-Zellen, die für eine verlängerte Dauer bis zum Wirkungseintritt der Wirkstoffe verantwortlich sind. Der Effekt dieser immunregulatorischen Wirkstoffe tritt erst nach einigen Wochen bis 6 Monaten ein (Podolsky 2002). Sie sind daher nicht für die Akuttherapie geeignet, vielmehr für die Remissionserhaltung. Häufig werden Azathioprin und 6-Mercaptopurin im Anschluss an eine Therapie mit Kortikosteroiden gegeben, nachdem eine Remission induziert wurde (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017). Die Notwendigkeit für die Anwendung von Thiopurinen sollte aufgrund des Nebenwirkungsprofils gründlich evaluiert werden. Es kann u.a. zu Zytopenien, unspezifischer Übelkeit und Erbrechen, allergischer Reaktion und akuter Pankreatitis kommen (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Podolsky 2002; Preiss et al. 2014).

Methotrexat, ein wirksames Immunsuppressivum, ist effektiv in der Behandlung eines steroidabhängigen MC und generell in der Induktion und Erhaltung der Remission bei CED (Podolsky 2002). Es ist hierbei den Thiopurinen überlegen, findet demnach Anwendung, wenn Thiopurine unwirksam sind (Feuerstein und Cheifetz 2017). Neben den allgemeinen Risiken der Immunsuppressiva für opportunistische Infektionen besteht bei Methotrexat zusätzlich das Risiko einer dosisabhängigen Leberfibrose

und Myelosuppression. Das Risiko für Lymphome scheint erhöht zu sein (Feuerstein und Cheifetz 2017; Podolsky 2002).

Weiterhin sind Anti-TNF- α -Agenzien als Biologika von großer Bedeutung für die Therapie von CED. Verschiedene Wirkstoffe zeigen sich als effektiv in der Behandlung moderater bis schwerer CED (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Podolsky 2002; Preiss et al. 2014). Die größte Wirksamkeit wurde für Infliximab, einem chimären monoklonalen Antikörper, der den löslichen TNF- α bindet, gezeigt (Feuerstein und Cheifetz 2017). Die Wirksamkeit der Biologika scheint für MC größer zu sein als für CU (Podolsky 2002). Erste Wirkungerscheinungen zeigen sich nach wenigen Tagen; die volle Wirkung tritt nach 6-12 Wochen ein. Infliximab eignet sich daher zur Remissions-Induktion und vor allem zur Remissionserhaltung (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Preiss et al. 2014). Es kann zusammen mit Thiopurinen zur Steigerung der Wirksamkeit verabreicht werden. Die Kombination von Thiopurinen und Infliximab wird als deutlich effektiver als Monotherapien von Thiopurinen oder Infliximab beschrieben. Die Nebenwirkungen sind bei einer Kombinationstherapie allerdings ebenfalls deutlich höher (Feuerstein und Cheifetz 2017; Preiss et al. 2014). Die Applikation erfolgt intravenös. Die häufigsten Nebenwirkungen stellen Injektions- und Infusionsreaktionen und ein erhöhtes Infektionsrisiko dar (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Preiss et al. 2014). Ebenso kann es zu Zytopenie und Toxizität kommen, das Risiko für Melanome ist leicht erhöht (Feuerstein und Cheifetz 2017).

Calcineurininhibitoren wie Ciclosporin und Tacrolimus bleiben für die Behandlung von schwerer CED bei hospitalisierten Patienten reserviert. Die Lymphozytenaktivierung wird blockiert. Die zusätzliche Verabreichung von Thiopurinen ist wirkungssteigernd (Podolsky 2002). Neueste Studien haben allerdings gezeigt, dass Infliximab genauso effektiv in der Behandlung eines schweren Krankheitsschubs wirkt und stellt daher zur Zeit das präferierte Mittel dar (Feuerstein und Cheifetz 2014). Calcineurininhibitoren bergen ein hohes Risiko für Toxizität (Feuerstein und Cheifetz 2014; Podolsky 2002).

Für die Behandlung moderater bis schwerer CED werden weiterhin selektive Adhäsionsmolekül-Inhibitoren herangezogen, wenn die bisher aufgeführte Standardtherapie ineffektiv ist, beispielsweise wenn Anti-TNF- α -Agenzien keine Wirkung zeigen. Vedolizumab ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper, der das Adhäsionsmolekül-Heterodimer $\alpha 4$ - $\beta 7$ blockiert und somit die Leukozytenmigration und folglich eine Darm-Entzündung inhibiert. Vedolizumab hat sich als teilweise effektiv in der Remissions-Induktion und -Erhaltung bei moderater bis schwerer CED gezeigt. Der Wirkungseintritt ist allerdings langsam und teilweise limitiert (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017).

Interleukin-Inhibitoren stellen eine neue Gruppe an Wirkstoffen für die Behandlung von schwerem MC dar. Ustekinumab ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper, der Untereinheiten von IL-12 und IL-23 bindet und die gleiche Effektivität wie die Therapie mit Anti-TNF- α -Agenzien zeigt. Der

Wirkungseintritt erfolgt nach 6 Wochen und scheint kein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen zu bergen (Feuerstein und Cheifetz 2017).

Von potenziellem Benefit scheint auch die Therapie mit antioxidativen Wirkstoffen zur Inhibierung von übermäßigen ROS zu sein, welche in wissenschaftlichen Studien zu signifikanter Verbesserung von CED-Markern geführt haben. Die Entwicklung antioxidativer Medikamente für die CED-Therapie ist noch nicht ausgereift (Balmus et al. 2016; Biswas 2016; Di Dalmazi et al. 2016).

Antibiotika haben ihre Bedeutung hauptsächlich in der Behandlung von perianalen Fisteln und Kolon-Befall bei MC, bei CU spielt die antibiotische Therapie eine untergeordnete Rolle (Feuerstein und Cheifetz 2017; Podolsky 2002). Probiotika haben sich in der Behandlung einer Pouchitis, eines aktiven MC und milder bis moderater CU als wirkungsvoll in der Induktion und Erhaltung der Remission erwiesen (Feuerstein und Cheifetz 2014; Podolsky 2002; Preiss et al. 2014). Grundlage für die effektive Behandlung der Pouchitis scheint eine veränderte mikrobiotische Zusammensetzung der luminalen Flora bei Pouchitis zu sein, die u.a. zu gesteigerter Permeabilität für pathogene Bakterien führt. Eine initiale Behandlung mit Antibiotika und eine anschließende 8-wöchige Probiotika-Therapie scheinen die erhöhte Durchlässigkeit für z.B. *Escherichia coli* bei Pouchitis wieder zu senken, vermutlich über eine Reduktion der Zonulin-Produktion durch das intestinale Epithel, sodass der Abbau von *tight junctions* reduziert und die Mukosa-Permeabilität wieder gesenkt werden kann (Persborn et al. 2013). Zur Beurteilung des Therapieansprechens sollten das klinische Bild und objektivierbare Parameter wie z.B. Stuhlfrequenz, Blutbeimengungen im Stuhl, Hämoglobin-Wert, Ultraschallbefund und Endoskopie-Befund herangezogen werden. Eine Abheilung der Mukosa ist ein prognostisch günstiges Zeichen und kann als Therapieziel angestrebt werden (Dignass et al. 2011; Preiss et al. 2014).

Zur weiteren Verbesserung der Lebensqualität von CED-Patienten sollte die Behandlung extraintestinaler Manifestationen einen Stellenwert haben (Dignass et al. 2011; Preiss et al. 2014). Treten im akuten Schub trotz antiinflammatorischer CED-Therapie starke Bauchschmerzen auf, kann zusätzlich eine symptomatische Schmerztherapie mit Paracetamol, Spasmolytika und ggf. Opioiden durchgeführt werden. Periphere Arthritiden können analgetisch mit Paracetamol, selektiven COX-2-Hemmern und ggf. mit niedrig potenten Opioiden behandelt werden, falls eine Intensivierung der Standard-CED-Therapie nicht ausreicht. Bei schweren peripheren Arthritiden können Methotrexat und Anti-TNF- α -Antikörper Anwendung finden. Unselektive NSAIDs sollten bei CED nicht eingesetzt werden. Eine Anämie sollte je nach Ursache mit Eisensubstitution, Vitamin-B-12-Substitution oder Gabe von Erythrozytenkonzentraten behandelt werden. Bei Hautmanifestationen wie Pyoderma gangraenosum und Erythema nodosum sollte eine hochdosierte systemische Steroidtherapie erfolgen. Bei Nachweis einer PSC kann eine Behandlung mit Ursodesoxycholsäure angestrebt werden. Weitere spezifische extraintestinale Manifestationen erfordern weitere fachgerechte Behandlungen (Dignass et al. 2011; Preiss et al. 2014).

1.6.2 Operative Therapie

Tritt nach oben genannten Therapieversuchen dennoch eine klinische Zustandsverschlechterung ein, sollte eine chirurgische Therapie in Erwägung gezogen werden (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Preiss et al. 2014). Der Großteil der MC-Patienten und etwa 10-15% der CU-Patienten bedürfen im Krankheitsverlauf mindestens einer operativen Intervention. Die Ergebnisse einer Studie haben gezeigt, dass unter den MC-Patienten innerhalb von fünf Jahren Krankheitsverlauf die Mehrheit einen invalidisierenden Verlauf entwickelt, der zur Notwendigkeit einer operativen Intervention führen kann (Beaugerie et al. 2006; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017).

Bei MC umfassen die Indikationen für eine chirurgische Therapie hauptsächlich einen strikturierenden Verlauf mit obstruktiver Symptomatik und einen fistulierenden oder perianalen MC mit infektiösen Komplikationen. Weiterhin kann ein Versagen medikamentöser Therapie, eine Steroidabhängigkeit, Dysplasien und der Nachweis von Krebs zur Notwendigkeit chirurgischer Intervention führen (Feuerstein und Cheifetz 2017). Wichtig ist, dass bei MC alle chirurgischen Interventionen unter dem Grundsatz der möglichst minimalen und darmerhaltenden Resektion erfolgen sollten. Kurzstreckige Strikturen werden dilatiert, langstreckige Strikturen durch eine Strikturoplastik oder Resektion therapiert. Fisteln werden, sofern es zu Komplikationen gekommen ist, durch Fistulotomie oder Darmresektion behandelt. Ebenso kann eine radiologische oder chirurgische Drainage notwendig sein. Perianale Fisteln und perirektale Abszesse bedürfen häufig einer Fadendrainage. Analfissuren werden nach Versagen medikamentöser Therapien durch Fissurotomie oder Botox-Injektion behandelt (Feuerstein und Cheifetz 2017; Preiss et al. 2014).

Bei ausgeprägter, therapierefraktärer Entzündung unter MC mit ggf. Komplikationen kann es zur Proktokolektomie kommen (Preiss et al. 2014). Eine Heilung des MC ist aufgrund des potenziellen Befalls des gesamten Gastrointestinaltrakts auch operativ nicht zu erreichen (Feuerstein und Cheifetz 2017). Postoperativ entwickeln über 50% der Patienten einen klinischen Rückfall innerhalb von fünf Jahren, etwa 40% der Patienten benötigen innerhalb von 10 Jahren nach Operation eine zweite chirurgische Intervention (Feuerstein und Cheifetz 2017). Eine medikamentöse Therapie mit o.g. Wirkstoffen soll dem vorbeugen. Zur Kontrolle der postoperativen Remissionserhaltung erfolgt eine Koloskopie nach 6-12 Monaten (Feuerstein und Cheifetz 2017; Preiss et al. 2014).

Bei CU stellt die Proktokolektomie mit Anlage eines endständigen Ileostoma oder ileoanaler Pouch-Anastomose die akute Behandlung schwer-fulminanter CU nach Versagen medikamentöser Therapie dar. Die vollständige Proktokolektomie führt zur Heilung der CU. Risiko hierbei ist vor allem die postoperative Entwicklung einer chronischen Pouchitis (Feuerstein und Cheifetz 2014). Weiterhin stellen ein toxisches Megakolon, Perforation, unkontrollierte Blutung, Kolon-Dysplasien und Krebs Indikationen zur operativen Intervention bei CU dar (Feuerstein und Cheifetz 2014). Eine elektive Proktokolektomie kann auf Wunsch des Patienten erfolgen (Dignass et al. 2011).

1.7 Prävention

Zur Verbesserung des Allgemeinbefindens sollte allen CED-Patienten von Tabak-Konsum, der zu überwiegend negativen Auswirkungen auf den menschlichen Organismus führt, abgeraten werden. Rauchen sollte die Nikotinabstinenz empfohlen werden (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Preiss et al. 2014). Aufgrund des erhöhten Risikos für kolorektale Karzinome bei CED-Patienten sollen Überwachungsstrategien die assoziierte Kolonkarzinommortalität senken (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Preiss et al. 2014). Da bei MC besonders ein Befall des Kolons mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome einhergeht, sollte bei diesen Patienten alle ein bis drei Jahre eine Koloskopie mit segmentaler Biopsie-Entnahme zum Karzinom-Screening erfolgen (Feuerstein und Cheifetz 2017; Preiss et al. 2014). Bei CU-Patienten sollte spätestens acht Jahre nach Beginn der Krankheitsymptomatik eine Kontrollkoloskopie mit Biopsie-Entnahme unabhängig von Krankheitsaktivität und Befallsmuster als Karzinom-Screening erfolgen (Feuerstein und Cheifetz 2014). Bei ausgedehntem CU-Befall sollte dann nach acht Jahren seit Symptombeginn und bei linksseitiger oder distaler CU ab dem 15. Jahr nach Erstmanifestation eine Screening-Koloskopie alle ein bis zwei Jahre erfolgen. Auch bei gleichzeitig bestehender PSC sollte jährlich nach Diagnose der PSC eine Koloskopie zur Karzinom-Suche erfolgen (Dignass et al. 2011). Unter längerfristiger Einnahme von Steroiden und bei chronisch-aktiven CED-Patienten kann es zur Osteopenie oder Osteoporose kommen. Zur Vorbeugung sollte eine Knochendichtemessung erfolgen. Ebenfalls sollte ein Vitamin-D-Spiegel erhoben und bei erniedrigtem Vitamin-D sollte eine Substitutionstherapie eingeleitet werden (Dignass et al. 2011; Preiss et al. 2014). Treten im Rahmen von CED Hautmanifestationen auf, sollten differentialdiagnostisch extraintestinale Manifestation und Medikamentennebenwirkung abgeklärt werden. Dies sollte primär klinisch erfolgen, bei diagnostischer Unsicherheit sollte eine dermatologische Vorstellung eingeleitet werden (Dignass et al. 2011; Preiss et al. 2014).

1.8 Fragestellung und Arbeitsplan

Die Schwierigkeit der Diagnosestellung bei CED und die Bedeutung laborchemischer Parameter als noninvasive Methode, die Krankheitsaktivität ressourcenschonend und einfach im gastroenterologischen Alltag zu erheben, folgt aus der obigen Beschreibung des heutigen Wissensstands über CED. Aufgrund konträrer Ergebnisse bei in der Literatur publizierten Studien soll der Zusammenhang von Laborparametern mit der klinischen Krankheitsaktivität bei CED und deren Diagnosegüte für die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Bestimmung geprüft werden. Ein Schwerpunkt soll auf die Betrachtung des PCT gelegt werden, dessen Rolle in der Diagnostik der CED sehr umstritten ist. Um die klinische Krankheitsaktivität besser einschätzen zu können, soll in dieser Studie die Kombination mehrerer Variablen untersucht werden, um weitere einflussreiche Parameter zu identifizieren und die Validität der Aktivitätseinschätzung zu verbessern. Im Besonderen soll in dieser Studie auch die Nützlichkeit der Laborparameter als prognostische Biomarker für eine klinische Krankheitsaktivität bei CED analysiert werden, sowie ob eine Kombination der Laborparameter die Prognosegüte verbessert.

In der publizierten wissenschaftlichen Literatur finden sich nur wenige Studien zur prognostischen Güte von Laborparametern, welche zu kontroversen Ergebnissen geführt haben. Ziel ist es, ein diagnostisches Modell aus möglichst einflussreichen Variablen für die klinische Krankheitsaktivität bei Patienten mit CED für den Zeitpunkt t_0 (Zeitpunkt der Laborparameterbestimmung) und prognostische Modelle aus den Laborparametern PCT t_0 , CRP t_0 , Thrombozyten t_0 , Leukozyten t_0 und Hämoglobin t_0 für die Krankheitsaktivität für die Zeitpunkte t_1 (nach 6 Monaten), t_2 (nach 12 Monaten) und t_3 (nach 24 Monate) zu entwickeln.

Hierfür sollen im Rahmen dieser Arbeit Unterschiede in der Tendenz der laborchemischen Parameter PCT, CRP, Thrombozyten, Leukozyten und Hämoglobin zwischen den Gruppen Remission und Aktivität untersucht werden. Weiterhin soll deren Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität bei Patienten mit MC und CU zum Zeitpunkt der Bestimmung analysiert werden, um die Güte der Laborparameter als diagnostische Biomarker für eine klinisch aktive CED zum Zeitpunkt der Bestimmung zu erfassen.

Zusätzlich zu diesen laborchemischen Parametern werden folgende Variablen in die Zusammenhangsanalyse zum Zeitpunkt der Bestimmung aufgenommen, um den Einfluss weiterer unabhängiger Variablen auf die Krankheitsaktivität bei CED-Patienten zu analysieren:

- Alter bei Erfassung t_0
- Alter bei Erstdiagnose
- Krankheitsdauer zum Zeitpunkt t_0
- Geschlecht, Rauchen
- OP t_0
- Kortison t_0
- Thiopurine t_0
- Biologika t_0
- Immunsuppressiva t_0
- 5-ASA t_0
- Methotrexat t_0
- Antibiotika t_0

Die genannten Variablen haben sich bei in der wissenschaftlichen Literatur publizierten Studien als einflussreich auf die Entwicklung und Aktivität der CED gezeigt und stellen somit wichtige Variablen dar, die im Rahmen dieser Studie untersucht werden sollen.

Um ein Diagnosemodell für die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t_0 zu erstellen, sollen Variablen, die sich in der Zusammenhangsanalyse als unterschiedlich in Bezug auf CED in Remission und aktive CED herausstellen, in die Modell-Entwicklung miteinbezogen werden. Die einflussreichsten Variablen sollen dann ein brauchbares Diagnosemodell für den gastroenterologischen Alltag zur Diagnose klinischer Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t_0 ergeben.

Weiterhin soll die Prognosegüte der fünf Laborparameter für eine klinisch aktive Krankheit untersucht werden. Ziel ist es, durch die Messung der Laborparameter zum Zeitpunkt t_0 (Zeitpunkt der Bestim-

mung) die klinische Krankheitsaktivität zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 prognostizieren zu können. Hierfür soll eine Zusammenhangsanalyse der zum Zeitpunkt t0 erhobenen Laborparameter mit der Krankheitsaktivität der CED jeweils zum Zeitpunkt t1, t2 und t3 durchgeführt werden. Laborparameter, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt als unterschiedlich bei CED in Remission und aktiver CED herausstellen, werden in die Entwicklung des Modells miteinbezogen. Die einflussreichsten Variablen sollen ein brauchbares Prognosemodell für die klinisch aktive CED zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 für den gastroenterologischen Alltag ergeben.

Außerdem sollen Unterschiede im Rauchverhalten von Patienten mit MC bzw. CU zwischen Remission und Aktivität untersucht werden, da die Rolle des Zigarettenrauchens in der Pathogenese der CED stark diskutiert ist.

Alle Analysen werden getrennt für MC und CU durchgeführt. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität werden klinische Aktivitäts-Scores verwendet. Für MC soll der HBI Remission und Aktivität definieren. Für CU wird der pMayo-Score verwendet, um Remission und Aktivität einzuteilen.

Die Ergebnisse der Analysen dieser Studie sollen in den Kontext gegenwärtiger kontroverser Ergebnisse von in der wissenschaftlichen Literatur publizierten Studien eingeordnet und die Güte der Modellparameter bewertet werden.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden die zur Entwicklung von Modellen zur Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität bei Patienten mit CED ausgewerteten Daten aus Krankenakten im Archiv der UMG und aus dem digitalen Klinikinformationssystem IXSERV erhoben. Die zur Erhebung der Daten notwendige Zustimmung der Ethikkommission liegt vor (Antragsnummer 2/8/17). Die Daten der Patienten wurden anonymisiert erhoben und analysiert. Somit ist die Zustimmung der Ethikkommission ausreichend, um das ausgewählte Patientenkollektiv in die Studie miteinzubeziehen, es bedarf keiner expliziten Genehmigung der Patienten. Da es sich um eine rein retrospektive Studie handelt, wurden die verwendeten Parameter ausschließlich im klinischen Kontext bei Kontroll- und Notfalluntersuchungen bestimmt. Es wurden keine Untersuchungen explizit für diese Studie veranlasst. Die Patientendaten wurden im Zeitraum 2009 bis 2017 erhoben. Der Großteil der Patientendaten entstammt dem Zeitraum 2014 bis 2017.

Folgende Parameter der Patienten wurden, sofern vorhanden, erhoben:

- Alter bei Erfassung t0
- Alter bei Erstdiagnose
- Krankheitsdauer zum Zeitpunkt t0
- Geschlecht
- Rauchen

- OP t0
- PCT t0
- CRP t0
- Thrombozyten t0
- Leukozyten t0
- Hämoglobin t0
- Kortison t0
- Thiopurine t0
- Biologika t0
- Immunsuppressiva t0
- 5-ASA t0
- Methotrexat t0
- Antibiotika t0
- Stuhlkultur t0

Weiterhin wurden die klinischen Scores HBI bzw. pMayo-Score zur Bestimmung der Krankheitsaktivität zu den Zeitpunkten t0, t1, t2 und t3 bestimmt. Die Daten wurden Laborbefunden, mikrobiologischen Befunden, Arztbriefen und Anamnesebögen der Krankenakten und aus dem IXSERV entnommen. Die Labormessungen und mikrobiologischen Befunde wurden nach routinierten und etablierten Verfahren im Labor und in der Mikrobiologie der UMG erhoben. Folgende Referenzwerte wurden dabei berücksichtigt: Procalcitonin Normbereich $< 0,1 \mu\text{g/l}$, CRP Normbereich $< 5,0 \mu\text{g/l}$, Thrombozyten Normbereich $150 - 350 \times 10^3/\mu\text{l}$, Leukozyten Normbereich $4,0 - 11,0 \times 10^3/\mu\text{l}$, Hämoglobin Normbereich $13,5 - 17,5 \text{ g/dl}$. Die erhobenen Patientendaten aus den Krankenakten und aus dem IXSERV wurden in einer Datentabelle in Microsoft Excel 2011® anonymisiert mit einer Zuordnung über eine Codierung, Alter und Geschlecht gesammelt. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS® statistical software Version 24 für Windows und Version 25 für MAC OS X durchgeführt.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über den Studienverlauf.



Abbildung 1: Übersicht Studienverlauf

Erste vollständige Erhebung der Laborparameter = Erhebung von PCT t0, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0, Hämoglobin t0

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss von mit MC oder CU diagnostizierten Patienten aus dem SAP-System der UMG in das Studienkollektiv war zunächst die Behandlung in der Klinik für Innere Medizin der UMG. Weiterhin war eine vollständige Erhebung der Laborparameter PCT, CRP, Thrombozyten, Leukozyten und Hämoglobin zu einem ersten Zeitpunkt Voraussetzung. Dieser Punkt wurde dann im Folgenden als Ausgangspunkt t_0 definiert. Zum Zeitpunkt t_0 muss neben den Laborparametern auch der Status der klinischen Krankheitsaktivität über den jeweiligen Aktivitäts-Score zu erheben gewesen sein. Waren nicht alle o.g. Laborparameter zusammen, mindestens einmal, gleichzeitig mit dem klinischen Aktivitätsscore zu erheben, führte dies zum Ausschluss der Patienten aus dem Studienkollektiv.

