

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Stiftungslehrstuhl für Integrative Medizin –  
Schwerpunkt translationale Gastroenterologie

**Untersuchung von verschiedenen Prädiktoren  
für den Krankheitsverlauf von Patienten mit Colitis Ulcerosa**

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Kerstin Kofink  
aus Ludwigshafen am Rhein

2022

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/78296

**URN:** urn:nbn:de:hbz:465-20230424-122742-8

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Langhorst  
2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. A. Bokemeyer

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Januar 2023

## **PUBLIKATIONEN**

### **Ursprungsstudie (MBM\_COL)**

Langhorst, J., Schöls, M., Cinar, Z., Eilert, R., Kofink, K., Paul, A., Zempel, C., Elsenbruch S., Lauche R., Ahmed, M., Haller, D., Cramer, H., Dobos, G., Koch, A. K. (2020): Comprehensive Lifestyle-Modification in Patients with Ulcerative Colitis – A Randomized Controlled Trial. Journal of Clinical Medicine 2020 Sep 24;9(10): E3087. jcm9103087.

### **Weitere Publikationen im Rahmen der MBM\_COL Studie**

Koch, A. K., Schöls, M., Haller, H., Anheyer, D., Cinar, Z., Eilert, R., Kofink, K., Engler, H., Elsenbruch, S., Cramer, H., Dobos, G., Langhorst, J. (2021): Comprehensive Lifestyle Modification Influences Medium-Term and Artificially Induced Stress in Ulcerative Colitis-A Sub-Study within a Randomized Controlled Trial Using the Trier Social Stress Test. Journal of Clinical Medicine 2021 Nov 14;10(21): E5070. jcm10215070.

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	7
<b>1.1 Ätiologie einer Colitis Ulcerosa</b> .....	7
<b>1.2 Symptomatik und Krankheitsverlauf einer Colitis Ulcerosa</