Um neben einem Modell für die Einschätzung der Krankheitsaktivität für den Zeitpunkt t_0 auch Prognosemodelle entwickeln zu können, ergab sich die weitere Voraussetzung, dass mindestens eine weitere Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten, 12 Monaten oder 24 Monaten stattgefunden haben muss, bei welcher mindestens die klinische Krankheitsaktivität über den jeweiligen Aktivitäts-Score gemessen werden konnte. Konnten nur die Laborparameter und die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t_0 erhoben werden, wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Einschlusskriterium war ebenfalls, dass zum Zeitpunkt t_0 entweder kein Verdacht auf eine gastrointestinale Infektion bestand und dementsprechend keine Stuhlkultur zum Ausschluss einer solchen angelegt wurde oder dass aufgrund eines Verdachtes auf eine gastrointestinale Infektion eine Stuhlkultur angelegt wurde, diese aber negativ war und somit eine gastrointestinale Infektion weitestgehend ausgeschlossen werden konnte. Diese Differenzierung ist von besonderer Bedeutung, da die o.g. Laborparameter eine potenzielle Rolle in der Unterscheidung gastrointestinaler Infektionen von klinischer Krankheitsaktivität der CED einnehmen. Konnte eine positive Stuhlkultur erhoben werden, die den Verdacht auf eine gastrointestinale Infektion lenkte, führte dies zum Ausschluss der Patienten aus dem Studienkollektiv.

Grundvoraussetzung für die Erhebung der Aktivitäts-Scores war in jedem Fall, dass eine ausreichende Dokumentation des klinischen Zustands des Patienten in Form von Arztbriefen und Anamnesebögen vorhanden war, sodass die Erhebung aller Faktoren der Scores möglich war. Fehlten Informationen zur vollständigen Bestimmung der Aktivitäts-Scores, wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Das Vorhandensein weiterer zu erhebender Parameter wie Rauchen, OP t_0 und Medikation stellte keine Voraussetzung für den Studieneinschluss dar. Diese Daten wurden aber erhoben, sofern sie vorhanden waren.

2.3 Selektion des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 154 Patienten mit CED zusammen, die in der Klinik für Innere Medizin der UMG vorstellig waren und für welche o.g. Parameter bestimmt werden konnten. Ein Gesamtkollektiv von 1330 Patienten, welche die Diagnose CED aufweisen, stand aus dem SAP-System

der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie der UMG zur Verfügung. Von den 1330 Patienten mit CED konnte nur bei 237 Patienten eine vollständige Laborkontrolle (einschließlich PCT, CRP, Thrombozyten, Leukozyten und Hämoglobin) zum Zeitpunkt t0 erhoben werden, wobei diese außerdem zu mindestens einer Verlaufskontrolle nach 6, 12 oder 24 Monaten erschienen sein mussten. 1039 Patienten wurden somit aus dem Studienkollektiv wegen unvollständiger Laborkontrolle oder fehlender Verlaufskontrolle ausgeschlossen. Vornehmlich fehlte unter den Laborparametern die Bestimmung des Procalcitonins. Es blieben wiederum nur 159 Patienten übrig, bei denen neben erläuterter vollständiger Laborkontrolle und mindestens einer Verlaufskontrolle nach 6, 12 oder 24 Monaten außerdem eine ausreichende Dokumentation in Form von Arztbriefen und Anamnesebögen vorhanden war, sodass die Erhebung des jeweiligen Aktivitäts-Scores möglich war. 78 weitere Patienten wurden aufgrund mangelnder Dokumentation aus der Studie ausgeschlossen. Letztendlich ergab sich das endgültige Patientenkollektiv der Studie aus 154 Patienten, die zusätzlich zur vollständigen Laborkontrolle, mindestens einer Verlaufskontrolle und ausreichender Dokumentation entweder keine oder eine negative Stuhlkultur vorweisen konnten. Fünf weitere Patienten mit positiver Stuhlkultur und Verdacht auf eine gastrointestinale Infektion mussten aus dem Patientenkollektiv der Studie ausgeschlossen werden. Das endgültige Studienkollektiv aus 154 Patienten mit CED setzt sich zusammen aus 102 Patienten mit MC und 52 Patienten mit CU. Von den 102 Patienten mit MC befanden sich zum Zeitpunkt t0 55 Patienten in Remission, 47 Patienten wiesen zum Zeitpunkt t0 aktiven MC vor. Bei CU konnte zum Zeitpunkt t0 bei 9 Patienten eine Remission, bei 43 Patienten eine klinisch aktive Krankheit festgestellt werden. Abbildung 2 gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv.

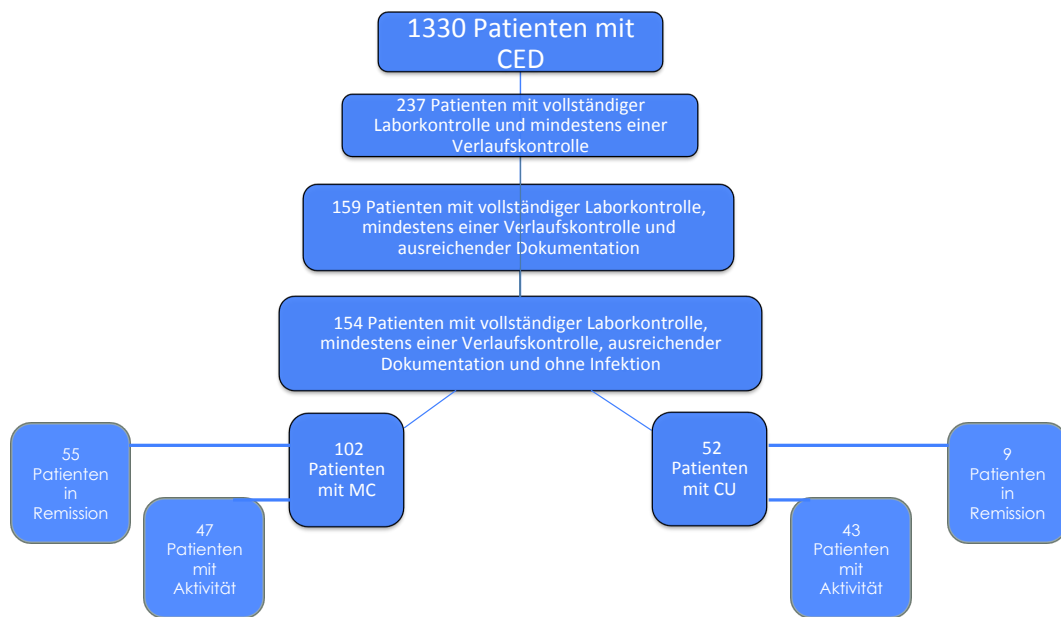


Abbildung 2: Übersicht über das Patientenkollektiv

- 1330 Patienten mit CED aus dem SAP-System der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie der UMG Göttingen
- vollständige Laborkontrolle - PCT t0, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0, Hämoglobin t0
- eine Verlaufskontrolle - Kontrolle nach 6 Monaten / 12 Monaten / 24 Monaten
- ausreichende Dokumentation - Krankheit ist diagnostiziert; Arztbriefe und Anamnesebögen sind vorhanden, sodass pMayo-Score bzw. HBI erstellt werden können
- ohne Infektion - Patienten ohne oder mit negativer Stuhlkultur
- Remission MC - HBI 0-4
- Remission CU - pMayo 0-1
- Aktivität MC - HBI ≥ 5
- Aktivität CU - pMayo > 1

2.4 Statistische Methoden

2.4.1 Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurde eine deskriptive Analyse der Basis-Charakteristiken, demographischer und klinischer Parameter vorgenommen. Metrische Variablen wurden zu diesem Zweck mittels Histogrammen auf eine vorliegende Normalverteilung geprüft. Zur Angabe der deskriptiven Kenngrößen wurden bei normalverteilten metrischen Variablen Mittelwert und Standardabweichung herangezogen. Für nicht-normalverteilte metrische Variablen, ebenso wie für ordinale Variablen mit > 5 Kategorien wurde zur deskriptiven Darstellung der Median zusammen mit Minimum und Maximum sowie 25%- und 75%-Quartile verwendet. Ordinale Variablen mit < 5 Kategorien, ebenso wie nominale oder dichotome Variablen wurden deskriptiv durch absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Die Angabe von Prozentzahlen wurde auf die Anzahl vorhandener Angaben von der Gesamtfallzahl ($n=154$) bezogen. Zur grafischen Darstellung der Verteilung dichotomer Variablen wur-

den Balkendiagramme verwendet, zur Darstellung der Verteilung metrischer Variablen Box-Whisker-Plots. Die „Box“ der Box-Whisker-Plots umfassen das 25%- und 75%-Quartil sowie den Median. Die Whiskers stellen Minimum und Maximum dar. Im nächsten Schritt erfolgte eine Dichotomisierung der klinischen Aktivitäts-Scores. Ein HBI von 0-4 definiert in dieser Studie einen MC in Remission, ein HBI von ≥ 5 definiert einen klinisch aktiven MC. Bei CU repräsentiert ein pMayo-Score von 0-1 eine CU in Remission, ein pMayo-Score > 1 eine klinisch aktive CU (Tabelle 1). Alle folgenden Analysen wurden getrennt für MC und CU durchgeführt.

Tabelle 1: Übersicht Aktivitäts-Scores HBI und pMayo-Score

Klinischer Aktivitäts-Score	Remission	Aktivität
HBI	0-4	≥ 5
pMayo	0-1	> 1

2.4.2 Analyse von Unterschieden

Zur Klärung der primären Fragestellung, ob die Laborparameter PCT t0, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 sich zwischen Remission und Aktivität unterscheiden und ob weitere unabhängige Variablen Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen, wurde zum Vergleich der nicht-normalverteilten metrischen Variablen zwischen den Gruppen der Mann-Whitney-U-Test und für nominale und binäre Variablen bei Zellohäufigkeiten > 5 der Chi-Quadrat-Test angewendet. Bei nominalen und binären Variablen mit Zellohäufigkeiten < 5 wurde der Exakte Test nach Fisher verwendet. Auch zur Analyse des Rauch-Verhaltens bei MC und CU wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, um Unterschiede zwischen Remission und Aktivität jeweils bei MC bzw. CU zum Zeitpunkt t0 zu untersuchen. Der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben testet, ob die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben verschieden sind, in diesem Falle ob die o.g. Variablen sich bei Patienten in Remission und Aktivität unterscheiden.

Der Mann-Whitney-U-Test wird verwendet, wenn die Voraussetzungen wie in dieser Studie für einen t-Test für unabhängige Stichproben nicht erfüllt sind, wenn beispielsweise die Variablen wie in dieser Studie nicht-normalverteilt sind (Universität Zürich - Methodenberatung 2016). Der Chi-Quadrat-Verteilungstest ist ein nicht-parametrisches statistisches Verfahren für Studienpopulationen mit $n > 20$ und Chi-Quadrat-verteilter Teststatistik, der beobachtete Häufigkeiten mit erwarteten Häufigkeiten vergleicht. Dabei wird getestet, ob die beobachtete Verteilung der Ausprägungen einer Variablen mit einer theoretischen Verteilung übereinstimmt. So wird in dieser Studie durch den Chi-Quadrat-Test überprüft, ob es zwischen den beiden Gruppen Remission und Aktivität Unterschiede in der Verteilung des Geschlechts gibt (Hochschule Luzern - Empirical Methods 2017). Zur Analyse von Unterschieden bezüglich der Häufigkeiten zweier kategorialer Variablen, in dieser Studie beispielweise Unterschiede im Rauchverhalten zwischen Remission und Aktivität, wird bei kleinen Stichproben mit $n < 20$ der Exakte Test nach Fisher anstelle des Chi-Quadrat-Tests verwendet (PH Ludwigsburg -

Statistische Auswertungen mit SPSS 2011). Der Mann-Whitney-U-Test wurde ebenfalls zur Analyse von Unterschieden der Laborparameter t0 zwischen Remission und Aktivität zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 angewendet.

2.4.3 ROC-Analysen

Die Analyse von ROC-Kurven wird zunehmend dafür genutzt, die Fähigkeit diagnostischer Tests zu beurteilen, zwischen zwei Krankheitszuständen zu unterscheiden (Medilearn 1996 - 2018). Im Falle dieser Studie wurden ROC-Analysen durchgeführt, um mittels *area under the curve* (AUC) und den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen sowie mittels nach dem Youden-Index (zur Maximierung von Sensitivität und Spezifität) berechneten *Cutpoints*, Sensitivitäten, Spezifitäten, positiv prädiktiven Werten (PPW) und negativ prädiktiven Werten (NPW) und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen für die Laborparameter deren Fähigkeit, zwischen Remission und Aktivität zu differenzieren, zu erfassen. Der Youden-Index berechnet sich aus Sensitivität + Spezifität – 1 und ist ein Maß zur Beurteilung der diagnostischen Güte eines Tests. Bei einer ROC-Analyse kann der optimale *Cutpoint* für den getesteten Parameter über den maximalen Youden-Index berechnet werden (Medistat - Medizinische Statistik 2018b). Die Anwendung des Youden-Index an dieser Stelle ist sinnvoll, da Biomarker für die Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität bei CED möglichst maximale Sensitivitäten und Spezifitäten haben sollten.

Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW sind Kriterien, die ebenfalls die Güte eines diagnostischen Tests wiedergeben. Die Sensitivität gibt die Wahrscheinlichkeit, mit der eine aktive Krankheit als aktiv diagnostiziert wird, an. Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Remission als Remission diagnostiziert wird, an. Der PPW repräsentiert die Wahrscheinlichkeit, mit der bei Diagnose einer aktiven Krankheit tatsächlich eine aktive Krankheit vorliegt, der NPW die Wahrscheinlichkeit, dass bei Diagnose einer Remission tatsächlich eine Remission vorliegt (Medistat - Medizinische Statistik 2018a).

2.4.4 Zusammenhangsanalyse und Entwicklung eines diagnostischen Modells für die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t0

Für die Entwicklung eines Diagnosemodells zum Zeitpunkt t0 wurden alle Variablen, die im Mann-Whitney-U-Test, im Chi-Quadrat-Test oder im Exakten Test nach Fisher bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,2$ zwischen den Gruppen Remission und Aktivität tendenziell unterschiedlich waren, in ein logistisches Regressionsmodell aufgenommen und dessen Einfluss auf die Krankheitsaktivität t0 gemeinsam in einer Regressionsanalyse untersucht. Die binär logistische Regressionsanalyse wird angewendet, wenn geprüft werden soll, ob ein Zusammenhang zwischen einer abhängigen binären Variable und einer oder mehreren unabhängigen Variablen besteht (Universität Zürich - Methodenberatung 2017). Um ein finales Modell mit möglichst wenigen Variablen zur einfachen Erhebung im klinischen Alltag zu erhalten, wurde eine anschließende Rückwärtsselektion durchgeführt. Als Signifikanzniveau

wurde $p < 0,1$ festgelegt. Zur Ergebnisdarstellung wurden die Odds Ratios und der zugehörige p -Wert der Einflussvariablen herangezogen.

Das Signifikanzniveau wurde für den Mann-Whitney-U-Test auf $p < 0,2$ festgelegt, um zunächst einmal grundsätzliche, hypothesen-generierende Unterschiede in den zentralen Tendenzen der Parameter nachzuweisen. Da die Stichproben mit 52 und 102 Patienten relativ klein sind und nicht alle klinischen Parameter bei allen Patienten bestimmt wurden, wurde das Signifikanzniveau zum primären Nachweis von Unterschieden in den Tendenzen auf $p < 0,2$ festgelegt, um keine grundsätzlichen Unterschiede zu übersehen (Novustat - Statistik-Glossar 2017; Weiß 2007). Für die logistische Regressionsanalyse wurde dann als Signifikanzniveau $p < 0,1$ definiert, um spezifisch nach tatsächlichen Einflussgrößen zu suchen. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ schien aufgrund der relativ kleinen Stichproben zu niedrig zu sein, um Einflussgrößen herauszuarbeiten. Der Einfluss der jeweiligen Parameter kann aber durch die zusätzlich bestimmten 95%-Konfidenzintervalle näher untersucht werden (Weiß 2007).

2.4.5 Zusammenhangsanalyse und Entwicklung prognostischer Modelle für t1, t2 und t3

Für die Entwicklung prognostischer Modelle aus den Laborparametern PCT t0, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 für die Krankheitsaktivität zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 wurde ebenfalls jeweils eine multiple logistische Regressionsanalyse aller Laborparameter, die im Mann-Whitney-U-Test zwischen den Gruppen Remission und Aktivität jeweils zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,2$ tendenziell unterschiedlich waren, durchgeführt. Erneut wurde eine Rückwärtsselektion durchgeführt, um ein finales Modell zu erhalten und zur Darstellung der Ergebnisse erneut die Odds Ratios mit oberem und unterem 95%-Konfidenzintervall und zugehörigem p -Wert der Einflussvariablen herangezogen.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisdarstellung erfolgt in der Reihenfolge der Erhebung. Im Allgemeinen werden die Ergebnisse der Studie aufgrund der begrenzten Fallzahlen als Hypothesen-generierende Verdachtsmomente betrachtet. Daher wird nur von tendenziellen Ergebnissen gesprochen.

3.1 Testung auf Normalverteilung

Die zur Überprüfung der Normalverteilung der o.g. Variablen angewendeten Histogramme, einschließlich Normalverteilungskurven, ergaben für keine der analysierten Variablen eine Normalverteilung.

3.2 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

Die nachfolgende Beschreibung der Studienpopulation bezieht sich auf die Gesamtpopulation zum Zeitpunkt t0. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Basic Characteristics der gesamten Studienpopula-

tion zum Zeitpunkt t0. Die für die Studie besonders relevanten Parameter werden ausführlich besprochen. Die Verteilung aller weiteren demographischen und klinischen Parameter können Tabelle 2 entnommen werden. Die grafische Darstellung der Parameter erfolgt im Vergleich zwischen MC und CU. Alle Prozentangaben sind auf die Anzahl vorhandener Angaben von der Gesamtpopulation bezogen.

Tabelle 2: Übersicht Basic Characteristics gesamte Studienpopulation t0

	Median	Minimum	Maximum	25%-Quartil	75%-Quartil	IQR
Alter bei Erfassung (Jahre)	43	17	84	28	52	24
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	28	10	70	21	41	20
Krankheitsdauer (Jahre)	7	0	40	2	17	15
Procalcitonin ($\mu\text{g/l}$)	0,1	0,06	8	0,1	0,1	0
C-reaktives Protein (mg/l)	7,1	0,2	319,5	1,9	35,575	33,675
Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$)	295,5	142	880	243,75	391	147,25
Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$)	8,695	2,83	21,8	6,715	10,95	4,235
Hämoglobin (g/dl)	13,35	7,2	16,7	11,75	14,6	2,85
Harvey-Bradshaw-Index	4	0	33	1	7,25	6,25
partieller Mayo-Score	4	0	9	2	6,75	4,75
		absolute Häufigkeit (Anzahl)	relative Häufigkeit (%)			
Diagnose	MC	102	66,2			
	CU	52	33,8			
Geschlecht	weiblich	81	52,6			
	männlich	73	47,4			
Rauchen	ja	65	58			
	nein	47	42			
OP	ja	22	14,9			
	nein	126	85,1			
Kortison	ja	66	46,2			
	nein	77	53,8			
Thiopurine	ja	45	31,5			
	nein	98	68,5			
Biologika	ja	55	38,5			
	nein	88	61,5			
Immunsuppressiva	ja	3	2,1			
	nein	140	97,9			
5-Aminosalizylate	ja	58	42,3			
	nein	79	57,7			
Methotrexat	ja	2	1,4			
	nein	139	98,6			
Antibiotika	ja	25	17,7			
	nein	116	82,3			

IQR = Inter-Quartils-Ränge

alle Prozentangaben auf Anzahl vorhandener Angaben von Gesamtfallzahl bezogen

3.2.1 Demographische Parameter

Das gesamte Patientenkollektiv der Studie, das 154 Patienten mit CED umfasst, setzt sich zusammen aus 102 (66,2%) Patienten mit MC und 52 (33,8%) Patienten mit CU (Tabelle 2). Die Geschlechtsverteilung in der gesamten Studienpopulation weist mit 73 (47,4%) männlichen und 81 (52,6%) weiblichen Probanden eine leichte Tendenz zum weiblichen Geschlecht auf (Abbildung 3). Das mediane Alter bei Erstdiagnose hingegen liegt bei einem Alter von 28 (21 - 41) Jahren (Tabelle 2).

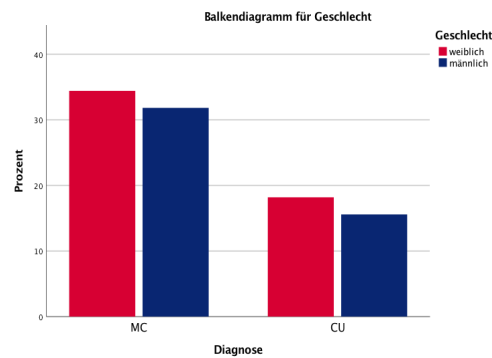


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung gesamte Studienpopulation

3.2.2 Klinische Aktivitäts-Scores

Der HBI liegt bei MC-Patienten bei einem Median von 4 (1 - 7,25) Punkten (Tabelle 2). Der Großteil der MC-Patienten befindet sich somit in einer Remissions-Phase der Krankheit. Der mediane pMayo-Score liegt ebenfalls bei 4 (2 - 6,75) Punkten (Tabelle 2). Allerdings reflektiert ein pMayo-Score von 4 Punkten, dass der Großteil der CU-Patienten sich in einer Aktivitäts-Phase der Krankheit befindet.

3.2.3 Klinische Parameter

Unter den gesamten 154 Patienten des Studienkollektivs finden sich 47 (42%) Nicht-Raucher und 65 (58%) Raucher (Tabelle 2). Die Verteilung weiterer klinischer Parameter wie OP t0, Kortison t0, Thiopurine t0, Biologika t0, Immunsuppressiva t0, 5-ASA t0, Methotrexat t0 und Antibiotika t0 in der gesamten Studienpopulation zum Zeitpunkt t0 kann Tabelle 2 entnommen werden.

3.2.4 Laborchemische Parameter

Der Median des Procalcitonins zeigte sich in der CED-Studienpopulation zum Zeitpunkt t0 bei 0,1 (0,1-0,1) µg/l (Abbildung 4). Der Median des CRP lag bei 7,1 (1,9 – 35,575) mg/l (Abbildung 5). Der mediane Wert der Thrombozyten lag in der Studienpopulation zum Zeitpunkt t0 bei 295,5 (243,75 – 391) x 10³/µl (Abbildung 6). Die Leukozyten lagen im Median bei 8,695 (6,715 – 10,95) x 10³/µl (Abbildung 7). Hämoglobin wies einen Median von 13,35 (11,75 – 14,6) g/dl auf (Abbildung 8).

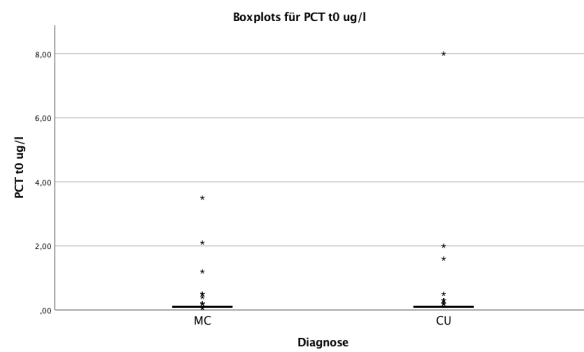


Abbildung 4: Verteilung PCT t0 gesamte Studienpopulation

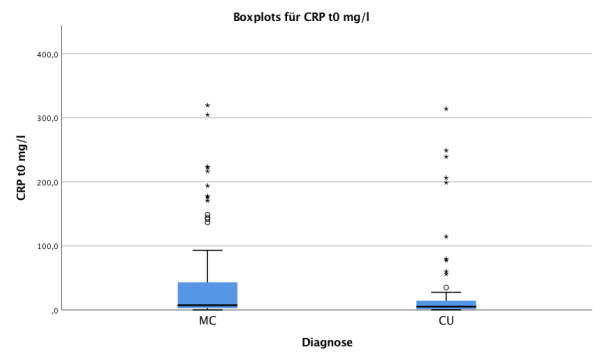


Abbildung 5: Verteilung CRP t0 gesamte Studienpopulation

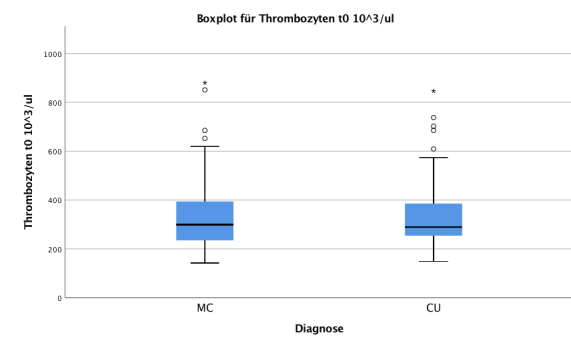


Abbildung 6: Verteilung Thrombozyten t0 gesamte Studienpopulation

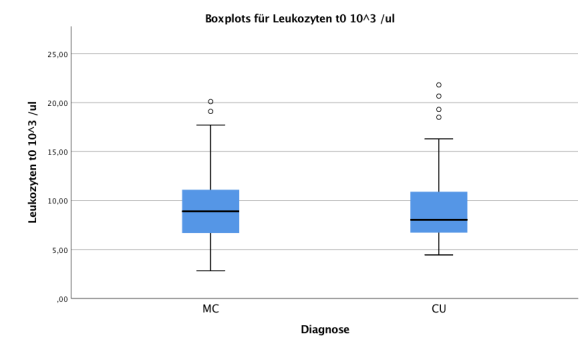


Abbildung 7: Verteilung Leukozyten t0 gesamte Studienpopulation

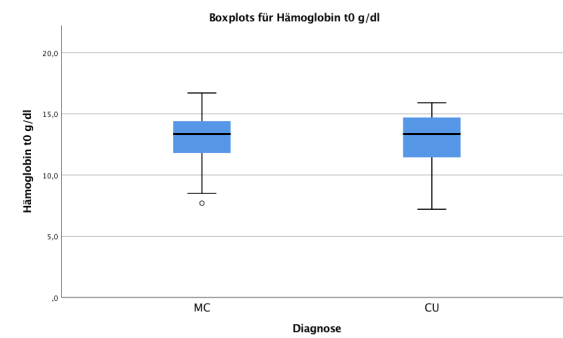


Abbildung 8: Verteilung Hämoglobin t0 gesamte Studienpopulation

3.3 Deskriptive Statistik des Patientensubkollektivs MC

Es folgt eine deskriptive Darstellung demographischer, klinischer und laborchemischer Parameter für die Subgruppe MC des Studienkollektivs. Nur die für die Ergebnispräsentation dieser Studie besonders relevanten Parameter werden ausführlich besprochen und grafisch dargestellt. Die Verteilungen aller weiteren demographischen und klinischen Parameter können Tabelle 3 entnommen werden, welche eine Übersicht über die Basic Characteristics der Subpopulation MC zum Zeitpunkt t0 gibt. Die grafische Darstellung der Parameter erfolgt im Vergleich zwischen Remission und Aktivität.

Tabelle 3: Übersicht Basic Characteristics Subpopulation MC t0

	Median	Minimum	Maximum	25%-Quartil	75%-Quartil	IQR
Alter bei Erfassung (Jahre)	42,5	17	84	27	50	23
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	26	10	70	21	39	18
Krankheitsdauer (Jahre)	7	0	39	1	16,5	15,5
Procalcitonin (µg/l)	0,1	0,06	3,5	0,1	0,1	0
C-reaktives Protein (mg/l)	7,5	0,2	319,5	2,775	45,125	42,35
Thrombozyten (10 ³ /µl)	299	142	880	235	394,75	159,75
Leukozyten (10 ³ /µl)	8,905	2,83	20,1	6,6775	11,125	4,4475
Hämoglobin (g/dl)	13,35	7,7	16,7	11,8	14,45	2,65
Harvey-Bradshaw-Index	4	0	33	1	7,25	6,25

		absolute Häufigkeit (Anzahl)	relative Häufigkeit (%)
Krankheitsaktivität	Remission	55	53,9
	Aktivität	47	46,1
Geschlecht	weiblich	53	52
	männlich	49	48
Rauchen	ja	53	68,8
	nein	24	31,2
OP	ja	19	19,6
	nein	78	80,4
Kortison	ja	43	45,7
	nein	51	54,3
Thiopurine	ja	28	29,8
	nein	66	70,2
Biologika	ja	39	41,5
	nein	55	58,5
Immunsuppressiva	ja	0	0
	nein	94	100
5-Aminosalizylate	ja	30	33,7
	nein	59	66,3
Methotrexat	ja	2	2,2
	nein	91	97,8
Antibiotika	ja	19	20,4
	nein	74	79,6

IQR = Inter-Quartils-Ränge

alle Prozentangaben auf Anzahl vorhandener Angaben von Gesamtfallzahl bezogen

3.3.1 Demographische Parameter

Das MC-Patientenkollektiv aus 102 Patienten umfasst 55 (53,9%) Patienten in klinischer Remission und 47 (46,1%) Patienten mit klinischer Aktivität (Tabelle 3). Die Geschlechtsverteilung weist mit 53 (52%) weiblichen Probanden auf eine etwas höhere Prävalenz bei Frauen hin, der Anteil männlichen Geschlechts umfasst 49 Probanden (48%) (Abbildung 9).

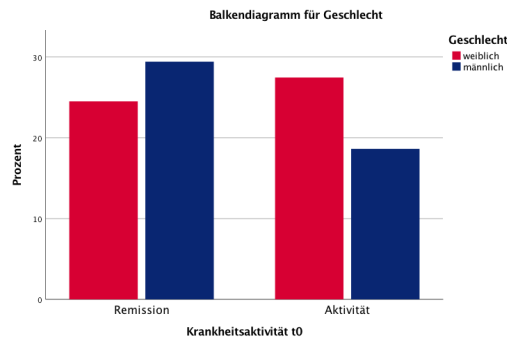


Abbildung 9: Geschlechtsverteilung Subgruppe MC

3.3.2 Klinische Aktivitäts-Scores

Mit einem medianen HBI von 4 (1 - 7,25) Punkten (Tabelle 3) befindet sich der Großteil der Patienten der Subpopulation MC in einer Remissions-Phase der Krankheit.

3.3.3 Klinische Parameter

Unter den 102 Patienten mit MC zeigt sich mit 53 (68,8%) Patienten der Großteil als Raucher, nur 24 (31,2%) Patienten sind zum Zeitpunkt t0 Nicht-Raucher (Tabelle 3). Die weitere Verteilung von Rauchern und Nicht-Rauchern unter den MC-Patienten in Remission und Aktivität zum Zeitpunkt t0 ist in Tabelle 4 und Abbildung 10 detailliert dargestellt. Die Verteilung weiterer klinischer Parameter wie OP t0, Kortison t0, Thiopurine t0, Biologika t0, Immunsuppressiva t0, 5-ASA t0, Methotrexat t0 und Antibiotika t0 in der gesamten Studienpopulation zum Zeitpunkt t0 ist in Tabelle 3 dargestellt. Alle Prozentangaben sind auf die Anzahl vorhandener Angaben von der Gesamtpopulation bezogen.

Tabelle 4: Verteilung Raucher und Nicht-Raucher Subgruppe MC

Rauchen	MC	CU
ja	18 (60%)	11 (37,9%)
nein	12 (40%)	18 (62,1%)

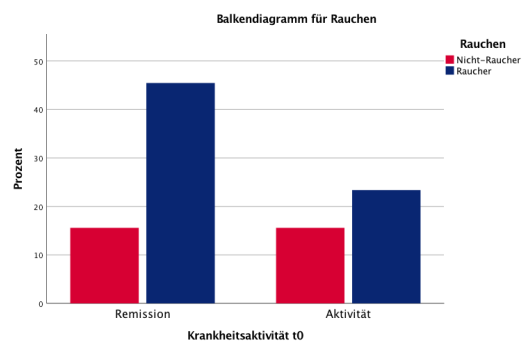


Abbildung 10: Verteilung Rauchen Subgruppe MC

3.3.4 Laborchemische Parameter

Procalcitonin lag in der Studienpopulation MC zum Zeitpunkt t0 bei einem Median von 0,1 (0,1 – 0,1) $\mu\text{g/l}$ (Abbildung 11). Der Median des CRP lag bei 7,5 (2,775 – 45,125) mg/l (Abbildung 12). Die Thrombozyten lagen zum Zeitpunkt t0 bei einem Median von 299 (235 – 394,75) $\times 10^3/\mu\text{l}$ (Abbildung 13), Leukozyten bei einem Median von 8,905 (6,6775 – 11,125) $\times 10^3/\mu\text{l}$ (Abbildung 14). Hämoglobin zeigte zum Zeitpunkt t0 einen Median von 13,35 (11,8 – 14,45) g/dl (Abbildung 15).

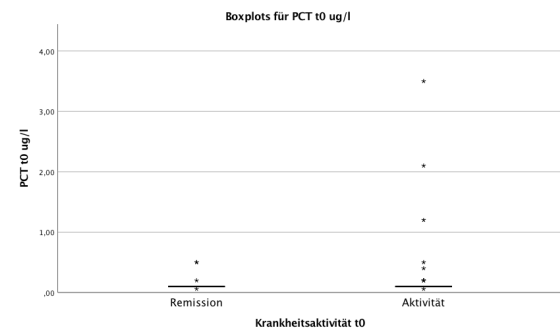


Abbildung 11: Verteilung PCT t0 Subgruppe MC

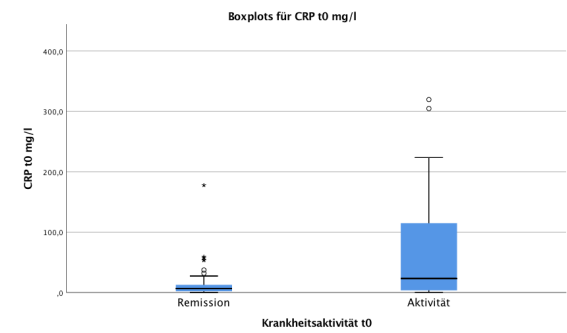


Abbildung 12: Verteilung CRP t0 Subgruppe MC

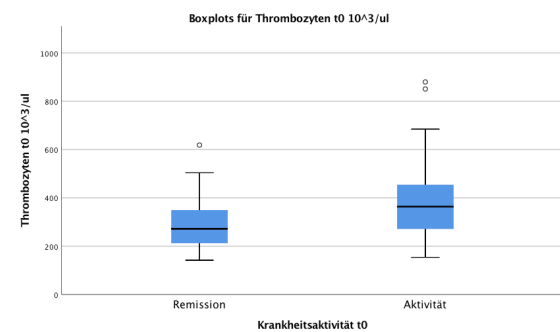


Abbildung 13: Verteilung Thrombozyten t0 Subgruppe MC

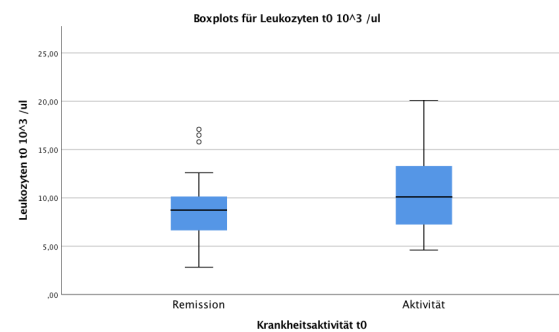
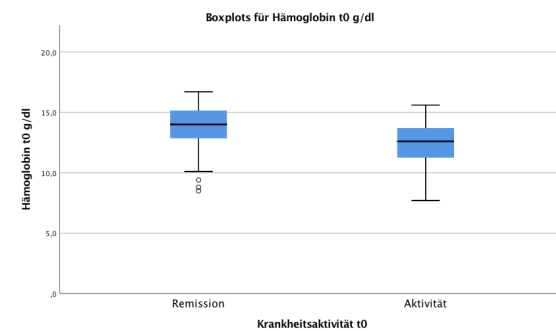


Abbildung 14: Verteilung Leukozyten t0 Subgruppe MC



3.4 Deskriptive Statistik des Patientensubkollektivs CU

Es folgt eine deskriptive Darstellung demographischer, klinischer und laborchemischer Parameter für die Subgruppe CU des Studienkollektivs. Nur die für die Ergebnispräsentation dieser Studie besonders relevanten Parameter werden ausführlich besprochen und grafisch dargestellt. Die Verteilungen aller weiteren demographischen und klinischen Parameter können Tabelle 5 entnommen werden, welche eine Übersicht über die Basic Characteristics der Subpopulation CU zum Zeitpunkt t0 gibt. Die grafische Darstellung der Parameter erfolgt im Vergleich zwischen Remission und Aktivität. Alle Prozentangaben sind auf die Anzahl vorhandener Angaben von der Gesamtpopulation bezogen.

Tabelle 5: Übersicht Basic Characteristics Subpopulation CU t0

	Median	Minimum	Maximum	25%-Quartil	75%-Quartil	IQR
Alter bei Erfassung (Jahre)	46	18	68	30,25	52	21,75
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	32	13	56	22	42,25	20,25
Krankheitsdauer (Jahre)	6	0	40	3	18	15
Procalcitonin (µg/l)	0,1	0,1	8	0,1	0,1	0
C-reaktives Protein (mg/l)	5,2	0,2	314	1,3	15,5	12,2
Thrombozyten (10 ³ /µl)	289	149	846	251,5	387,75	136,25
Leukozyten (10 ³ /µl)	8,035	4,45	21,8	6,7225	10,9	4,1775
Hämoglobin (g/dl)	13,35	7,2	15,9	11,375	14,75	3,375
partieller Mayo-Score	4	0	9	2	6,75	4,75

		absolute Häufigkeit (Anzahl)	relative Häufigkeit (%)
Krankheitsaktivität	Remission	9	17,3
	Aktivität	43	82,7
Geschlecht	weiblich	28	53,8
	männlich	24	46,2
Rauchen	ja	12	34,3
	nein	23	65,7
OP	ja	3	5,9
	nein	48	94,1
Kortison	ja	26	53,1
	nein	23	46,9
Thiopurine	ja	17	34,7
	nein	32	65,3
Biologika	ja	16	32,7
	nein	33	67,3
Immunsuppressiva	ja	3	6,1
	nein	46	93,9
5-Aminosalizylate	ja	28	58,3
	nein	20	41,7
Methotrexat	ja	0	0
	nein	48	100
Antibiotika	ja	6	12,5
	nein	42	87,5

IQR = Inter-Quartils-Ränge

alle Prozentangaben auf Anzahl vorhandener Angaben von Gesamtfallzahl bezogen

3.4.1 Demographische Parameter

Das CU-Patientenkollektiv aus 52 Patienten umfasst 9 (17,3%) Patienten in klinischer Remission und 43 (82,7%) Patienten mit klinischer Aktivität (Tabelle 5). Die Geschlechtsverteilung weist mit 28 (53,8%) weiblichen Patienten auf eine etwas höhere Prävalenz bei Frauen hin, der Anteil männlichen

Geschlechts umfasst 24 (46,2%) Patienten (Tabelle 5). Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 32 (22 – 42,25) Jahren (Abbildung 16).

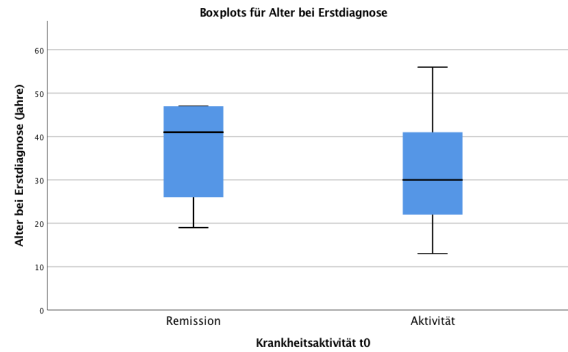


Abbildung 16: Verteilung Alter bei Erstdiagnose Subgruppe CU

3.4.2 Klinische Aktivitäts-Scores

Mit einem medianen pMayo-Score von 4 (2 - 6,75) Punkten (Tabelle 5), befindet sich der Großteil der Patienten der Subpopulation CU in einer Aktivitäts-Phase der Krankheit.

3.4.3 Klinische Parameter

Unter den 52 Patienten mit CU finden sich 12 (34,3%) Raucher und 23 (65,7%) Nicht-Raucher (Tabelle 5). Die weitere Verteilung von Rauchern und Nicht-Rauchern unter den CU-Patienten in Remission und Aktivität zum Zeitpunkt t0 ist in Tabelle 6 und Abbildung 17 detailliert dargestellt. Die Verteilungen weiterer klinischer Parameter wie OP t0, Kortison t0, Thiopurine t0 Biologika t0, Immunsuppressiva t0, 5-ASA t0, Methotrexat t0 und Antibiotika t0 in der gesamten Studienpopulation zum Zeitpunkt t0 sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 6: Verteilung Raucher und Nicht-Raucher Subgruppe CU

	Nicht-Raucher	Raucher
Remission	5 (83,3%)	1 (16,7%)
Aktivität	18 (62,1%)	11 (37,9%)

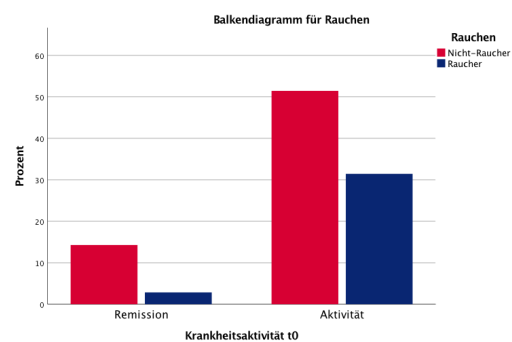


Abbildung 17: Verteilung Rauchen Subgruppe CU

3.4.4 Laborchemische Parameter

Procalcitonin zeigte in der Studienpopulation CU zum Zeitpunkt t0 einen Median von 0,1 (0,1 – 0,1) µg/l (Abbildung 18). Das CRP zeigte einen Median von 5,2 (1,3 – 15,5) mg/l (Abbildung 19). Die Thrombozyten lagen in der Studienpopulation zum Zeitpunkt t0 bei einem Median von 289 (251,5 – 387,75) x 10³/µl (Abbildung 20), Leukozyten bei einem Median von 8,035 (6,7225 – 10,9) x 10³/µl (Abbildung 21). Das Hämoglobin wies einen Median von 13,35 (11,375 – 14,75) g/dl auf (Abbildung 22).

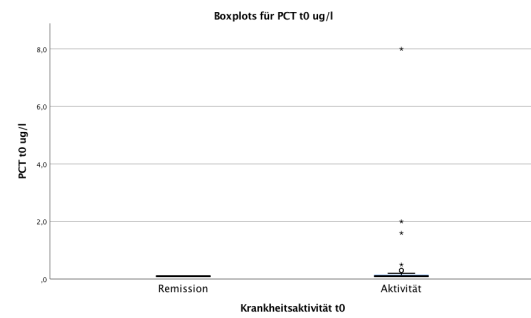


Abbildung 18: Verteilung PCT t0 Subgruppe CU

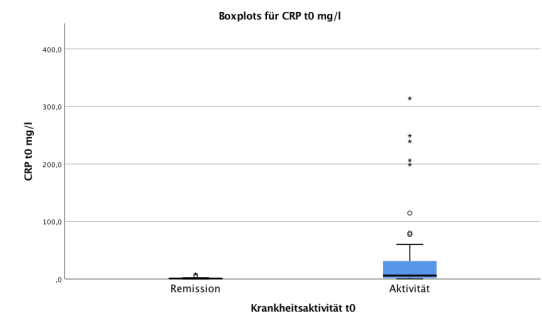


Abbildung 19: Verteilung CRP t0 Subgruppe CU

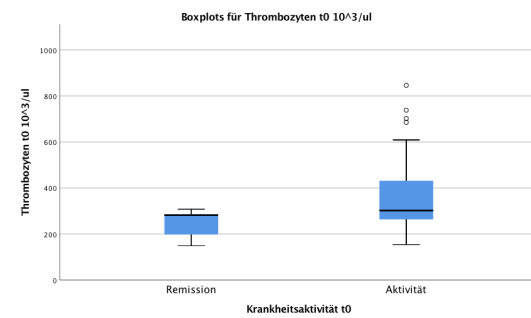


Abbildung 20: Verteilung Thrombozyten t0 Subgruppe CU

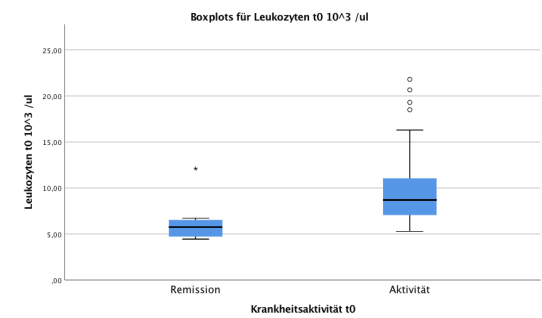


Abbildung 21: Verteilung Leukozyten t0 Subgruppe CU

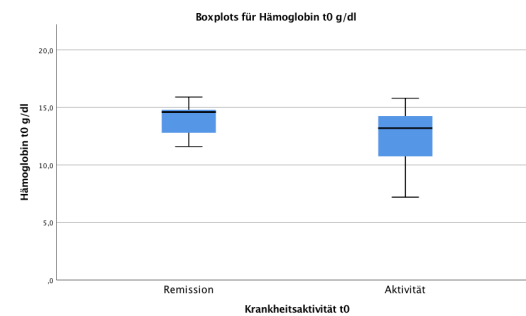


Abbildung 22: Verteilung Hämoglobin t0 Subgruppe CU

3.5 Zeitpunkt t0: Analyse von Unterschieden

Zur Überprüfung, ob die zentralen Tendenzen bzw. Häufigkeiten o.g. Variablen zwischen den Gruppen Remission und Aktivität bei MC bzw. CU gleich oder unterschiedlich sind, wurde ein Mann-Whitney-U-Test bzw. Chi-Quadrat-Test bzw. Exakter Test nach Fisher durchgeführt. Als Signifikanzniveau für einen Unterschied zwischen den Gruppen wurde aufgrund der Begründung in Kapitel 3.4.4 auf $p < 0,2$ festgelegt. Folgende Variablen wurden getestet:

- Alter bei Erfassung t0
- Alter bei Erstdiagnose t0
- Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Erfassung t0
- Geschlecht
- Rauchen
- OP t0
- Kortison t0
- Thiopurine t0
- Biologika t0
- Immunsuppressiva t0
- 5-ASA t0
- MTX t0
- Antibiotika t0
- PCT t0
- CRP t0
- Thrombozyten t0
- Leukozyten t0
- Hämoglobin t0.

3.5.1 Analyse von Unterschieden bei MC zum Zeitpunkt t0

Tendenzielle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,2$ konnten bei PCT t0, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0, Hämoglobin t0, Geschlecht, Rauchen, OP t0, Biologika t0 und Antibiotika t0 gezeigt werden (Tabelle 7). Diese Variablen wurden anschließend in ein gemeinsames logistisches Regressionsmodell aufgenommen, um den Einfluss der Variablen auf und den Zusammenhang mit der klinischen Krankheitsaktivität t0 zu überprüfen und ein Diagnosemodell für die klinische Krankheitsaktivität t0 zu erstellen. Da keiner der MC-Patienten zum Zeitpunkt t0 Immunsuppressiva einnahm, konnten diesbezüglich keine Unterschiede aufgezeigt werden.

Tabelle 7: Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test MC t0 Remission vs. Aktivität

Variable	Signifikanz
Geschlecht	0,155
Rauchen	0,181
OP t0	0,041
Kortison t0	0,437
Thiopurine t0	0,686
Biologika t0	0,027
5-ASA t0	0,327
MTX t0	0,914
Antibiotika t0	0,007
Alter bei Erfassung t0	0,622
Alter bei Erstdiagnose	0,209
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Bestimmung	0,612
PCT t0	0,094
CRP t0	0,001
Thrombozyten t0	0,003
Leukozyten t0	0,027
Hämoglobin t0	0,001

3.5.2 Analyse von Unterschieden bei CU zum Zeitpunkt t0

Tendenzielle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,2$ konnten bei Alter bei Erfassung t0, Alter bei Erstdiagnose, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0, Hämoglobin t0, Kortison t0 und Thiopurinen t0 gezeigt werden (Tabelle 8). Diese Variablen wurden anschließend in ein gemeinsames logistisches Regressionsmodell aufgenommen, um den Einfluss der Variablen auf und den Zusammenhang mit der klinischen Krankheitsaktivität t0 zu überprüfen und ein Diagnosemodell für die klinische Krankheitsaktivität t0 zu erstellen. Da keiner der CU-Patienten zum Zeitpunkt t0 Methotrexat einnahm, konnten diesbezüglich keine Unterschiede dargestellt werden.

Tabelle 8: Mann-Whitney-U-Test und Exakter Test nach Fisher CU t0 Remission vs. Aktivität

Variable	Signifikanz
Geschlecht	1
Rauchen	0,64
OP t0	1
Kortison t0	0,052
Thiopurine t0	0,106
Biologika t0	1
Immunsuppressiva t0	1
5-ASA t0	1
Antibiotika t0	0,571
Alter bei Erfassung t0	0,179
Alter bei Erstdiagnose	0,193
Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Bestimmung t0	0,352
PCT t0	0,24
CRP t0	0,009
Thrombozyten t0	0,03
Leukozyten t0	0
Hämoglobin t0	0,062

3.5.3 Analyse von Unterschieden im Rauchverhalten zum Zeitpunkt t0 bei MC und CU

Der zur Analyse von Unterschieden im Rauchverhalten angewendete Chi-Quadrat-Test bzw. Exakte Test nach Fisher hat ergeben, dass sich das Rauchverhalten zum Zeitpunkt t0 mit einem p-Wert von 0,001 zwischen MC und CU unterscheidet (Tabelle 9). Weiterhin hat sich ergeben, dass sich das Rauchverhalten zwischen Remission und Aktivität zum Zeitpunkt t0 bei MC mit einem p-Wert von 0,181 tendenziell unterscheidet (Tabelle 10). Bei CU hingegen konnte kein tendenzieller Unterschied im Rauchverhalten zwischen Remission und Aktivität zum Zeitpunkt t0 aufgezeigt werden, der p-Wert lag bei 0,64 (Tabelle 10).

Tabelle 9: Chi-Quadrat-Test Rauchen t0 MC vs. CU

Variable	Signifikanz
Rauchen	0,001

Tabelle 10: Chi-Quadrat-Test (MC) und Exakter Test nach Fisher (CU) Rauchen t0 Remission vs. Aktivität

Variable	Signifikanz
Rauchen MC	0,181
Rauchen CU	0,64

3.6 Zeitpunkt t0: ROC-Analysen der Laborparameter t0

Im Folgenden werden die ROC-Analysen zur Untersuchung der diagnostischen Güte der Laborparameter t0 für die Krankheitsaktivität von MC bzw. CU zum Zeitpunkt t0 dargestellt. Zur Ergebnisdarstellung wurde die AUC mit unterem und oberem 95%-Konfidenzintervall verwendet. Unter Anwendung des Youden-Index zur Maximierung von Sensitivität und Spezifität wurden optimale *Cutpoints* für die einzelnen Parameter und für diese jeweils Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW mit unteren und oberen 95%-Konfidenzintervallen berechnet.

3.6.1 ROC-Analyse MC für den Zeitpunkt t0

Die ROC-Analysen zeigen für PCT t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 ROC-Kurven mit einer AUC < 0,7, was einer sehr niedrigen diagnostischen Güte entspricht (Abbildungen 23, 25, 26, 27). Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW wurden berechnet, sind aber nicht relevant, da die diagnostische Trennschärfe dieser Parameter gering ist und werden daher hier nicht weiter besprochen. Für CRP t0 zeigt die ROC-Analyse hingegen eine AUC von 0,7 (0,596 - 0,894) (Abbildung 24), was einer akzeptablen Trennschärfe zur Unterscheidung zwischen Remission und Aktivität t0 bei MC entspricht. Durch Berechnung des Youden-Index ergab sich ein optimaler *Cutpoint* von 41,1 mg/l zur Differenzierung zwischen klinischer Remission und Aktivität t0. Die Sensitivität für diesen *Cutpoint* liegt allerdings nur bei 46,8% (0,321 - 0,6), die Spezifität hingegen bei 90,9% (0,8 - 0,9). Der PPW liegt bei 81,5% (0,638 - 0,8) und der NPW bei 66,7% (0,518 - 0,8).

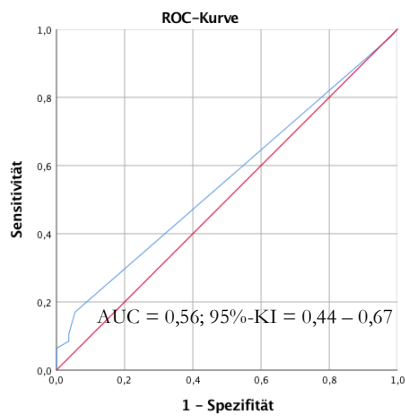


Abbildung 23: ROC-Kurve PCT t0 MC Aktivität t0

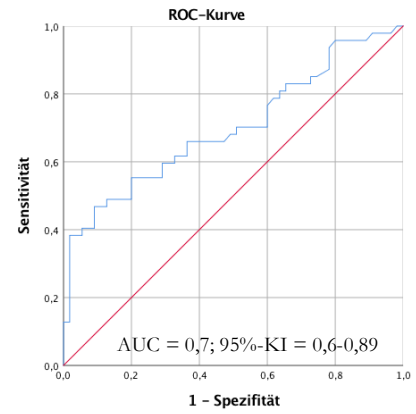


Abbildung 24: ROC-Kurve CRP t0 MC Aktivität t0

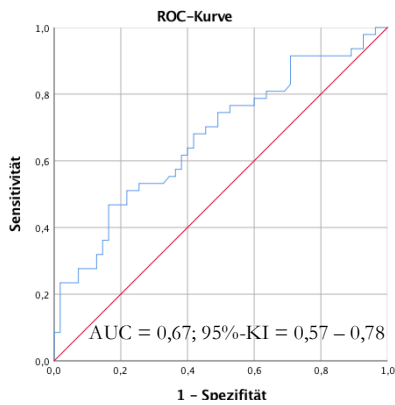


Abbildung 25: ROC-Kurve Thrombozyten t0 MC Aktivität t0

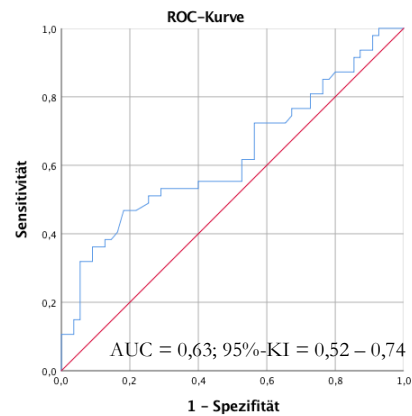


Abbildung 26: ROC-Kurve Leukozyten t0 MC Aktivität t0

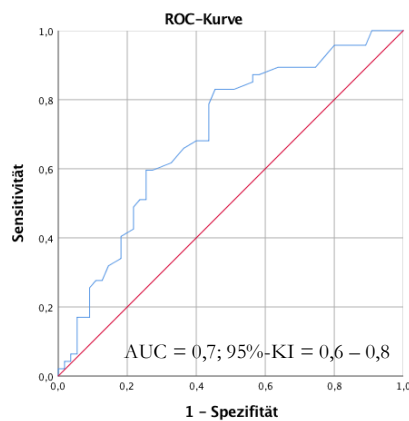


Abbildung 27: ROC-Kurve Hämoglobin t0 MC Aktivität t0

3.6.2 ROC-Analyse für CU für den Zeitpunkt t0

Die ROC-Analyse zeigt für PCT t0 eine ROC-Kurve mit einer AUC $< 0,7$, was einer sehr niedrigen diagnostischen Güte entspricht (Abbildung 28). Die weiteren o.g. Werte wurden berechnet, sind aber nicht relevant, da die diagnostische Trennschärfe dieses Parameters gering ist, und werden daher hier nicht weiter besprochen. Für CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 zeigen die ROC-Analysen ROC-Kurven mit einer AUC $> 0,7$, was mindestens einer akzeptablen Trennschärfe dieser Parameter für eine Unterscheidung zwischen Remission und Aktivität zum Zeitpunkt t0 bei CU entspricht (Abbildungen 29 - 32). Die AUC für CRP t0 liegt bei 0,775 (0,625 - 0,926) und ist demnach gut. Der nach dem Youden-Index berechnete Trennwert liegt bei 1,4 mg/l. Die Sensitivität des *Cutpoints* liegt bei 81,4% (0,666 - 0,9), die Spezifität allerdings nur bei 66,7%. Der PPW liegt bei 92,1% (0,714 - 0,9) und der NPW bei nur 42,9% (0,255 - 0,8). Die Thrombozyten t0 weisen eine AUC von 0,73 auf, sie haben demnach ebenfalls eine gute Trennschärfe. Der berechnete *Cutpoint* liegt bei $317 \times 10^3/\mu\text{l}$. Die Sensitivität des *Cutpoints* liegt allerdings bei nur 48,8% (0,333 - 0,6), die Spezifität bei 100% (0,664 - NA). Der PPW zeigt sich bei 100% (0,822 - 1) und der NPW bei nur 29% (0,176 - NA). Die AUC der Leukozyten t0 liegt bei 0,866 (0,695 - 1), was einer sehr guten Trennschärfe entspricht und der berechnete Cut-off-Wert bei $6,78 \times 10^3/\mu\text{l}$. Sensitivität und Spezifität des *Cutpoints* liegen bei 86% (0,721 - 0,9) und 88,9% (0,518 - 0,9). Der PPW liegt bei 97,4% (0,832 - 0,9), der NPW bei nur 57,1% (0,358 - 0,9).

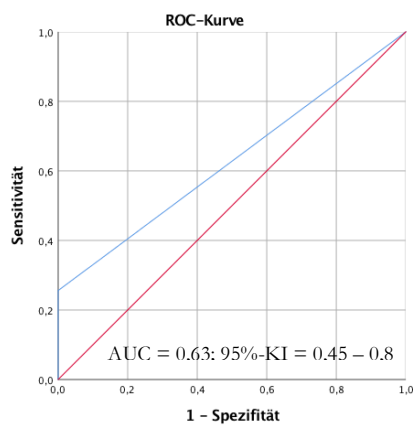


Abbildung 28: ROC-Kurve PCT t0 CU Aktivität t0

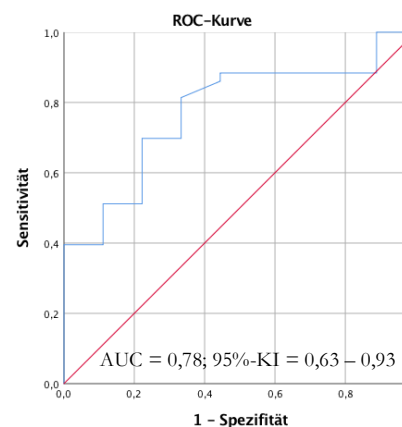


Abbildung 29: ROC-Kurve CRP t0 CU Aktivität t0

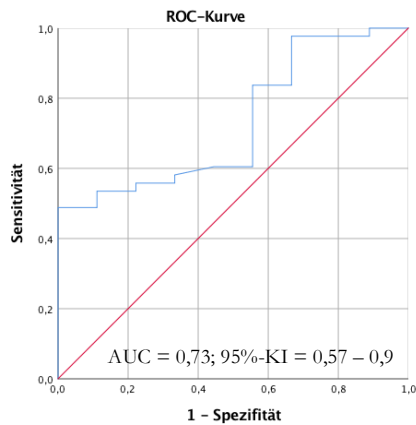


Abbildung 30: ROC-Kurve Thrombozyten t0 CU Aktivität t0

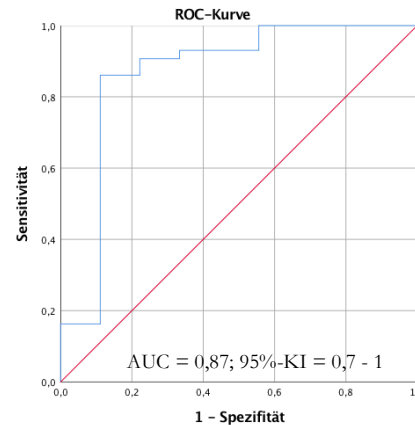


Abbildung 31: ROC-Kurve Leukozyten t0 CU Aktivität t0

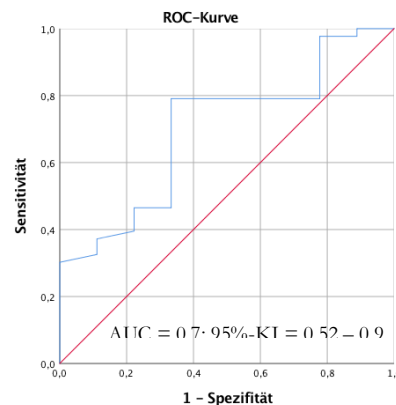


Abbildung 32: ROC-Kurve Hämoglobin t0 CU Aktivität t0

3.7 Zeitpunkt t0: Logistische Regressionsanalyse für die klinische Krankheitsaktivität t0

Zur Überprüfung des Einflusses, welchen die Variablen, die im Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test oder Exakten Test nach Fisher zwischen Remission und Aktivität unterschiedlich waren, auf die klinische Krankheitsaktivität t0 bei MC oder CU haben und ob ein Zusammenhang besteht, wurde jeweils eine gemeinsame logistische Regression durchgeführt. Zur Darstellung der Ergebnisse wurden Odds Ratios mit unterem und oberem 95%-Konfidenzintervall sowie der zugehörige p-Wert der Einflussvariablen verwendet.

3.7.1 Zeitpunkt t0: Logistische Regressionsanalyse MC für die klinische Krankheitsaktivität

Die Analyse hat ein diagnostisches Modell aus Geschlecht, CRP t0, und Rauchen ergeben. Alle drei Variablen zeigen tendenziellen Einfluss auf die Krankheitsaktivität t0 bei MC (Tabelle 11). Geschlecht weist eine Odds Ratio von 0,189 (0,053 - 0,673) mit einem p-Wert von 0,01 auf: mit männlichem Ge-

schlecht scheint die Eintrittswahrscheinlichkeit für eine klinische Aktivität t0 zu sinken. Die Eintrittswahrscheinlichkeit ist bei weiblichem Geschlecht höher. Von einem tendenziellen Einfluss kann ausgegangen werden. Da das Konfidenzintervall allerdings relativ weit und die Odds Ratio niedrig ist, scheint der Einfluss gering zu sein. CRP t0 weist eine Odds Ratio von 1,02 (1,005 - 1,036) mit einem p-Wert von 0,008 auf. Mit steigendem CRP-Wert t0 scheint die Eintrittswahrscheinlichkeit für eine klinische Aktivität t0 zu steigen. Von einem tendenziellen, aber nicht besonders großen Einfluss kann ausgegangen werden, da die Odds Ratio niedrig ist. Rauchen weist eine Odds Ratio von 0,276 (0,081 - 0,944) mit einem p-Wert von 0,04 auf. Die Eintrittswahrscheinlichkeit für eine klinische Aktivität scheint bei Rauchern zu sinken. Die Eintrittswahrscheinlichkeit ist bei Nicht-Rauchern höher. Von einem tendenziellen Einfluss kann ausgegangen werden. Aufgrund des weiten Konfidenzintervalls scheint der Einfluss jedoch gering zu sein.

Tabelle 11: Logistisches Regressionsmodell nach Rückwärtsselektion für MC Aktivität t0

Variable	Odds Ratio	unteres 95%-KI	oberes 95%-KI	p
Geschlecht	0,189	0,053	0,673	0,01
CRP t0	1,02	1,005	1,036	0,008
Rauchen	0,276	0,081	0,944	0,04

3.7.2 Zeitpunkt t0: Logistische Regressionsanalyse für CU für klinische Krankheitsaktivität

Die Analyse hat ein diagnostisches Modell aus Alter bei Erstdiagnose t0, CRP t0, Thrombozyten t0 und Thiopurinen t0 ergeben (Tabelle 12). Das Alter bei Erstdiagnose weist eine Odds Ratio von 0,87 (0,748 - 1,012) mit einem p-Wert von 0,071 auf. Mit steigendem Alter bei Erstdiagnose scheint die Eintrittswahrscheinlichkeit einer klinischen Aktivität t0 zu sinken. Da das 95%-Konfidenzintervall allerdings relativ weit ist und die Zahl 1 umfasst, scheint der Einfluss gering zu sein. CRP t0 zeigt eine Odds Ratio von 2,771 (0,824 - 9,319) mit einem p-Wert von 0,099 auf. Mit steigendem CRP t0 scheint die Eintrittswahrscheinlichkeit für eine klinische Aktivität t0 zu steigen. Da das 95%-Konfidenzintervall allerdings sehr weit ist und die Zahl 1 umfasst, kann nicht von einem starken Einfluss ausgegangen werden. Die Thrombozyten t0 weisen eine Odds Ratio von 1,032 (0,995 - 1,071) mit einem p-Wert von 0,093 auf. Mit steigenden Thrombozyten t0 scheint die Eintrittswahrscheinlichkeit für eine Krankheitsaktivität t0 zu steigen. Da das 95%-Konfidenzintervall die Zahl 1 umfasst, kann nicht von einem starken Einfluss ausgegangen werden. Die Thiopurine t0 zeigen eine Odds Ratio von 0,016 (0 - 0,718) mit einem p-Wert von 0,033. Mit steigender Einnahme von Thiopurinen scheint die Eintrittswahrscheinlichkeit für eine Krankheitsaktivität t0 zu sinken. Da das 95%-Konfidenzintervall weit ist, scheint der Einfluss gering zu sein.

Tabelle 12: Logistisches Regressionsmodell nach Rückwärtsselektion für CU Aktivität t0

Variable	Odds Ratio	unteres 95%-KI	oberes 95%-KI	p
Alter bei Erstdiagnose	0,87	0,748	1,012	0,071
CRP t0	2,771	0,824	9,319	0,099
Thrombozyten t0	1,032	0,995	1,071	0,093
Thiopurine t0	0,016	0	0,718	0,033

3.8 Zeitpunkte t1, t2, t3: Analyse von Unterschieden

Zur Überprüfung, ob PCT t0, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 zwischen den Gruppen Remission und Aktivität bei MC bzw. CU zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 gleich oder unterschiedlich sind, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Als Signifikanzniveau für einen Unterschied zwischen den Gruppen wurde aufgrund der Begründung in Kapitel 3.4.4 auf $p < 0,2$ festgelegt.

3.8.1 Analyse von Unterschieden für MC für die Zeitpunkte t1, t2, t3

Tendenzielle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,2$ konnten zum Zeitpunkt t1 bei keiner der Variablen festgestellt werden (Tabelle 13), sodass hier kein multiples logistisches Regressionsmodell möglich war. Zum Zeitpunkt t2 zeigten sich tendenzielle Unterschiede bei CRP und Thrombozyten (Tabelle 14). Diese Variablen wurden in ein logistisches Regressionsmodell aufgenommen, um den Einfluss der Variablen auf die klinische Krankheitsaktivität t1 zu überprüfen und ein Prognosemodell für die klinische Krankheitsaktivität t2 zu erstellen. Ein tendenzieller Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte zum Zeitpunkt t3 nur für Leukozyten festgestellt werden (Tabelle 15). Ein multiples logistisches Regressionsmodell war auch hier nicht möglich.

**Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test MC t1
Remission vs. Aktivität**

Variable	Signifikanz
PCT t0	0,684
CRP t0	0,466
Thrombozyten t0	0,995
Leukozyten t0	0,556
Hämoglobin t0	0,413

**Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test MC
t2 Remission vs. Aktivität**

Variable	Signifikanz
PCT t0	0,678
CRP t0	0,141
Thrombozyten t0	0,006
Leukozyten t0	0,73
Hämoglobin t0	0,775

**Tabelle 15: Mann-Whitney-U-Test MC t3
Remission vs. Aktivität**

Variable	Signifikanz
PCT t0	0,261
CRP t0	0,837
Thrombozyten t0	0,987
Leukozyten t0	0,109
Hämoglobin t0	0,72

3.8.2 Analyse von Unterschieden für CU für Krankheitsaktivität t1, t2, t3

Tendenzielle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,2$ konnten zum Zeitpunkt t1 bei CRP t0 und Leukozyten t0 festgestellt werden (Tabelle 16). Diese Variablen wurden anschließend in ein gemeinsames logistisches Regressionsmodell aufgenommen, um den

Einfluss der Variablen auf die klinische Krankheitsaktivität t1 zu überprüfen und ein Prognosemodell für die klinische Krankheitsaktivität t1 zu erstellen. Zum Zeitpunkt t2 konnten tendenzielle Unterschiede zwischen den Gruppen bei CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 festgestellt werden (Tabelle 17). Diese Variablen wurden anschließend in ein gemeinsames logistisches Regressionsmodell aufgenommen, um den Einfluss der Variablen auf die klinische Krankheitsaktivität t2 zu überprüfen und ein Prognosemodell für die klinische Krankheitsaktivität t2 zu erstellen. Ein tendenzieller Unterschied konnte zum Zeitpunkt t3 nur bei CRP t0 festgestellt werden (Tabelle 18). Ein multiples logistisches Regressionsmodell war hier nicht möglich.

**Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Test CU t1
Remission vs. Aktivität**

Variable	Signifikanz
PCT t0	0,279
CRP t0	0
Thrombozyten t0	0,382
Leukozyten t0	0,013
Hämoglobin t0	0,421

**Tabelle 17: Mann-Whitney-U-Test CU t2
Remission vs. Aktivität**

Variable	Signifikanz
PCT t0	0,827
CRP t0	0,022
Thrombozyten t0	0,039
Leukozyten t0	0,012
Hämoglobin t0	0,154

**Tabelle 18: Mann-Whitney-U-Test CU t3
Remission vs. Aktivität**

Variable	Signifikanz
PCT t0	0,757
CRP t0	0,195
Thrombozyten t0	0,525
Leukozyten t0	0,335
Hämoglobin t0	0,732

3.9 Zeitpunkte t1, t2, t3: ROC-Analysen der Laborparameter t0

Nachfolgend werden die ROC-Analysen zur Untersuchung der diagnostischen Güte der Laborparameter t0 für die Krankheitsaktivität von MC bzw. CU zu den Zeitpunkten t1, t2, t3 dargestellt. Zur Ergebnisdarstellung wurde die AUC mit unterem und oberem 95%-Konfidenzintervall verwendet. Unter Anwendung des Youden-Index zur Maximierung von Sensitivität und Spezifität wurden optimale *Cut-points* für die einzelnen Parameter und für diese jeweils Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW mit unteren und oberen 95%-Konfidenzintervallen berechnet. An dieser Stelle werden lediglich die Zusammenfassungen der wichtigsten Berechnungen präsentiert.

3.9.1 ROC-Analysen für MC für die Zeitpunkte t1, t2, t3

Die ROC-Analysen zeigen für keinen der Laborparameter t0 zum Zeitpunkt t1 eine $AUC > 0,7$, was einer sehr geringen prognostischen Trennschärfe zwischen klinischer Remission und Aktivität ent-

spricht. Die weiteren o.g. Werte wurden berechnet, sind aber nicht relevant, da die diagnostische Trennschärfe dieser Parameter zu niedrig ist. Die Werte werden daher hier nicht weiter besprochen. Für die Zeitpunkte t2 und t3 zeigen die ROC-Analysen ebenfalls für keinen der Laborparameter t0 eine AUC > 0,7 und sind nicht relevant.

3.9.2 ROC-Analysen für CU für die Zeitpunkte t1, t2, t3

Die ROC-Analysen zeigen für PCT t0, Thrombozyten t0 und Hämoglobin t0 keine prognostische Trennschärfe zum Zeitpunkt t1. Die weiteren Werte sind somit nicht relevant und werden nicht besprochen. Allerdings zeigt sich für CRP t0 und für Leukozyten t0 eine hohe prognostische Wertigkeit (Abbildungen 33, 34). CRP t0 weist eine AUC von 0,913 (0,805 - 1) auf, was für eine sehr gute prognostische Trennschärfe spricht, sowie einen nach dem Youden-Index berechneten *Cutpoint* von 1,8 mg/l. Die für den *Cutpoint* berechnete Sensitivität liegt bei 87,1% (0,473 - 0,9), die Spezifität bei 87,5% (0,473 - 0,9), der PPW bei 96,4% (0,776 - 0,9) und der NPW bei 63,6% (0,379 - 0,9). Die Leukozyten t0 weisen eine AUC von 0,78 (0,598 - 0,963) auf, was für eine gute prognostische Trennschärfe spricht, sowie einen berechneten *Cutpoint* von $6,79 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf. Die für den *Cutpoint* berechnete Sensitivität liegt bei 80,6% (0,635 - 0,9), die Spezifität bei 75% (0,349 - 0,9), der PPW bei 92,6% (0,691 - 0,9) und der NPW bei 50% (0,286 - 0,9).

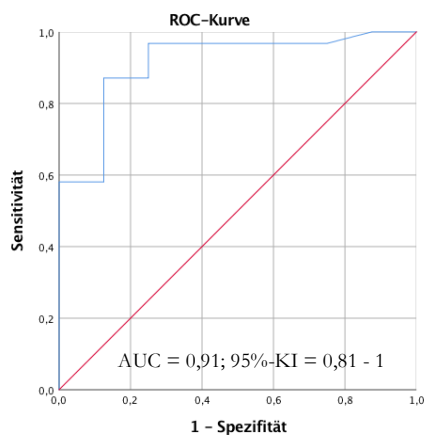


Abbildung 33: ROC-Kurve CRP t0 CU Aktivität t1

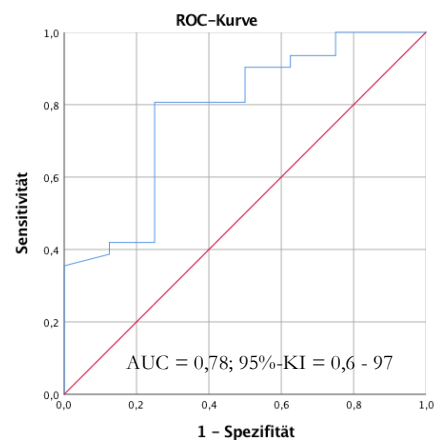


Abbildung 34: ROC-Kurve Leukozyten t0 CU Aktivität t1

Die ROC-Analysen zeigen für PCT t0 und Hämoglobin t0 keine prognostische Trennschärfe zum Zeitpunkt t2. Die weiteren Werte sind somit nicht relevant und werden nicht besprochen. Allerdings zeigen die ROC-Analysen für CRP t0, Thrombozyten t0 und Leukozyten t0 eine hohe prognostische Wertigkeit (Abbildungen 35-37). CRP t0 weist eine AUC von 0,729 (0,563 - 0,895) auf, was für eine gute prognostische Trennschärfe spricht, sowie einen berechneten *Cutpoint* von 2,9 mg/l. Die für den *Cutpoint* berechnete Sensitivität liegt bei 75% (0,551 - 0,8), die Spezifität ebenfalls bei 75% (0,428 - 0,9), der PPW bei 87,5% (0,636 - 0,9) und der NPW bei nur 56,2% (0,345 - 0,8). Die Thrombozyten t0 weisen eine AUC von 0,707 (0,525 - 0,889) auf, was für eine akzeptable prognostische Trennschärfe

spricht, sowie einen berechneten *Cutpoint* von $317 \times 10^3/\mu\text{l}$. Die für den *Cutpoint* berechnete Sensitivität liegt allerdings bei nur 46,4% (0,275 - 0,6), die Spezifität bei 91,7% (0,615 - 0,9), der PPW bei 92,9% (0,654 - 0,9) und der NPW bei 42,3% (0,243 - 0,9). Für die Leukozyten t0 zeigt sich eine AUC von 0,75 (0,569 - 0,931), was für eine akzeptable prognostische Trennschärfe spricht, sowie einen berechnetem *Cutpoint* von $7,16 \times 10^3/\mu\text{l}$. Die für den *Cutpoint* berechnete Sensitivität liegt bei 75% (0,551 - 0,8), die Spezifität bei 75% (0,428 - 0,9), der PPW bei 87,5% (0,636 - 0,9) und der NPW bei nur 56,2% (0,345 - 0,8).

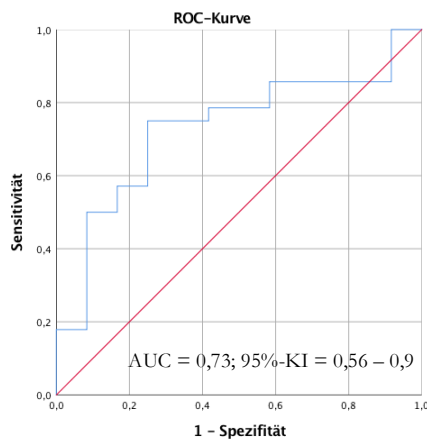


Abbildung 35: ROC-Kurve CRP t0 CU Aktivität t2

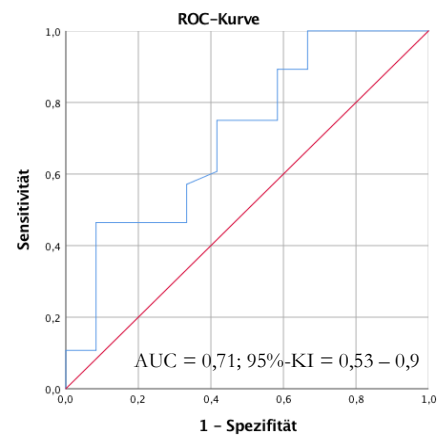


Abbildung 36: ROC-Kurve Thrombozyten t0 CU Aktivität t2

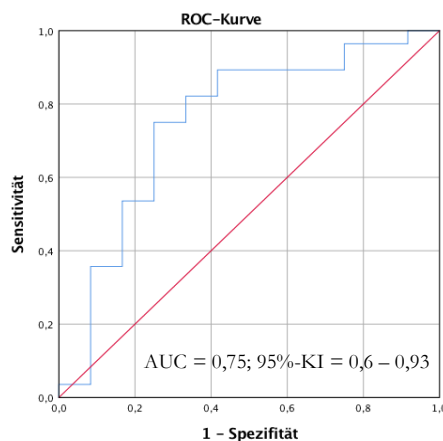


Abbildung 37: ROC-Kurve Leukozyten t0 CU Aktivität t2

Die ROC-Analysen zeigen für keinen der Laborparameter zum Zeitpunkt t3 eine $AUC > 0,7$ (Tabelle 19), was einer sehr geringen prognostischen Trennschärfe zwischen klinischer Remission und Aktivität entspricht. Die weiteren o.g. Werte wurden berechnet, sind aber nicht relevant, da die diagnostische Trennschärfe dieser Parameter gering ist. Die Werte werden daher hier nicht weiter besprochen.

Tabelle 19: ROC-Analyse für CU Aktivität t3

Biomarker	AUC	unteres 95%-KI	oberes 95%-KI
PCT t0	0,531	0,337	0,725
CRP t0	0,629	0,439	0,82
Thrombozyten t0	0,564	0,369	0,759
Leukozyten t0	0,598	0,401	0,795
Hämoglobin t0	0,534	0,335	0,733

AUC = *area under the curve*; KI = Konfidenzintervall

Verarbeitete Fälle: positiv (Aktivität) = 31, negativ (Remission) = 8, fehlend (aufgrund fehlender Daten) = 13

NA = *not available*

3.10 Zeitpunkte t1, t2, t3: Logistische Regressionsanalysen für die klinische Krankheitsaktivität

Zur Überprüfung des Einflusses, welchen die Variablen, die im Mann-Whitney-U-Test zwischen Remission und Aktivität zu den Zeitpunkten t1, t2, t3 unterschiedlich waren, auf die klinische Krankheitsaktivität t1, t2, t3 bei MC oder CU haben und ob ein Zusammenhang besteht, wurde jeweils eine gemeinsame logistische Regression durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde aufgrund der Begründung in Kapitel 3.4.4 auf $p < 0,1$ festgelegt. Anschließend wurde eine Rückwärtsselektion durchgeführt, um ein finales Diagnosemodell für die klinische Krankheitsaktivität t0 aus möglichst wenigen, aussagekräftigen Variablen zu erhalten. Zur Darstellung der Ergebnisse wurden Odds Ratios mit unterem und oberem 95%-Konfidenzintervall sowie der zugehörige p-Wert der Einflussvariablen verwendet.

3.10.1 Logistische Regression für MC für die klinische Krankheitsaktivität t2

Eine multiple logistische Regressionsanalyse war aufgrund der Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests für MC nur für den Zeitpunkt t2, nicht aber für die Zeitpunkte t1 und t3 möglich (Tabelle 20). Die Analyse hat ein prognostisches Modell aus CRP t0 und Thrombozyten t0 ergeben. Allerdings zeigen nur die Thrombozyten einen tendenziellen Einfluss auf die Krankheitsaktivität t2. CRP t0 weist eine Odds Ratio von 1,011 (0,996 - 1,026) mit einem p-Wert von 0,136 auf. Mit steigendem CRP-Wert t0 scheint die Eintrittswahrscheinlichkeit für eine Krankheitsaktivität t2 zu steigen. Da das Konfidenzintervall die Zahl 1 umfasst, kann allerdings nicht von einem tendenziellen Einfluss ausgegangen werden. Die Thrombozyten weisen eine Odds Ratio von 0,991 (0,983 - 0,988) mit einem p-Wert von 0,016 auf. Mit steigenden Thrombozyten t0 scheint die Eintrittswahrscheinlichkeit für eine Krankheitsaktivität t2 zu steigen. Von einem tendenziellen, aber nur schwachen Einfluss kann ausgegangen werden, da das 95%-Konfidenzintervall sehr eng und die Odds Ratio niedrig ist.

Tabelle 20: Logistisches Regressionsmodell nach Rückwärtsselektion für MC Aktivität t2

Variable	Odds Ratio	unteres 95%-KI	oberes 95%-KI	p
CRP t0	1,011	0,996	1,026	0,136
Thrombozyten t0	0,991	0,983	0,998	0,016

3.10.2 Logistische Regression für CU für die klinische Krankheitsaktivität t1, t2, t3

Eine multiple logistische Regressionsanalyse war aufgrund der Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests für CU nur für die Zeitpunkte t1 und t2, nicht aber für den Zeitpunkt t3 möglich. Die Analyse für den Zeitpunkt t1 hat ein prognostisches Modell aus CRP t0 allein ergeben (Tabelle 21). CRP t0 weist eine Odds Ratio von 2 (1,018 - 3,929) und einen p-Wert von 0,044 auf. Mit steigendem CRP-Wert t0 scheint die Eintrittswahrscheinlichkeit für eine Krankheitsaktivität t1 zu steigen. Von einem tendenziellen Einfluss kann ausgegangen werden. Der Einfluss scheint allerdings gering zu sein, da das 95%-Konfidenzintervall sehr weit ist. Die Analyse für den Zeitpunkt t2 hat ein prognostisches Modell aus nur Thrombozyten t0 ergeben (Tabelle 22). Die Thrombozyten t0 weisen eine Odds Ratio von 1,005 (0,999 - 1,012) mit einem p-Wert 0,118 auf. Mit steigenden Thrombozyten t0 scheint die Eintrittswahrscheinlichkeit für eine Krankheitsaktivität t2 zu steigen. Es kann allerdings nicht von einem starken Einfluss ausgegangen werden, da das 95%-Konfidenzintervall die Zahl 1 umfasst.

Tabelle 21: Logistisches Regressionsmodell nach Rückwärtsselektion für CU Aktivität t1

Variable	Odds Ratio	unteres 95%-KI	oberes 95%-KI	p
CRP t0	2	1,018	3,929	0,044

Tabelle 22: Logistisches Regressionsmodell nach Rückwärtsselektion für CU Aktivität t2

Variable	Odds Ratio	unteres 95%-KI	oberes 95%-KI	p
Thrombozyten t0	1,005	0,999	1,012	0,118

4 Diskussion

Die Analyseergebnisse bezüglich der Korrelation laborchemischer Parameter mit der klinischen Krankheitsaktivität bei CED sowie die Entwicklung von Modellen zur Einschätzung der Krankheitsaktivität bei CED zu den Zeitpunkten t0, t1, t2 und t3 sollen nachfolgend diskutiert und in den Kontext von in der wissenschaftlichen Literatur publizierten Studien eingeordnet werden. Ein Ausblick

über die Relevanz der Ergebnisse für den gastroenterologischen Alltag soll gegeben werden. Die Limitationen der Studie sollen betrachtet werden.

4.1 Zusammenhangsanalysen und Modellentwicklung für MC und CU für t0

4.1.1 Analyse von Unterschieden zwischen Remission und Aktivität bei MC und CU für t0

In den durchgeführten Analysen konnten bei MC zum Zeitpunkt t0 Unterschiede bei PCT, CRP, Thrombozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Geschlecht, Rauchen, OP, Biologika und Antibiotika zwischen den Gruppen Remission und Aktivität gezeigt werden. Bei MC scheinen neben den untersuchten laborchemischen Parametern auch demographische und klinische Parameter wie Geschlecht, Rauchen und Operationen aufgrund der Krankheitsaktivität sowie die medikamentöse Therapie mit Biologika und Antibiotika eine potenzielle Rolle in der Differenzierung zwischen aktiver und inaktiver Krankheit zum Zeitpunkt t0 zu spielen. Bei CU konnten Unterschiede beim Alter bei Erfassung, Alter bei Erstdiagnose, CRP, Thrombozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Kortison und Thiopurinen gezeigt werden. Auch bei CU scheinen neben laborchemischen Parameter auch demographische und klinische Parameter wie das Alter bei Erfassung und Erstdiagnose, sowie die Therapie mit Kortison und Thiopurinen eine potenzielle Rolle in der Differenzierung zwischen aktiver und inaktiver Krankheit zum Zeitpunkt t0 zu spielen.

Sowohl bei MC als auch bei CU konnte hiermit die in der wissenschaftlichen Literatur publizierte Hypothese, dass Laborparameter aufgrund sich unterscheidender Werte zwischen Remissions- und Aktivitäts-Phasen der jeweiligen Erkrankung eine unterstützende bis primäre Rolle in der noninvasiven Diagnostik der klinischen Krankheitsaktivität bei CED spielen könnten, bestätigt werden (Desai et al. 2007; Iskandar und Ciorba 2012; Vermeire et al. 2006). Die spezifische Bedeutung der einzelnen Parameter für sich wird an dieser Stelle noch nicht herausgearbeitet. Dass die Betrachtung weiterer Parameter die Genauigkeit der Einschätzung der Krankheitsaktivität verbessern könnte, wird in dieser Studie durch die sich unterscheidenden Verteilungen von Geschlecht, Rauchen, OP t0, Biologika t0 und Antibiotika t0 bei MC, sowie von Alter bei Erfassung und Erstdiagnose t0, Kortison t0 und Thiopurinen t0 bei CU reflektiert. Dies entspricht dem Stand der wissenschaftlichen Literatur, dass laborchemische Marker zusammen mit klinischer Anamnese und weiteren diagnostischen Befunden betrachtet werden sollten, um zu einer angemessenen Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität zu gelangen (Iskandar und Ciorba 2012; Linskens et al. 2001; Nielsen et al. 2000; Norouzinia et al. 2017).

In bereits publizierten Studien wurde gezeigt, dass PCT vor allem bei MC und weniger bei CU mit der klinischen Krankheitsaktivität t0 korreliert (Oussalah et al. 2010). Die Ergebnisse dieser Studie sind bestätigend für diese These, da ein Unterschied bezüglich des PCT t0 zwischen Remission und Aktivität in der univariaten Analyse nur bei MC gezeigt werden konnte. Ebenso konnten geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Remission und Aktivität in dieser Studie nur bei MC aufgezeigt werden. Das Ergebnis stimmt überein mit Studien, die darauf hinweisen, dass Frauen mit MC eine höhere An-

fälligkeit für die Erkrankung an sich und für einen schweren Verlauf haben könnten (Bouhnik et al. 1996; Loftus 2004). Dass ein Unterschied in der Therapie mit Antibiotika t0 nur zwischen Remission und Aktivität bei MC zum Zeitpunkt t0 gezeigt werden konnte, kann durch die häufigere Anwendung antibiotischer Therapien bei MC erklärt werden, da MC häufiger mit infektiösen Komplikationen wie Abszessen und Fisteln einhergeht (Feuerstein und Cheifetz 2017; Persborn et al. 2013; Podolsky 2002).

Die Wirksamkeit von Biologika könnte bei MC stärker sein als bei CU und liefert eine Erklärung dafür, dass ein Unterschied von Biologika t0 zwischen Remission und Aktivität zum Zeitpunkt t0 nur bei MC widerspiegelt werden konnte (Podolsky 2002). Dennoch scheinen Biologika sowohl bei MC als auch bei CU wirksam zu sein (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017). Hingegen scheint die Untersuchung der Wirkung von Thiopurinen bei MC zu kontroversen Ergebnissen in der wissenschaftlichen Literatur geführt zu haben. Grundsätzlich scheint sich sowohl bei MC als auch CU eine Wirksamkeit von Thiopurinen abzuzeichnen (Dignass et al. 2011; Preiss et al. 2014). Allerdings wurde andererseits die Effektivität früher Anwendung von Thiopurinen bei MC in Frage gestellt. Ein Benefit für den Verlauf von MC konnte unter einer frühen Therapie mit Thiopurinen nicht nachgewiesen werden (Cosnes et al. 2013). Somit kann erklärt werden, warum ein Unterschied in der Therapie mit Thiopurinen t0 zwischen Remission und Aktivität nur bei CU gezeigt werden konnte. Dass ein Unterschied in der Therapie mit Kortison t0 zwischen Remission und Aktivität zum Zeitpunkt t0 ebenfalls nur bei CU gezeigt werden konnte, lässt sich hingegen nur schwer erklären.

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass zwischen den unterschiedlichen Applikationsformen von Kortikosteroiden (i.v., oral, topisch) in der Datenerhebung nicht unterschieden wurde, die Effektivität der Behandlung dadurch allerdings beeinflusst wird. Systemische und topische Behandlung führen zu unterschiedlicher Wirkung. Die Wirksamkeit des topischen Kortikosteroids Budesonid ist im Vergleich zum systemischen Prednisolon auf milden bis moderaten ilealen und rechtsseitigen MC beschränkt (Feuerstein und Cheifetz 2017). Die Anwendung von systemischem Prednisolon wird auch bei schweren Krankheitsschüben empfohlen (Feuerstein und Cheifetz 2014). Möglicherweise resultiert das Ergebnis in dieser Studie aus der fehlenden Unterscheidung der Applikationsformen, welche sich zwischen den Erkrankungen MC und CU insofern unterscheiden, als eine topische Behandlung hauptsächlich bei CU Anwendung findet. Eine orale Applikation findet bei beiden Erkrankungen Anwendung (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017).

4.1.2 ROC-Analysen der Laborparameter bei MC und CU für t0

Die ROC-Analysen der Laborparameter haben für den Zeitpunkt t0 für MC lediglich für CRP eine akzeptable AUC von 0,7 (0,596 - 0,894) und einen Trennwert nach Youden-Index von 41,1 mg/l ergeben. Aus den Ergebnissen kann interpretiert werden, dass CRP t0 als Biomarker für die Differenzierung von Remission und Aktivität bei MC zum Zeitpunkt t0 geeignet ist. Die AUC von 0,7 zeigt, dass

CRP t0 eine akzeptable diagnostische Güte hat. Die hohe Spezifität gibt an, dass eine Remission durch CRP t0 gut als Remission erkannt wird. Die relativ niedrige Sensitivität wird allerdings dazu führen, dass bei einigen Patienten mit aktiver Krankheit die Krankheit nicht als aktiv diagnostiziert wird. Der hohe PPW entspricht der hohen Sensitivität und gibt an, dass bei Diagnose einer aktiven Krankheit zu 81,5% auch tatsächlich eine aktive Krankheit vorliegt. Ebenso gibt der niedrigere NPW an, dass bei 66,7% der Patienten, die als in Remission diagnostiziert wurden, tatsächlich eine Remission vorliegt. Schlussendlich kann zusammengefasst werden, dass CRP sich bei MC zum Zeitpunkt t0 von den getesteten Biomarkern am besten für die Differenzierung zwischen Remission und Aktivität eignet, wenn auch aufgrund der niedrigen Sensitivität und des niedrigen NPW keine sichere Diagnose durch CRP t0 allein gestellt werden kann.

Die Ergebnisse entsprechen dem Stand der wissenschaftlichen Literatur, dass CRP t0 als Marker für die Krankheitsaktivität bei CED etabliert ist und vor allem bei MC mit der klinischen Krankheitsaktivität korreliert (Bruining und Loftus 2006; Chamouard et al. 2006; Desai et al. 2007; Henriksen et al. 2008; Oh et al. 2017; Schwenger et al. 1998; Solem et al. 2005; Vermeire et al. 2005, 2006; Yang et al. 2015). Die Bandbreite der in wissenschaftlichen Studien berechneten *Cutpoints* für CRP zur Differenzierung zwischen ruhender und aktiver Krankheit schwankt allerdings beachtlich. Es wird von Werten um 5,3 mg/l für ein erhöhtes OP-Risiko (entspricht einem schweren Verlauf), von einem *Cutpoint* von > 20 mg/l für die Vorhersage eines klinischen Rückfalls oder von einem CRP von 21,6 mg/l für die Differenzierung zwischen milder und moderater Krankheit berichtet. Verschiedene Autoren bestätigen, dass CRP einen geeigneter Krankheitsaktivitätsmarker darstellt, wenn der Wert zwischen 4 und 20 mg/l liegt (Chamouard et al. 2006; Henriksen et al. 2008; Vermeire et al. 2005). Ein *Cutpoint*, der in mehreren wissenschaftlichen Studien übereinstimmt, konnte somit noch nicht identifiziert werden. In dieser Studie wurde erstmals ein *Cutpoint* von 41,1 mg/l berechnet.

Die weiteren laborchemischen Marker PCT t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 zeigten sich in den ROC-Analysen als nicht geeignet, um zwischen Remission und Aktivität zum Zeitpunkt t0 zu differenzieren. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Hypothesen von Oruc et al. und Thia et al., dass PCT-Werte nicht signifikant unterschiedlich sind bei Patienten mit aktiver und inaktiver CED und nicht mit der Krankheitsaktivität bei MC korrelieren sowie dass PCT nicht geeignet ist, die Krankheitsaktivität bei CED zu diagnostizieren. CRP ist immer noch der beste Marker, um die Krankheitsaktivität zu erfassen (Oruc et al. 2009; Thia et al. 2008).

Dass die Thrombozyten t0 sich in dieser Studie als ebenfalls nicht für die Differenzierung zwischen Remission und Aktivität t0 bei MC geeignet zeigen, bestätigt die Thesen von Ozturk et al. und Vermeire et al., dass die Korrelation einer Thrombozytose mit der Krankheitsaktivität nicht gesichert ist und Thrombozyten eine zu schwache Sensitivität und Spezifität für die Spiegelung der Krankheitsaktivität aufweisen. Die Bandbreite normaler Thrombozyten-Werte ist zu groß und erschwert eine Beurteilung (Ozturk et al. 2013; Vermeire et al. 2006). Da auch die Leukozyten keinen tendenziellen Unterschied

zwischen Remission und Aktivität zum Zeitpunkt t0 bei MC aufweisen, können die Ergebnisse verschiedener Studien, die ergeben haben, dass Leukozyten zwar teilweise mit der Krankheitsaktivität korrelieren könnten, die Beeinflussung durch andere Faktoren wie Glukokortikoide oder Immunsuppressiva die Aussagekraft allerdings stark dezimiere, bestätigt werden (Desai et al. 2007; Linskens et al. 2001; Nielsen et al. 2000). Bestätigt wird auch, dass Hämoglobin t0 den klinischen Zustand nicht diagnostizieren kann und allein als Marker für die Krankheitsaktivität t0 nicht geeignet ist (Linskens et al. 2001; Wilson et al. 2004).

Die ROC-Analysen der Laborparameter für CU für den Zeitpunkt t0 hingegen haben eine hohe diagnostische Güte für CRP, Thrombozyten, Leukozyten und Hämoglobin ergeben. Lediglich PCT hat sich als nicht geeignet herausgestellt, zwischen klinischer Remission und Aktivität t0 bei CU zu differenzieren. Auch bei CU werden somit die Hypothesen von Thia et al. und Oruc et al. bestätigt, dass PCT sich zwischen Remission und Aktivität bei CED nicht unterscheidet und als Aktivitäts-Marker nicht geeignet ist (Oruc et al. 2009; Thia et al. 2008). Für CRP t0 hat die ROC-Analyse eine AUC von 0,775 (0,625 - 0,926) und einen *Cutpoint* von 1,4 mg/l ergeben. Daher kann interpretiert werden, dass CRP t0 sich auch bei CU als Marker zur Differenzierung zwischen Remission und Aktivität eignet. Eine hohe Sensitivität und PPW zeigen, dass eine klinische Aktivität mit hoher Wahrscheinlichkeit als aktive Krankheit durch CRP t0 zum Zeitpunkt t0 erkannt wird und dass bei Diagnose klinischer Aktivität auch mit hoher Wahrscheinlichkeit eine aktive Krankheit vorliegt. Die Erkennung einer klinischen Remission scheint durch CRP t0 etwas schwächer zu sein und es wird nicht bei allen Patienten, die als in Remission diagnostiziert werden, tatsächlich eine Remission vorliegen. Insgesamt scheint CRP t0 aber als Aktivitäts-Marker zum Zeitpunkt t0 bei CU geeignet zu sein. Das Ergebnis kann durch andere publizierte wissenschaftliche Studien bestätigt werden (Bruining und Loftus 2006; Chamouard et al. 2006; Desai et al. 2007; Henriksen et al. 2008; Oh et al. 2017; Schwenger et al. 1998; Solem et al. 2005; Vermeire et al. 2005, 2006; Yang et al. 2015). In der Studie von Henriksen et al. wurde im Gegensatz zu dem in dieser Studie berechneten *Cutpoint* von 1,4 mg/l ein *Cutpoint* von 23 mg/l für die Diagnose eines erhöhten OP-Risikos, welches auf einen aktiven Verlauf hinweist, aufgezeigt. Es handelt sich allerdings nicht um eine universelle Annahme, die in weiteren Studien bestätigt werden konnte. Da MC grundsätzlich eine stärkere CRP-Reaktion als CU vorweist, kann erklärt werden, dass in dieser Studie ein höherer *Cutpoint* für CRP bei MC als bei CU errechnet werden konnte (Henriksen et al. 2008). Aufgrund der relativ niedrigen Spezifität und des NPW sollte die Diagnose nicht durch CRP t0 allein gestellt werden.

Thrombozyten t0 haben in der ROC-Analyse eine AUC von 0,73 (0,569 - 0,891) ergeben und zeigen sich somit ebenfalls als zur Differenzierung von Remission und Aktivität geeignet. Der *Cutpoint* wurde für $317 \times 10^3/\mu\text{l}$ Thrombozyten t0 berechnet. Aufgrund einer guten AUC und hohen Spezifität können die Thrombozyten t0 für die Differenzierung zwischen Remission und Aktivität herangezogen werden, sollten aber aufgrund der niedrigen Sensitivität und des niedrigen NPW nur in Zusammen-

hang mit weiteren diagnostischen Befunden bewertet werden. Gegenätzlich zu den Ergebnissen bei MC, kann hier die Assoziation einer reaktiven Thrombozytose mit aktiver CED, die sich in einigen publizierten Studien ergeben hat, bestätigt werden. Die Nützlichkeit der Thrombozyten für die Einschätzung der Krankheitsaktivität konnte in dieser Studie für CU bestätigt werden (Collins und Rampton 1997; Danese et al. 2004; Harries et al. 1983; Kapsoritakis et al. 2000; Kayahan et al. 2007). Für Thrombozyten berechnete *Cutpoints* zur Differenzierung zwischen Remission und Aktivität wurden kaum in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht. Ein Vergleich der *Cutpoints* war somit schwer möglich. Die Thrombozytose repräsentiert allerdings vermutlich eine unspezifische Reaktion auf die Entzündung bei CED (Harries et al. 1983; Kapsoritakis et al. 2000).

Für die Leukozyten t0 hat sich eine sehr gute AUC und ein *Cutpoint* von $6,78 \times 10^3/\mu\text{l}$ ergeben. Sensitivität und Spezifität sind ebenfalls sehr hoch. Die Leukozyten t0 scheinen sich daher am besten für die Differenzierung zwischen Remission und Aktivität zum Zeitpunkt t0 bei CU zu eignen. Die AUC verspricht eine hohe diagnostische Güte und auch Sensitivität, Spezifität und PPW weisen auf eine hohe diagnostische Güte hin. Lediglich der NPW ist zu niedrig für einen optimalen Biomarker. Insgesamt sind die Leukozyten t0 aber als Aktivitäts-Marker für den Zeitpunkt t0 sehr gut geeignet. Das Ergebnis findet Bestätigung in der wissenschaftlichen Literatur, dass erhöhte Leukozyten einen serologischen Marker darstellen, der zum Teil bei CED mit der Krankheitsaktivität zu korrelieren scheint (Desai et al. 2007; Iskandar und Ciorba 2012; Linskens et al. 2001; Nielsen et al. 2000; Vermeire et al. 2006). Ein Vergleich von *Cutpoints* war auch für Leukozyten schwer möglich, da es kaum Berichte über *Cutpoints* für Leukozyten in veröffentlichten wissenschaftlichen Studien gibt. Dennoch muss auch hier betont werden, dass die Bewertung der Leukozyten t0 aufgrund der Beeinflussung durch Medikamente und des niedrigen NPW nur im Zusammenhang mit weiteren diagnostischen Befunden zu betrachten ist (Linskens et al. 2001).

Hämoglobin t0 hat in der ROC-Analyse eine gute AUC und einen *Cutpoint* von 14,4 g/dl ergeben. Die Sensitivität und der PPW sind hoch, die Spezifität und der NPW sind relativ niedrig. Hämoglobin scheint sich somit auch für eine Differenzierung zwischen Remission und Aktivität zu eignen. Der Wert sollte allerdings aufgrund einer niedrigen Spezifität und eines niedrigen NPW nicht einzeln betrachtet werden, sondern immer im Zusammenhang mit weiteren Befunden. Entgegen der Ergebnisse bei MC kann bei CU bestätigt werden, dass bei Patienten mit aktiver CED eine Anämie deutlich häufiger beobachtet wird als bei Patienten mit inaktiver CED und dass Hämoglobin t0 zum Zeitpunkt t0 die Krankheitsaktivität widerspiegeln kann (Gomollon und Gisbert 2009; Portela et al. 2016; Wilson et al. 2004). In veröffentlichten wissenschaftlichen Studien lassen sich für CU kaum zu vergleichende *Cutpoints* für Hämoglobin finden. Eine Bewertung des in dieser Studie berechneten *Cutpoints* ist somit schwierig.

Zusammenfassend kann demnach beobachtet werden, dass sich bei MC zum Zeitpunkt t0 nur CRP t0 zur Differenzierung zwischen Remission und Aktivität eignet. Bei CU hingegen scheinen sich CRP t0,

Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 zu eignen. Dass PCT t0 weder bei MC, noch bei CU zur Differenzierung geeignet ist, klärt in dieser Studie die bestehende Forschungsfrage, ob PCT t0 als Aktivitätsmarker geeignet ist dahingehend, dass es zur Bestimmung der klinischen Krankheitsaktivität bei CED nicht herangezogen werden sollte. Das Ergebnis kann durch die wissenschaftlichen Studien von Oruc et al. und Thia et al. bestätigt werden (Oruc et al. 2009; Thia et al. 2008).

Die Wichtigkeit des CRP t0 für die Einschätzung der Krankheitsaktivität bei CED wurde in dieser Studie aufgezeigt, da sich CRP t0 sowohl bei MC, als auch bei CU zum Zeitpunkt t0 als geeigneter Aktivitäts-Marker herausgestellt hat. Das Ergebnis kann durch Ergebnisse publizierter wissenschaftlicher Studien untermauert werden (Bruining und Loftus 2006; Chamouard et al. 2006; Desai et al. 2007; Henriksen et al. 2008; Oh et al. 2017; Schwenger et al. 1998; Solem et al. 2005; Vermeire et al. 2005, 2006; Yang et al. 2015). Dass sich bei CU zusätzlich zum CRP auch Thrombozyten, Leukozyten und Hämoglobin zur Differenzierung zwischen Remission und Aktivität zum Zeitpunkt t0 eignen, liefert Hinweise darauf, dass die Pathogenese von MC und CU sich unterscheiden könnte und die beiden Erkrankungen möglicherweise vielmehr zwei unterschiedliche Krankheitsbilder als Unterformen ein- und derselben Grunderkrankung darstellen.

Auch in der wissenschaftlichen Literatur bleibt die Frage ungeklärt, ob MC und CU zwei fundamental unterschiedliche Krankheiten darstellen oder dem gleichen pathogenetischen Mechanismus folgen (Podolsky 2002). Die unterschiedliche Auswirkung von beispielsweise Umweltfaktoren wie Rauchen oder genetischen Faktoren wie Geschlecht auf die Entwicklung von MC und CU unterstützt diese These, dass es sich im Grunde um zwei verschiedene Erkrankungsbilder handeln könnte und darüber hinaus, dass MC in verschiedene Subgruppen mit unterschiedlichen Krankheitsentitäten unterteilt werden könnte (Aldhous et al. 2007; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Loftus 2004; Zhang und Li 2014).

Die unterschiedlichen Reaktionen der Laborparameter bei MC und CU könnten durch eine weitere hypothetische Überlegung erklärt werden, dass MC und CU durchaus ein- und dieselbe Grunderkrankung darstellen, aber unterschiedlich starke Ausprägungen repräsentieren. CU, welche sich durch auf die Mukosa und Submukosa begrenzte Entzündung auszeichnet, könnte hierbei die weniger starke Ausprägung darstellen, MC hingegen aufgrund des transmuralen Befalls die stärker ausgeprägte Erkrankungsform repräsentieren. Da die Laborparameter eine unspezifische Entzündungsreaktion darstellen, könnte somit die unterschiedliche Reaktion der Laborparameter bei MC und CU erklärt werden (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Khor et al. 2011; Loftus 2004; Sartor 2006; Zhang und Li 2014).

4.1.3 Logistische Regressionsanalysen zur Entwicklung eines Diagnosemodells für MC und CU für t0

Die logistische Regressionsanalyse einschließlich einer Rückwärtsselektion hat bei MC ein Diagnosemodell zur Einschätzung der Krankheitsaktivität für den Zeitpunkt t0 aus Geschlecht, CRP t0 und Rauchen ergeben. Dass CRP t0 einen Parameter in einem geeigneten Modell für die Einschätzung der Krankheitsaktivität für MC zum Zeitpunkt t0 darstellt, betont erneut die Wichtigkeit dieses Laborparameters in der Diagnostik der CED, welche in der wissenschaftlichen Literatur bereits aufgezeigt wurde (Bruining und Loftus 2006; Chamouard et al. 2006; Desai et al. 2007; Henriksen et al. 2008; Oh et al. 2017; Schwenger et al. 1998; Solem et al. 2005; Vermeire et al. 2005, 2006; Yang et al. 2015). Die Odds Ratio des CRP t0 reflektiert, dass die Eintrittswahrscheinlichkeit einer Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t0 mit steigendem CRP t0 steigt. Eine unspezifische Entzündungsreaktion kann hier beobachtet werden.

Die Rolle des Geschlechts in der Pathogenese der CED ist in der wissenschaftlichen Literatur nicht eindeutig geklärt. Einige Studien berichten allerdings von einer höheren Prävalenz und einem schwereren Verlauf von MC bei weiblichem Geschlecht (Bouhnik et al. 1996; Wagtmans et al. 2001). Die Ergebnisse konnten in dieser Studie bestätigt werden. Die Odds Ratio weist darauf hin, dass die Eintrittswahrscheinlichkeit einer klinischen Krankheitsaktivität bei MC zum Zeitpunkt t0 bei weiblichem Geschlecht höher ist als bei männlichem.

Die Odds Ratio für Rauchen widerspricht einer gängigen Annahme in der wissenschaftlichen Literatur, dass die Krankheitsaktivität bei Rauchern steigt und Raucher einen schwereren Verlauf von MC erleiden könnten (Feuerstein und Cheifetz 2017; Karczewski et al. 2014; Lakatos et al. 2007; Parkes et al. 2014; Preiss et al. 2014). Im Gegenteil weisen die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass mit steigendem Tabakkonsum die Eintrittswahrscheinlichkeit einer Krankheitsaktivität von MC zum Zeitpunkt t0 zu sinken scheint. Allerdings gibt es in der wissenschaftlichen Literatur ebenso viele publizierte Studien bezüglich des Zusammenhangs von Rauchen und CED, die darauf hinweisen, dass die Hypothese einer höheren Prävalenz und eines schwereren Verlaufs von MC bei Rauchern keinesfalls als universelle Annahme gelten kann (Lindberg et al. 1988; Reif et al. 2000; van der Heide et al. 2011; Verschuere et al. 2012). Die Auswirkungen des Rauchens auf MC und CU werden im Kapitel "4.2 Rauchen und oxidativer Stress" ausführlich besprochen.

Zusammenfassend betrachtet stellt das Modell aus Geschlecht, CRP t0 und Rauchen ein potenziell geeignetes Diagnosemodell zur Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität bei Patienten mit MC zum Zeitpunkt t0 dar, bei dem alle Parameter einen tendenziellen Einfluss auf die Krankheitsaktivität t0 zeigen.

Die logistische Regressionsanalyse einschließlich einer Rückwärtsselektion hat für CU ein Diagnosemodell zur Einschätzung der Krankheitsaktivität für den Zeitpunkt t0 aus Alter bei Erstdiagnose, CRP

t0, Thrombozyten t0 und Thiopurinen t0 ergeben. Dass CRP t0 auch in diesem Diagnosemodell eingeschlossen ist, betont auch an dieser Stelle die Wichtigkeit dieses Laborparameters in der Diagnostik der CED (Bruining und Loftus 2006; Chamouard et al. 2006; Desai et al. 2007; Henriksen et al. 2008; Oh et al. 2017; Schwenger et al. 1998; Solem et al. 2005; Vermeire et al. 2005, 2006; Yang et al. 2015). Die Odds Ratio des CRP t0 reflektiert, dass die Eintrittswahrscheinlichkeit einer Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t0 mit steigendem CRP steigt. Eine unspezifische Entzündungsreaktion kann hier beobachtet werden. Dennoch kann nicht von einem tendenziellen Einfluss ausgegangen werden, da das 95%-Konfidenzintervall die Zahl 1 umfasst.

Das Alter bei Erstdiagnose ist in < 10% bei in der wissenschaftlichen Literatur publizierten Studien untersucht worden, dennoch konnte bei CU ein Trend zu einem weniger schweren Verlauf mit zunehmendem Alter bei Erstdiagnose aufgezeigt werden (Charpentier et al. 2014; Romberg-Camps et al. 2009). Die Odds Ratio des Alters bei Erstdiagnose bei CU scheint die Eintrittswahrscheinlichkeit für eine klinische Aktivität t0 mit steigendem Alter bei Erstdiagnose zu als sinkend zu beschreiben und die bestehenden wissenschaftlichen Ergebnisse zu bestätigen. Es kann allerdings auch hier nicht von einem tendenziellen Einfluss ausgegangen werden, da das 95%-Konfidenzintervall die Zahl 1 umfasst.

Aufgrund der Odds Ratio scheint mit steigenden Thrombozyten t0 die Eintrittswahrscheinlichkeit einer klinischen Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t0 zu steigen. Von der Assoziation einer reaktiven Thrombozytose mit aktiver CED wird in vielen Studien berichtet (Collins und Rampton 1997; Danese et al. 2004; Harries et al. 1983; Kapsoritakis et al. 2000; Kayahan et al. 2007). Die Nützlichkeit der Thrombozyten für die Einschätzung der Krankheitsaktivität wird auch in dieser Studie unterstrichen. Allerdings kann auch bei den Thrombozyten t0 nicht von einem signifikanten Einfluss ausgegangen werden, da wiederum das 95%-Konfidenzintervall die Zahl 1 umfasst. Die Thrombozytose repräsentiert hierbei vermutlich eine unspezifische Reaktion auf die Entzündung bei CED (Harries et al. 1983; Kapsoritakis et al. 2000).

Als vierter Parameter eines Diagnosemodells zur Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität von CU zum Zeitpunkt t0 haben sich aufgrund ihrer Odds Ratio die Thiopurine t0 herausgestellt. Mit der Einnahme von Thiopurinen scheint die Eintrittswahrscheinlichkeit für eine klinische Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t0 zu sinken. Es kann von einem tendenziellen Einfluss ausgegangen werden. Die Wichtigkeit der Thiopurine in der Behandlung von CU und deren Einsatz zur Remissions-Erhaltung wurde betont (Dignass et al. 2011; Feuerstein und Cheifetz 2014; Podolsky 2002). Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass die Eintrittswahrscheinlichkeit einer klinischen Aktivität von CU zum Zeitpunkt t0 unter der Therapie mit Thiopurinen sinkt.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich das Modell aus Alter bei Erstdiagnose t0, CRP t0, Thrombozyten t0 und Thiopurinen als Diagnosemodell zur Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t0 eignet, um eine Tendenz abzuschätzen, dass aber nur die Thiopurine t0 in diesem Modell einen tendenziellen Einfluss zeigen. Das Modell sollte daher im klinischen Alltag

zusammen mit der klinischen Anamnese und/oder weiteren diagnostischen Befunden bewertet werden.

4.2 Rauchen und oxidativer Stress

Bezüglich der Auswirkungen des Zigarettenrauchs auf die Entwicklung von MC und CU existieren Berichte von inkonsistenten oder gegenteiligen Ergebnissen (Karczewski et al. 2014). Der Großteil der Studien berichtet einerseits, dass Rauchen in inverser Korrelation mit der Entwicklung von CU zu stehen und auf die Entwicklung von MC einen schädlichen Effekt zu haben scheint (Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017; Lakatos et al. 2007; Lindberg et al. 1988; Loftus 2004; Parkes et al. 2014; Reif et al. 2000; van der Heide et al. 2011). Bei CU konnte ein dosisabhängiger Effekt des Rauchens auf die Entwicklung der Krankheit gezeigt werden. Hohe Dosen scheinen hierbei weniger mit der Entwicklung einer CU assoziiert zu sein. Bei MC hingegen konnte kein dosisabhängiger Effekt nachgewiesen werden. Rauchen scheint bei MC einen grundsätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung der Krankheit darzustellen (Lindberg et al. 1988). Andererseits hat sich die Assoziation zwischen MC und Rauchen als nicht universell gezeigt und kann nicht in allen Populationen bestätigt werden (Reif et al. 2000). Auch die Auswirkungen des Rauchens auf den Krankheitsverlauf werden diskutiert. Einerseits zeigen Studienergebnisse teilweise eine Assoziation zwischen Rauchen und einem schweren, refraktären Verlauf mit Komplikationen bei MC und einem benignen Verlauf bei CU (Parkes et al. 2014; Reif et al. 2000). Andererseits verweisen weitere Studien darauf, dass bei Rauchern mit MC weniger häufig ein schwerer, strikturierender Verlauf und weniger Hospitalisierungen und Operationen beobachtet werden können. Ebenso konnte in anderen Studien auch kein protektiver Effekt von Rauchen auf den Krankheitsverlauf bei CU nachgewiesen werden (Aldhous et al. 2007; van der Heide et al. 2011).

Betrachtet man die Ergebnisse der deskriptiven Statistik dieser Studie zusammen mit den Ergebnissen der logistischen Regression und der Analyse des Rauchverhaltens zum Zeitpunkt t₀, so fällt auf, dass Raucher eher MC als CU bekommen. Nachdem sich ein MC bei Rauchern entwickelt hat, zeigt sich der Großteil der Patienten in klinischer Remission. Nachdem sich eine CU bei Rauchern entwickelt hat, zeigt sich der Großteil in aktiver Krankheitsphase. Unter den Patienten mit MC finden sich 53 (68,8%) Raucher und nur 24 (31,2%) Nicht-Raucher. Unter den CU-Patienten hingegen sind 23 (65,7%) Nicht-Raucher und nur 12 (34,3%) Raucher. Von den MC-Patienten in Remission sind 35 (74,5%) Raucher und nur 12 (25,5%) Patienten Nicht-Raucher. Von den MC-Patienten mit Aktivität hingegen sind 18 (60%) Patienten Raucher und nur 12 (40%) Patienten Nicht-Raucher. CU-Patienten in Remission bestehen aus 1 (16,7%) Raucher und 5 (83,3%) Nicht-Rauchern, CU-Patienten mit Aktivität bestehen aus 11 (37,9%) Rauchern und 18 (62,1%) Nicht-Rauchern. Demnach kann aus den Ergebnissen dieser Studie geschlossen werden, dass Raucher eine höhere Anfälligkeit für MC als für CU haben. Rauchen scheint einen protektiven Effekt für einen schweren Verlauf bei MC und einen möglicherweise prädisponierenden Effekt für einen schweren Verlauf bei CU zu haben. Ein schwererer Verlauf bei Rauchern mit MC, der zum Teil in wissenschaftlichen Studien gezeigt wurde, konnte folg-

lich in dieser Studie nicht bestätigt werden (Feuerstein und Cheifetz 2017; Karczewski et al. 2014; Lakatos et al. 2007; Parkes et al. 2014; Preiss et al. 2014).

Es wurde hingegen bestätigt, dass diese Hypothese nicht in allen Studien reproduzierbar ist und nicht in allen Patientengruppen als universelle Annahme gelten kann (Lindberg et al. 1988; Reif et al. 2000; van der Heide et al. 2011; Verschuere et al. 2012). Ebenso konnte ein protektiver Effekt von Rauchen für einen schweren Verlauf bei CU in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Das Ergebnis entspricht den Studien von Karczewski et al. und van der Heide et al. (Karczewski et al. 2014; van der Heide et al. 2011).

Eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse könnte darin bestehen, dass die Gasphase des Tabakrauchs eine große Menge NO enthält, das zu einer Dilatation der bronchialen Blutgefäße führt (Alving et al. 1993). Der vasodilatorische Effekt des NO in bronchialen Blutgefäßen wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (Alving et al. 1993; Creagh-Brown et al. 2009). Durch ungefilterten Zigarettenrauch wird der vasodilatorische Effekt des NO in der Lunge durch in der Partikelphase des Rauchs enthaltene Bestandteile mit vasokonstriktorischer Wirkung überlagert (Alving et al. 1993). Das NO wird anschließend im Gegensatz zu den Bestandteilen der Partikelphase des Zigarettenrauchs über u.a. Hämoglobin gebunden (Zhang et al. 2015) und in den Blutgefäßen bis in den Darm transportiert und kann dort seine vasodilatorische Wirkung entfalten. Eine verbesserte Durchblutung (Sanchez Crespo et al. 2010) sowie die antioxidative (Wink et al. 2001) und antiinflammatorische Wirkung (Aktan 2004) des NO könnten zur Reduzierung des oxidativen Stress und zur Verbesserung der Entzündung führen und könnten so den protektiven Effekt des Zigarettenrauchens für einen schweren Verlauf bei MC erklären. Dass Raucher dennoch eher zur Entwicklung eines MC neigen als Nicht-Raucher, kann durch den insgesamt viel höheren oxidativen Stress bei Rauchern als bei Nicht-Rauchern, der durch Tabakrauch ausgelöst wird und zu verstärkter Entzündung führt, erklärt werden (Alving et al. 1993; Lamprecht und Frauwallner 2012; Verschuere et al. 2012). Weiterhin könnte der erhöhte oxidative Stress bei Rauchern erklären, dass diese dazu neigen, MC anstelle von CU zu entwickeln, da MC mit einer transmuralen Entzündung die gravierendere Form der Entzündung mit höherem oxidativen Stress darstellen könnte. Dass Raucher mit CU laut dieser Studie eher eine aktive Krankheit entwickeln als eine CU in Remission, lässt sich darauf zurück führen, dass Zigarettenrauchen bei CU im Vergleich zu MC einen dosisabhängigen Effekt zeigt (Lindberg et al. 1988). In dieser Studie wurde nicht zwischen der Anzahl an Zigaretten pro Tag unterschieden. Dass laut dieser Studie CU-Patienten, die rauchen, eher eine aktive Krankheit als eine Remission entwickeln, kann durch die mangelnde Differenzierung der Tabakdosis erklärt werden.

Ein potenzieller Benefit der Therapie mit antioxidativen Wirkstoffen zur Inhibierung von übermäßigen ROS könnte durch die erläuterte antioxidative Wirkung von NO erklärt werden (Balmus et al. 2016; Biswas 2016; Di Dalmazi et al. 2016; Wink et al. 2001).

4.3 Zusammenhangsanalyse und Entwicklung von Prognosemodellen für t1, t2 und t3 für MC und CU

4.3.1 Analyse von Unterschieden zwischen Remission und Aktivität für t1, t2, t3 bei MC und CU

Bei MC konnten zum Zeitpunkt t1 keine tendenziellen Unterschiede zwischen Remission und Aktivität in Bezug auf die Laborparameter t0 aufgezeigt werden. Zum Zeitpunkt t2 haben sich nur Unterschiede bezüglich CRP t0 und Thrombozyten t0 zwischen Remission und Aktivität ergeben, zum Zeitpunkt t3 nur für Leukozyten t0. Folglich muss davon ausgegangen werden, dass die Laborparameter PCT t0, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0, die zum Zeitpunkt t0 erhoben wurden, nur sehr begrenzt als prognostische Biomarker für eine klinische Krankheitsaktivität zu den Zeitpunkten t2 und t3, gar nicht hingegen für den Zeitpunkt t1 geeignet sind. Der Überlegung, dass Akute-Phase-Proteine, in dieser Studie CRP t0, möglicherweise als laborchemische prognostische Marker für die Vorhersage einer klinischen Krankheitsaktivität von CED geeignet sein könnten, kann nur begrenzt zugestimmt werden (Desai et al. 2007; Linskens et al. 2001; Vermeire et al. 2006). Vielmehr kann die These, dass CRP t0 nur sehr begrenzt als prognostischer Marker für die Krankheitsaktivität bei MC geeignet ist, bestätigt werden (Henriksen et al. 2008). Ebenso kann bestätigt werden, dass Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 bei MC eher nicht als prognostische Marke geeignet sind (Linskens et al. 2001). Die Rolle des PCT in der Prognose der klinischen Krankheitsaktivität bei MC ist kaum untersucht und konnte in dieser Studie als unzureichend aufgezeigt werden.

Bei CU konnten zum Zeitpunkt t1 zwischen Remission und Aktivität bei CRP t0 und Leukozyten t0 aufgezeigt werden. Zum Zeitpunkt t2 hingegen waren Unterschiede bei CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 zwischen Remission und Aktivität zu erkennen, zum Zeitpunkt t3 nur bei CRP t0. Bei CU scheint sich vor allem CRP t0 als prognostischer Marker für eine klinische Krankheitsaktivität zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 zu eignen. Bei CU kann demnach der Überlegung, dass CRP t0 sich als Marker für die Vorhersage einer klinischen Krankheitsaktivität eignen könnte, unter Vorbehalt zugestimmt werden (Desai et al. 2007; Linskens et al. 2001; Vermeire et al. 2006). Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 scheinen sich für die prognostische Vorhersage des Krankheitsverlaufs auch bei CU nur begrenzt zu eignen. Die klinische Krankheitsaktivität kann nicht zu allen Zeitpunkten durch diese Laborparameter vorhergesagt werden. Die Ergebnisse entsprechen daher der Annahme von Linskens et al., dass diese Parameter eher nicht zur Prognose des Krankheitsverlaufs bei CED herangezogen werden sollten (Linskens et al. 2001). Die Bedeutung des PCT t0 konnte auch bei CU als unzureichend für die Prognose des Krankheitsverlaufs aufgezeigt werden.

Schlussendlich scheinen sich die zum Zeitpunkt t0 erhobenen Laborparameter PCT t0, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 zur Vorhersage der klinischen Krankheitsaktivi-

tät bei MC nicht zu eignen. Bei CU scheint am ehesten CRP t0 für die Prognose der Krankheitsaktivität geeignet zu sein.

4.3.2 ROC-Analysen der Laborparameter bei MC und CU für t1, t2, t3

Die präsentierten Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests werden durch die Ergebnisse der ROC-Analysen bestätigt. Zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 zeigen sich bei MC für keinen der Laborparameter t0 AUCs von $> 0,7$. Keiner der Laborparameter t0 scheint bei MC eine akzeptable diagnostische Güte zur Differenzierung zwischen Remission und Aktivität zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 aufzuweisen. Bei CU hingegen zeigt sich zum Zeitpunkt t1 eine sehr gute diagnostische Trennschärfe für CRP t0 und eine angemessene Trennschärfe bei Leukozyten t0. Zum Zeitpunkt t2 zeigen CRP t0, Thrombozyten t0 und Leukozyten t0 akzeptable Trennschärfen zwischen Remission und Aktivität. Zum Zeitpunkt t3 zeigt wiederum CRP t0 die höchste diagnostische Trennschärfe, wenn auch nur mit einer AUC von 0,629 (0,439 - 0,82), die allerdings knapp unter dem akzeptablen Bereich liegt.

Aus den ROC-Analysen kann ebenfalls geschlussfolgert werden, dass sich die zum Zeitpunkt t0 erhobenen Laborparameter PCT t0, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 bei MC nicht zur Prognose der klinischen Krankheitsaktivität für die Zeitpunkte t1, t2 und t3 eignen. Für die Prognose der klinischen Krankheitsaktivität bei CU für die Zeitpunkte t1, t2 und t3 scheint sich hingegen am ehesten CRP t0 zu eignen. Der für CRP t0 berechnete *Cutpoint* zur prognostischen Differenzierung zwischen Remission und Aktivität liegt zum Zeitpunkt t1 bei 1,8 mg/l. Für die Zeitpunkte t2 und t3 liegt der für CRP t0 berechnete *Cutpoint* bei 2,9 mg/l. Aufgrund der Sensitivitäten, Spezifitäten, PPWs und NPWs für die berechneten *Cutpoints* scheint CRP t0 allerdings nur für den Zeitpunkt t1 mit einem *Cutpoint* von 1,8 mg/l potenziell für die Unterscheidung zwischen Remission und Aktivität bei CU geeignet zu sein. Der prognostische Wert des CRP t0 muss allerdings auch bei CU mit Vorsicht betrachtet werden, da die Krankheitsaktivität nicht zu allen Zeitpunkten angemessen differenziert werden kann. In der publizierten wissenschaftlichen Literatur zeigen sich kaum Referenzwerte für *Cutpoints* zur Prognose der klinischen Krankheitsaktivität bei CU. Ein Vergleich ist daher nicht möglich.

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass die zum Zeitpunkt t0 erhobenen Laborparameter PCT t0, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 kaum für die Prognose der Krankheitsaktivität bei MC und CU geeignet sind und nicht allein zur Vorhersage des Verlaufs herangezogen werden sollten. Die Hypothese von Linskens et al. kann bestätigt werden, dass die Laborparameter nicht zur Prognose der Krankheitsaktivität bei CED geeignet sind (Linskens et al. 2001).

4.3.3 Logistische Regressionsanalysen zur Entwicklung von Prognosemodellen für MC und CU für t1, t2 und t3

Die Kombination verschiedener Laborparameter in einem Modell zur Prognose der Krankheitsaktivität bei CED konnte bei MC aufgrund der Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests nur zum Zeitpunkt t2 durchgeführt werden, bei CU nur für die Zeitpunkte t1 und t2. Die logistische Regressionsanalyse

für MC für den Zeitpunkt t2 hat ein Prognosemodell aus CRP t0 und Thrombozyten t0 ergeben. Ein tendenzieller Einfluss konnte hierbei nur für Thrombozyten t0 aufgezeigt werden. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Eintrittswahrscheinlichkeit einer klinischen Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t2 bei MC mit steigenden Thrombozyten t0 sinkt. Da sich die Thrombozyten t0 in o.g. Analysen allerdings als nicht geeignet zur Prognose der Krankheitsaktivität bei MC herausgestellt haben, kann in diesem Fall nur von einem wenig sinnvollen Prognosemodell ausgegangen werden. Für CU hat die logistische Regressionsanalyse für den Zeitpunkt t1 ein Prognosemodell aus nur CRP t0 ergeben. Ein tendenzieller Einfluss des CRP t0 auf den Anstieg der Eintrittswahrscheinlichkeit einer klinischen Aktivität zum Zeitpunkt t1 konnte aufgezeigt werden. Die Entwicklung eines Modells aus mehreren Parametern für den Zeitpunkt t1 war allerdings nicht möglich.

Für den Zeitpunkt t2 hat die logistische Regressionsanalyse für CU ein Prognosemodell aus nur Thrombozyten t0 ergeben. Von einem tendenziellen Einfluss kann allerdings nicht ausgegangen werden, da das 95%-Konfidenzintervall die Zahl 1 umfasst. Das Modell für den Zeitpunkt t2 ist nicht für die Prognose der klinischen Krankheitsaktivität t2 geeignet. Schlussendlich hat sich demnach für keinen der Zeitpunkte t1, t2 oder t3 ein geeignetes Prognosemodell aus Laborparametern ergeben. Bei Betrachtung der Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen zusammen mit den Ergebnissen der Mann-Whitney-U-Tests und ROC-Analysen kann geschlussfolgert werden, dass die zum Zeitpunkt t0 erhobenen Laborparameter PCT t0, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 zur Prognose der klinischen Krankheitsaktivität weder bei MC noch bei CU geeignet sind. Die Annahme von Linskens et al., dass Laborparameter wie Thrombozyten und Hämoglobin nicht für die Prognose eines Verlaufs oder des klinischen Outcomes bei Patienten mit MC oder CU geeignet sind, konnte in dieser Studie bestätigt werden (Linskens et al. 2001). Die Hypothese, dass Laborparameter, deren Rolle bis dato nicht geklärt war, für die Prognose des klinischen Verlaufs bei MC und CU von potenziellem Benefit sein könnte, konnte in dieser Studie widerlegt werden (Desai et al. 2007; Linskens et al. 2001; Vermeire et al. 2006). Durch die Kombination von Laborparametern konnte kein zusätzlicher Benefit erreicht werden.

4.4 Ausblick

Die Größe der in dieser Studie verwendeten Studienpopulation stellt einen wichtigen Vorteil gegenüber bereits in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlichten Studien dar. In Anbetracht der Ergebnisse der statistischen Analysen in dieser Studie kann die Wertigkeit der Laborparameter für die Diagnose der klinischen Krankheitsaktivität hervorgehoben werden. Als besonders geeignet hat sich sowohl bei MC als auch bei CU das CRP erwiesen. Weiterhin haben sich Thrombozyten, Leukozyten und Hämoglobin als relevante Biomarker für die Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität bei CU gezeigt. Im gastroenterologischen Alltag kann die Anwendung des Modells aus Geschlecht, CRP t0 und Rauchen für die Einschätzung der Krankheitsaktivität von MC zum Zeitpunkt t0 in Betracht gezogen werden. Für die Einschätzung der Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t0 bei CU könnte das

Modell aus Alter bei Erstdiagnose, CRP t0, Thrombozyten t0 und Thiopurinen t0 aufgrund des nicht-signifikanten Einflusses der Variablen auf die klinische Krankheitsaktivität jedoch nur unter Vorbehalt angewendet werden. Besonders betont werden muss, dass die entwickelten Modelle aufgrund der limitierten Aussagekraft und der Schwächen dieser Studie (s. u.) nur im Zusammenhang mit weiteren diagnostischen Befunden bewertet werden sollten. Hierfür können Endoskopie, Bildgebung sowie die Erhebung weiterer laborchemischer Parameter, z. B. die Bestimmung von Neutrophilenmarkern im Stuhl, herangezogen werden. Eine Einschätzung der Krankheitsaktivität der CED allein durch die entworfenen diagnostischen Modelle ist nicht zu empfehlen. Für die Prognose der klinischen Krankheitsaktivität nach 6, 12 oder 24 Monaten hingegen hat sich keiner der zum Zeitpunkt t0 erhobenen Laborparameter PCT, CRP, Thrombozyten, Leukozyten und Hämoglobin als geeignet herausgestellt. Die Laborparameter besitzen keine prognostische Güte für die Vorhersage des klinischen Krankheitsverlaufs bei CED und sollten hierfür nicht herangezogen werden.

4.5 Limitationen der Arbeit

Im Rahmen dieser Studie treten Limitationen auf, die bei der Betrachtung der Ergebnisse bedacht werden sollten.

Zunächst besteht die Möglichkeit, dass die Auswahl des Patientenkollektivs durch die Ein- und Ausschlusskriterien zu einem Selektionsbias geführt haben könnte. Ein Vergleich demographischer Parameter wie Alter, Geschlecht und Krankheitsaktivität von Patienten aus der Studienpopulation mit demographischen Parametern von aus der Studie ausgeschlossenen Patienten wurde nicht durchgeführt. Es kann somit ein potenzieller Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Es ist daher möglich, dass Unterschiede zwischen den untersuchten Populationen lediglich aufgrund der Patientenselektion bestehen. Weiterhin besteht ein potenzieller Kritikpunkt an der Studie in der weiten Spannweite der einbezogenen Patientendaten. Der Großteil der Patientendaten entstammt dem Zeitraum zwischen 2014 bis 2017, außerdem wurden allerdings einige Patientendaten aus dem Zeitraum 2009 bis 2014 eingeschlossen. Auch wenn Diagnostik und Therapie der CED sich in diesem Zeitraum nicht maßgeblich verändert haben, kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Patientendaten aufgrund von Entwicklungen und neuen Erkenntnissen bezüglich Diagnostik und Therapie unterscheiden.

Eine weitere Limitation der Arbeit betrifft die Validierung der entwickelten Modelle in dieser Studie. Grundsätzlich erscheint es weniger günstig, entworfene Modelle durch dieselbe Studienpopulation zu validieren, die auch zur Entwicklung der Modelle herangezogen wurde. Es wäre sinnvoll gewesen, die Studienpopulation zufällig in zwei Subpopulationen aufzuteilen und im Folgenden die eine Subpopulation zur Modell-Entwicklung, die andere zur Modell-Validierung heranzuziehen. Aufgrund zu geringer Fallzahlen war das erläuterte Vorgehen mit der verwendeten Studienpopulation leider nicht möglich. Eine Validierung der entwickelten Modelle sollte daher in zukünftigen Studien erfolgen.

Durch die Anwendung vieler verschiedener statistischer Tests und durch die Berechnung multipler p-Werte ergibt sich nachfolgend ein Multiplizitätsproblem: es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass manche signifikante Ergebnisse in Wirklichkeit durch den Zufall verursacht sind und keinen wirklichen Zusammenhang darstellen. Um dem Multiplizitätsproblem zu begegnen, wurden die berechneten p-Werte in dieser Studie nicht als Signifikanzen, sondern als deskriptive Kenngrößen betrachtet.

Die durchgeführte Studie stellt somit eine Hypothesen-generierende, nicht eine Hypothesen-beweisende Studie dar. Das Ziel war es nicht, Zusammenhänge zu beweisen, sondern Verdachtsmomente zu generieren, die in zukünftigen Studien konfirmatorisch überprüft werden sollten.

Die herangezogene Studienpopulation birgt im Allgemeinen die Problematik einer geringen Fallzahl. Durch die Unterteilung der Gesamtpopulation von 154 Patienten in weitere Subpopulationen nach Erkrankung und Krankheitsaktivität resultierten zum Teil sehr geringe Fallzahlen, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnten. Problematischer noch sind die sehr geringen Fallzahlen für die Zeitpunkte t1, t2 und t3. Die Entwicklung von Prognosemodellen war somit stark erschwert.

An der Selektion des Patientenkollektivs muss kritisiert werden, dass die Kriterien „Stuhlkultur“ und „Antibiotika-Therapie“ zur Diagnostik einer Infektion nicht ausreichend sind. Gastrointestinale Infektionen, die teilweise antibiotisch behandelt werden, können durch eine Stuhlkultur zwar mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, infektiöse Komplikationen wie Abszesse etc., die ebenfalls antibiotisch behandelt werden, werden durch eine Stuhlkultur allerdings nicht erfasst. Weiterhin kann eine Reihe anderer Infektionen, die jeglichen Part des Körpers betreffen können, antibiotisch behandelt werden. Eine Differenzierung zwischen infektiösen Komplikationen der CED und anderweitigen, CED-unabhängigen Infektionen ist durch die Kriterien „Stuhlkultur“ und „Antibiotika-Therapie“ nicht möglich, für die Bewertung der inflammatorischen Laborparameter aber von großer Relevanz. Die Analysen inflammatorischer Laborparameter in dieser Studie müssen daher unter Vorbehalt betrachtet werden.

In diesem Zusammenhang muss auch erwähnt werden, dass die Dokumentation der medikamentösen Therapie in den Patientenakten nicht exakt geführt war. Die Einnahme der jeweiligen Medikation war aufgeführt, wann genau Einnahme-Beginn und -Ende aber im Einzelnen datiert waren, war nicht in allen Fällen detailliert dokumentiert. Ob und inwiefern die Einnahme von Medikamenten die Krankheitsaktivität bei CED beeinflusst haben könnte, konnte im Einzelnen nicht immer exakt nachvollzogen werden. Die Aussagekraft der Studie ist hierdurch stark limitiert.

Sinnvoller wäre es weiterhin gewesen, grundsätzlich zwischen Patienten unter medikamentöser Therapie und ohne medikamentöse Therapie zu unterscheiden. Die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien hätte außerdem das Vorhandensein von Nebenerkrankungen, welche laborchemische Parameter ebenfalls verändern können, miteinbeziehen sollen. Ungenau definiert ist auch die Diagnosestellung der jeweiligen CED, in der Studie wurde keine einheitliche Vorgehensweise der Diagnosestellung als

Ein- bzw. Ausschlusskriterium festgelegt. Dies wäre allerdings sinnvoll gewesen, um die Patienten mit hoher Sicherheit der jeweiligen Subpopulation zuordnen zu können.

Einen weiteren relevanten Kritikpunkt an der Studie stellt die Analyse des Rauchverhaltens dar. Die Definition von Rauchen und Nicht-Rauchen wurde in dieser Studie nicht eindeutig festgelegt. Als Raucher wurden Patienten eingeordnet, die in der Anamnese zum jeweiligen Untersuchungstermin angaben, zu rauchen. Hierbei wurde nicht klar definiert, ab wie vielen Zigaretten pro Tag ein Patient als Raucher gilt, sowie nicht zwischen der Anzahl an Zigaretten pro Tag differenziert. Ebenso wurde nicht zwischen Ex-Raucher und Nicht-Raucher unterschieden und es wurde nicht definiert, wie lange ein Patient das Rauchen quittiert haben muss, um als Nicht-Raucher zu gelten. Ob ein Patient Ex-Raucher oder Nicht-Raucher ist, ist im Hinblick auf die Thematik jedoch von großer Relevanz, da einige Studien von einem erhöhten Risiko für MC und CU bei Ex-Rauchern sprechen (Karczewski et al. 2014; Lakatos et al. 2007; Lindberg et al. 1988). Auf die Rauchanamnese allein sollte man sich grundsätzlich eher weniger verlassen. Patienten sind oft nicht ganz ehrlich oder definieren Rauchen anders als Ärzte. Aufgrund der retrospektiven Natur der Studie war eine genauere Rauchanamnese allerdings nicht möglich. Ein Vergleich von Rauchern und Nicht-Rauchern war in dieser Studie dadurch erschwert bzw. ungenau.

Mit Bezug auf das Thema Rauchen muss thematisiert werden, dass in dieser Studie Prävalenzfälle statt Inzidenzfälle für die Analysen verwendet wurden. Es besteht somit die Gefahr eines Recall-Bias und einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse (Lindberg et al. 1988).

Von besonderer Bedeutung scheint auch die Wahl der Kontrollgruppe zu sein (Lindberg et al. 1988). In dieser Studie ist keine Kontrollgruppe einbezogen worden. Sinnvollerweise hätte jedoch eine Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung herangezogen werden sollen, um Richtung und Ausmaß der Analyseergebnisse nicht zu verzerren (Lindberg et al. 1988).

Kritisch reflektiert werden sollten die in dieser Arbeit verwendeten Scores zur Messung der klinischen Krankheitsaktivität bei MC und CU. Für die Messung der Krankheitsaktivität bei MC wurde der HBI verwendet, für CU der pMayo-Score. Die Einschätzung erfolgt hierbei sehr subjektiv. Der behandelnde Arzt spiegelt seinen Eindruck des klinischen Zustands in der Vergabe von Punkten wider, welche nachfolgend Remission und Aktivität definieren. Wie im Einzelnen beispielsweise das generelle Wohlbefinden zur Erhebung des HBI eingeschätzt wird, ist sehr patienten- und untersucher-abhängig und schwer zu objektivieren. Auch die Anzahl flüssiger Stühle könnte dazu beitragen, dass die Validität des HBI limitiert ist, Patienten schätzen die Konsistenz des Stuhls unterschiedlich ein. Beim HBI wird für jeden einzelnen flüssigen Stuhl ein Punkt vergeben, die Anzahl flüssiger Stühle kann die Punktzahl des Scores daher schnell, aber subjektiv in die Höhe treiben (IBD Clinic University of Alberta - HBI 2016). Eine adäquate und objektive Einschätzung der Krankheitsaktivität könnte durch den HBI schwierig sein. Ähnlich verhält es sich bei der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den pMayo-Score. Hier wird zur Erhebung des Scores ebenfalls die Schwere der Aktivität durch eine globale Be-

wertung des Arztes geschätzt (IBD Clinic University of Alberta - pMayo-Score 2016). Die Punktzahl des Scores wird somit durch die Patienten- und Untersucher-abhängige Bewertung subjektiv beeinflusst. Dennoch haben sich sowohl HBI, als auch der pMayo-Score bei in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlichten Studien in der Anwendung für retrospektive Studien als geeignet erwiesen und wurden aufgrund der für eine retrospektive Studie vorhandenen Datenlage in dieser Arbeit verwendet (Best 2006; Lewis et al. 2008). Zur Bestätigung der Ergebnisse sollten aufgrund der erläuterten Limitationen der Arbeit weitere Studien zur Rolle laborchemischer und klinischer Parameter bei CED durchgeführt werden.

5 Zusammenfassung und Fazit

Nachfolgend werden die Ergebnisse im Gesamt-Zusammenhang betrachtet. Ein Fazit über die Validität der Ergebnisse wird gezogen und die Nützlichkeit der erarbeiteten Modelle für den gastroenterologischen Alltag wird bewertet.

5.1 Zusammenfassung

Das primäre Ziel der Studie war es, den Zusammenhang der zum Zeitpunkt t0 erhobenen Laborparameter PCT, CRP, Thrombozyten, Leukozyten und Hämoglobin mit der klinischen Krankheitsaktivität bei Patienten mit MC und CU zum Zeitpunkt t0 zu untersuchen und unter Einbezug weiterer klinischer und demographischer Parameter ein Diagnosemodell zur Einschätzung derselben zum Zeitpunkt t0 für den gastroenterologischen Alltag zu entwerfen. Zur Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität bei MC und CU wurden die Aktivitäts-Scores HBI und pMayo-Score herangezogen. Für MC konnte ein potenzieller Zusammenhang von PCT t0, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0, Hämoglobin t0, Geschlecht, Rauchen, OP t0, Biologika t0 und Antibiotika t0 mit der Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t0 gezeigt werden. CRP t0 erwies sich unter den Laborparametern als der am besten geeignete Aktivitätsmarker zur Einschätzung der Krankheitsaktivität mit einem *Cutpoint* von 41,1 mg/l. Für CU konnte ein potenzieller Zusammenhang von Alter bei Erfassung t0, Alter bei Erstdiagnose, CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0, Hämoglobin t0, Kortison t0 und Thiopurinen t0 mit der Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t0 gezeigt werden. Als geeignete Aktivitätsmarker unter den Laborparametern erwiesen sich hierbei CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0. Der *Cutpoint* für CRP t0 lag bei 1,4 mg/l, für Thrombozyten t0 bei $317 \times 10^3/\mu\text{l}$, für Leukozyten t0 bei $6,79 \times 10^3/\mu\text{l}$ und für Hämoglobin bei 14,4 g/dl.

Ein diagnostisches Modell zur Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität von MC zum Zeitpunkt t0 konnte aus Geschlecht, CRP t0 und Rauchen entworfen werden. Bei Frauen zeigte sich eine höhere Eintrittswahrscheinlichkeit für eine klinische Krankheitsaktivität als bei Männern; ebenso erwies sich die Eintrittswahrscheinlichkeit einer Aktivität bei Nicht-Rauchern höher als bei Rauchern. Mit steigendem CRP t0 konnte ein Anstieg der Eintrittswahrscheinlichkeit für eine klinische Krankheitsaktivität beobachtet werden. Alle Parameter zeigten einen tendenziellen Einfluss auf die klinische Krankheitsaktivität. Für CU konnte zur Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität für den Zeitpunkt t0 ein diagnostisches Modell aus Alter bei Erfassung, CRP t0, Thrombozyten t0 und Thiopurinen t0 entworfen werden. Mit höherem Alter bei Erfassung zeigte sich ein Absinken der Chance auf eine Krankheitsaktivität, mit steigenden Thrombozyten t0 und Leukozyten t0 eine erhöhte Chance auf eine Krankheitsaktivität. Unter der Therapie mit Thiopurinen t0 konnte eine sinkende Eintrittswahrscheinlichkeit für eine klinische Aktivität von CU beobachtet werden. Ein signifikanter Einfluss auf die klinische Krankheitsaktivität hat sich allerdings nur für die Thiopurine t0 ergeben.

Als sekundäres Ziel der Arbeit wurde die Untersuchung des Zusammenhangs der zum Zeitpunkt t0 erhobenen Laborparameter PCT, CRP, Thrombozyten, Leukozyten und Hämoglobin mit der klinischen Krankheitsaktivität bei Patienten mit MC und CU zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 sowie die Entwicklung prognostischer Modelle für die Vorhersage der klinischen Krankheitsaktivität durch die Laborparameter t0 für die Zeitpunkte t1, t2 und t3, definiert. Ein potenzieller Zusammenhang von Laborparametern t0 mit der Krankheitsaktivität konnte für MC zum Zeitpunkt t1 nicht festgestellt werden. Zum Zeitpunkt t2 zeigte sich ein potenzieller Zusammenhang nur für CRP t0 und Thrombozyten t0, zum Zeitpunkt t3 nur für Leukozyten t0. Keiner der Laborparameter t0 hat sich als geeigneter Biomarker für die Prognose der klinischen Krankheitsaktivität für die Zeitpunkte t1, t2 und t3 erwiesen. Für CU konnte ein potenzieller Zusammenhang zwischen Laborparametern t0 und klinischer Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t1 für CRP t0 und Leukozyten t0 aufgezeigt werden. Zum Zeitpunkt t2 konnte ein potenzieller Zusammenhang von CRP t0, Thrombozyten t0, Leukozyten t0 und Hämoglobin t0 mit der klinischen Krankheitsaktivität beobachtet werden, zum Zeitpunkt t3 nur für CRP t0.

Als potenziell geeignete Biomarker für die Prognose der klinischen Krankheitsaktivität erwiesen sich für den Zeitpunkt t1 CRP t0 und Leukozyten t0 mit den *Cutpoints* 1,8 mg/l und $6,79 \times 10^3/\mu\text{l}$. Als prognostische Biomarker für den Zeitpunkt t2 erwiesen sich CRP t0, Thrombozyten t0 und Leukozyten t0 als potenziell geeignet. Der *Cutpoint* für CRP t0 lag bei 2,9 mg/l, für Thrombozyten t0 bei $317 \times 10^3/\mu\text{l}$ und für Leukozyten t0 bei $7,16 \times 10^3/\mu\text{l}$. Für den Zeitpunkt t3 konnten keine geeigneten Biomarker zur Prognose der klinischen Krankheitsaktivität beobachtet werden. Da sich schlussendlich allerdings keiner der aufgeführten Biomarker zu allen drei Zeitpunkten als geeignet herausgestellt hat, kann auch bei CU keiner der Laborparameter t0 als Biomarker für eine Prognose des klinischen Krankheitsverlaufs für die Zeitpunkte t1, t2 und t3 herangezogen werden. Für MC konnte nur für den Zeitpunkt t2 ein prognostisches Modell aus Biomarkern entwickelt werden. CRP t0 und Thrombozyten t0 zeigten hierbei einen möglichen Einfluss. Dennoch hat sich das Modell als nicht geeignet herausgestellt. Für CU konnten nur für die Zeitpunkte t1 und t2 prognostische Modelle entwickelt werden. Für den Zeitpunkt t1 hat sich lediglich CRP t0 als potenzielle Einflussvariable herausgestellt. Da der Einfluss allerdings nicht signifikant war, kann das Modell aus CRP t0 für die Prognose der klinischen Krankheitsaktivität für den Zeitpunkt t1 nicht als sinnvoll erachtet werden. Für den Zeitpunkt t2 hat sich ein prognostisches Modell aus Thrombozyten t0 ergeben. Da sich die Thrombozyten t0 allerdings als nicht geeignet für die prognostische Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität erwiesen haben, kann dieses Modell ebenfalls nicht als sinnvoll erachtet werden.

Weiterhin wurde analysiert, dass Raucher eine Prädisposition für die Entwicklung eines MC anstelle einer CU aufweisen. Raucher, die bereits einen MC entwickelt haben, befinden sich hauptsächlich in einer Remissionsphase der Krankheit. Raucher, die hingegen eine CU entwickelt haben, befinden sich vornehmlich in einer Aktivitätsphase der Erkrankung.

5.2 Fazit

Die in der Studie erarbeiteten Analyseergebnisse weisen darauf hin, dass bei MC zum Zeitpunkt t0 vor allem das CRP t0 zur Einschätzung der klinischen Krankheitsaktivität verwendet werden sollte. Zusätzlich sollten die Parameter Geschlecht und Rauchen zur verbesserten Einschätzung der Krankheitsaktivität herangezogen werden. Bei CU sollten CRP t0, Thrombozyten t0 und eventuell Leukozyten t0 sowie Hämoglobin t0 zur Einschätzung der Krankheitsaktivität t0 untersucht werden. Zur verbesserten Einschätzung der Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt t0 sollten Alter bei Erfassung, CRP t0, Thrombozyten t0 und Thiopurine t0 in Zusammenschau betrachtet werden. Zur Prognose der klinischen Krankheitsaktivität für die Zeitpunkte t1, t2 und t3 sollte keiner der zum Zeitpunkt t0 erhobenen Laborparameter PCT, CRP, Thrombozyten, Leukozyten und Hämoglobin herangezogen werden. Rauchen stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung eines MC dar. Auf den Verlauf des MC hat Rauchen einen protektiven Effekt. Bezüglich des Verlaufs der CU hat Rauchen einen prädisponierenden Effekt für eine Krankheitsaktivität.

6 Literatur

- Aktan F (2004): iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci* 75, 639-653
- Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J (2007): Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification. *Am J Gastroenterol* 102, 577-588
- Alving K, Fornhem C, Lundberg JM (1993): Pulmonary effects of endogenous and exogenous nitric oxide in the pig: relation to cigarette smoke inhalation. *Br J Pharmacol* 110, 739-746
- Balmus IM, Ciobica A, Trifan A, Stanciu C (2016): The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in Inflammatory Bowel Disease: Clinical aspects and animal models. *Saudi J Gastroenterol* 22, 3-17
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J (2006): Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 130, 650-656
- Becker KL, Snider R, Nylen ES (2010): Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol* 159, 253-264
- Best WR (2006): Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis* 12, 304-310
- Biswas SK (2016): Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid Med Cell Longev* 2016, 5698931
- Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, Modigliani R, Rambaud JC (1996): Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 347, 215-219
- Bruining DH, Loftus EV (2006): Evolving diagnostic strategies for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 8, 478-485
- Chamouard P, Richert Z, Meyer N, Rahmi G, Baumann R (2006): Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4, 882-887
- Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne JE, Vasseur F, Dupas JL, Cortot A, Dauchet L, et al. (2014): Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 63, 423-432
- Chung SH, Lee HW, Kim SW, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH (2016): Usefulness of Measuring Serum Procalcitonin Levels in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver* 10, 574-580
- Coleman JW (2002): Nitric oxide: a regulator of mast cell activation and mast cell-mediated inflammation. *Clin Exp Immunol* 129, 4-10
- Collins CE, Rampton DS (1997): Review article: platelets in inflammatory bowel disease--pathogenetic role and therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther* 11, 237-247
- Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, Allez M, Dupas JL, Reimund JM, Savoye G, et al. (2013): Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 145, 758-765.e752; quiz e714-755
- Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW (2009): Bench-to-bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *Crit Care* 13, 221
- D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lemann M, Marteau P, Rutgeerts P, Scholmerich J, et al. (2007): A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 132, 763-786

- Danese S, Motte Cd Cde L, Fiocchi C (2004): Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 99, 938-945
- Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Begue RJ, Piette JC, Aumaitre O (2003): Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 62, 337-340
- Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ (2007): Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 25, 247-255
- Di Dalmazi G, Hirshberg J, Lyle D, Freij JB, Caturegli P (2016): Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity. *Auto Immun Highlights* 7, 11
- Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, Bokemeyer B, Fichtner-Feigl S, Hagel S, Herrlinger KR, et al. (2011): Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z Gastroenterol* 49, 1276-1341
- Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R (1997): Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 40, 1250-1256
- Falvey JD, Hoskin T, Meijer B, Ashcroft A, Walmsley R, Day AS, Geary RB (2015): Disease activity assessment in IBD: clinical indices and biomarkers fail to predict endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 21, 824-831
- Fasano A (2011): Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev* 91, 151-175
- Feuerstein JD, Cheifetz AS (2014): Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc* 89, 1553-1563
- Feuerstein JD, Cheifetz AS (2017): Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 92, 1088-1103
- Ge X, Hu D, Cao Y, Liu Z, Ding C, Tian H, Gong J, Zhu W, Li N, Li J (2016): Procalcitonin in Crohn's disease with fever episodes, a variable to differentiate intra-abdominal abscess from disease flares. *Int J Surg* 36, 34-39
- Gomollon F, Gisbert JP (2009): Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 15, 4659-4665
- Harries AD, Fitzsimons E, Fifield R, Dew MJ, Rhoades J (1983): Platelet count: a simple measure of activity in Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 286, 1476
- Harvey RF, Bradshaw JM (1980): A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1, 514
- Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B, Group IS (2008): C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 57, 1518-1523
- Hochschule Luzern - Empirical Methods (2017): Hochschule Luzern - Empirical Methods - Pearson-Chi-Quadrat-Verteilungstest. <https://www.empirical-methods.hslu.ch/entscheidbaum/unterschiede/proportionen-und-haeufigkeiten/pearson-chi-quadrat-verteilungstest/>; Zugriff 28.12.2017
- IBD Clinic University of Alberta - HBI (2016): IBD Clinic University of Alberta - Harvey-Bradshaw-Index. <http://www.ibdclinic.ca/resources/harvey-bradshaw-index/>; Zugriff 01.10.2017

- IBD Clinic University of Alberta - pMayo-Score (2016): IBD Clinic University of Alberta - Partial Mayo Scoring Index. <http://www.ibdclinic.ca/resources/partial-mayo-scoring-index/>; Zugriff 01.10.2017
- Iskandar HN, Ciorba MA (2012): Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res* 159, 313-325
- Joo K, Park W, Lim MJ, Kwon SR, Yoon J (2011): Serum procalcitonin for differentiating bacterial infection from disease flares in patients with autoimmune diseases. *J Korean Med Sci* 26, 1147-1151
- Jorgensen LG, Fredholm L, Hyltoft Petersen P, Hey H, Munkholm P, Brandslund I (2005): How accurate are clinical activity indices for scoring of disease activity in inflammatory bowel disease (IBD)? *Clin Chem Lab Med* 43, 403-411
- Kapsoritakis AN, Potamianos SP, Sfiridaki AI, Koukourakis MI, Koutroubakis IE, Roussomoustakaki MI, Manousos ON, Kouroumalis EA (2000): Elevated thrombopoietin serum levels in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 95, 3478-3481
- Karagoz E, Tanoglu A (2014): Clinical importance of serum procalcitonin in ulcerative colitis patients. *World J Gastroenterol* 20, 15941-15942
- Karczewski J, Poniedziałek B, Rzymski P, Rychlewska-Hanczewska A, Adamski Z, Wiktorowicz K (2014): The effect of cigarette smoking on the clinical course of inflammatory bowel disease. *Przeegląd Gastroenterol* 9, 153-159
- Kayahan H, Akarsu M, Ozcan MA, Demir S, Ates H, Unsal B, Akpinar H (2007): Reticulated platelet levels in patients with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 22, 1429-1435
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ (2011): Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 474, 307-317
- Kim SE (2016): Serum Procalcitonin Is a Candidate Biomarker to Differentiate Bacteremia from Disease Flares in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver* 10, 491-492
- Koido S, Ohkusa T, Takakura K, Odahara S, Tsukinaga S, Yukawa T, Mitobe J, Kajihara M, Uchiyama K, Arakawa H, et al. (2013): Clinical significance of serum procalcitonin in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 19, 8335-8341
- Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L (2007): Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol* 13, 6134-6139
- Lamprecht M, Frauwallner A (2012): Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. *Med Sport Sci* 59, 47-56
- Lee SH, Kim MJ, Chang K, Song EM, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ, et al. (2017): Fecal calprotectin predicts complete mucosal healing and better correlates with the ulcerative colitis endoscopic index of severity than with the Mayo endoscopic subscore in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 17, 110
- Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH (2008): Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 14, 1660-1666
- Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G (1988): Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 29, 352-357
- Linskens RK, van Bodegraven AA, Schoorl M, Tuynman HA, Bartels P (2001): Predictive value of inflammatory and coagulation parameters in the course of severe ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 46, 644-648
- Loftus EV, Jr. (2004): Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 126, 1504-1517

- Medilearn (1996 - 2018): Medilearn - Statistik-Support für Studenten - ROC-Kurven-Analyse. <http://www.medi-learn.de/humanmedizin/medizinstudium-vorklinik/artikel/ROC-Kurven-Analyse-Seite1.php>, Zugriff 03.01.2018
- Medistat - Medizinische Statistik (2018a): Medistat - Medizinische Statistik - Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert. <https://www.medistat.de/glossar/diagnostischer-test/sensitivitaet-vorhersagewert/>; Zugriff 03.01.2018
- Medistat - Medizinische Statistik (2018b): Medistat - Medizinische Statistik - Youden-Index. <https://www.medistat.de/glossar/diagnostischer-test/youden-index/>; Zugriff 03.01.2018
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, et al. (2012): Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 142, 46-54.e42; quiz e30
- Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, Inokuchi T, Takei D, Morito Y, Akita M, Takahashi S, Hori K, Harada K, et al. (2014): Slight increases in the disease activity index and platelet count imply the presence of active intestinal lesions in C-reactive protein-negative Crohn's disease patients. *Intern Med* 53, 1905-1911
- Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH (2000): Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 95, 359-367
- Norouzinia M, Chaleshi V, Alizadeh AHM, Zali MR (2017): Biomarkers in inflammatory bowel diseases: insight into diagnosis, prognosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 10, 155-167
- Novustat - Statistik-Glossar (2017): Novustat - Statistik-Glossar - p-Wert-Statistik und Hypothesentests. <https://novustat.com/statistik-glossar/p-wert-statistik.html>; Zugriff 15.11.2017
- Oh K, Oh EH, Baek S, Song EM, Kim GU, Seo M, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Kim KJ, et al. (2017): Elevated C-reactive protein level during clinical remission can predict poor outcomes in patients with Crohn's disease. *PLoS One* 12, e0179266
- Oruc N, Ozutemiz O, Osmanoglu N, Ilter T (2009): Diagnostic value of serum procalcitonin in determining the activity of inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol* 20, 9-12
- Oussalah A, Laurent V, Bruot O, Gueant JL, Regent D, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L (2010): Additional benefit of procalcitonin to C-reactive protein to assess disease activity and severity in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 32, 1135-1144
- Ozturk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, Aydinli M, Kadayifci A, Kepekci Y (2013): Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17, 334-341
- Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL (2007): Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J Gastroenterol* 13, 2028-2036
- Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO (2014): Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis* 8, 717-725
- Persborn M, Gerritsen J, Wallon C, Carlsson A, Akkermans LM, Soderholm JD (2013): The effects of probiotics on barrier function and mucosal pouch microbiota during maintenance treatment for severe pouchitis in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 38, 772-783
- PH Ludwigsburg - Statistische Auswertungen mit SPSS (2011): Einfache statistische Auswertungen mit dem Programm SPSS. https://www.ph-ludwigsburg.de/fileadmin/subsites/1c-ppsy-t-01/user_files/Dette-Hagenmeyer/Anleitung_SPSS_2014-01-28.pdf; Zugriff 28.12.2017
- Podolsky DK (2002): Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 347, 417-429

- Portela F, Lago P, Cotter J, Goncalves R, Vasconcelos H, Ministro P, Lopes S, Eusebio M, Morna H, Cravo M, et al. (2016): Anaemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease - A Nationwide Cross-Sectional Study. *Digestion* 93, 214-220
- Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignass A, Hauser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, et al. (2014): Aktualisierte S3-Leitlinie – Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn 2014. *Z Gastroenterol* 52, 1431-1484
- Reif S, Lavy A, Keter D, Fich A, Eliakim R, Halak A, Broide E, Niv Y, Ron Y, Patz J, et al. (2000): Lack of association between smoking and Crohn's disease but the usual association with ulcerative colitis in Jewish patients in Israel: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 95, 474-478
- Rieder F, Paul G, Schnoy E, Schleder S, Wolf A, Kamm F, Dirmeier A, Strauch U, Obermeier F, Lopez R, et al. (2014): Hemoglobin and hematocrit levels in the prediction of complicated Crohn's disease behavior--a cohort study. *PLoS One* 9, e104706
- Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, Van Deursen C, Hameeteman WH, Wolters FL, Russel MG, et al. (2009): Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 104, 371-383
- Sanchez Crespo A, Hallberg J, Lundberg JO, Lindahl SG, Jacobsson H, Weitzberg E, Nyren S (2010): Nasal nitric oxide and regulation of human pulmonary blood flow in the upright position. *J Appl Physiol* (1985) 108, 181-188
- Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, Present DH, Rutgeerts P, Scholmerich J, Stange EF, et al. (2002): A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 122, 512-530
- Sartor RB (2006): Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3, 390-407
- Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K (1998): CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 26, 274-276
- Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ (2005): Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 11, 707-712
- Thia KT, Chan ES, Ling KL, Ng WY, Jacob E, Ooi CJ (2008): Role of procalcitonin in infectious gastroenteritis and inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 53, 2960-2968
- Topf U, Suppanz I, Samluk L, Wrobel L, Boser A, Sakowska P, Knapp B, Pietrzyk MK, Chacinska A, Warscheid B (2018): Quantitative proteomics identifies redox switches for global translation modulation by mitochondrially produced reactive oxygen species. *Nat Commun* 9, 324
- Universität Zürich - Methodenberatung (2016): Universität Zürich - Methodenberatung - Mann-Whitney-U-Test. <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/mann.html>; Zugriff am 28.12.2017
- Universität Zürich - Methodenberatung (2017): Universität Zürich - Methodenberatung - Logistische Regressionsanalyse. <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/zusammenhaenge/lreg.html>; Zugriff 29.12.2017
- van der Heide F, Wassenaar M, van der Linde K, Spoelstra P, Kleibeuker JH, Dijkstra G (2011): Effects of active and passive smoking on Crohn's disease and ulcerative colitis in a cohort from a regional hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23, 255-261

-
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P (2005): The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2, 580-586
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P (2006): Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 55, 426-431
- Verschuere S, De Smet R, Allais L, Cuvelier CA (2012): The effect of smoking on intestinal inflammation: what can be learned from animal models? *J Crohns Colitis* 6, 1-12
- Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezaand RA (2001): Gender-related differences in the clinical course of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 96, 1541-1546
- Weiß C (2007): Studien verstehen: Prüfen der Signifikanz - Woher kommt das kleine „p“? https://www.umm.uni-heidelberg.de/inst/biom/prints/Viamedici_2007.pdf; Zugriff 15.11.2017
- Wilson A, Reyes E, Ofman J (2004): Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 116 Suppl 7A, 44s-49s
- Wink DA, Miranda KM, Espey MG, Pluta RM, Hewett SJ, Colton C, Vitek M, Feelisch M, Grisham MB (2001): Mechanisms of the antioxidant effects of nitric oxide. *Antioxid Redox Signal* 3, 203-213
- Yang DH, Yang SK, Park SH, Lee HS, Boo SJ, Park JH, Na SY, Jung KW, Kim KJ, Ye BD, et al. (2015): Usefulness of C-reactive protein as a disease activity marker in Crohn's disease according to the location of disease. *Gut Liver* 9, 80-86
- Zhang R, Hess DT, Qian Z, Hausladen A, Fonseca F, Chaube R, Reynolds JD, Stamler JS (2015): Hemoglobin betaCys93 is essential for cardiovascular function and integrated response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112, 6425-6430
- Zhang YZ, Li YY (2014): Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 20, 91-99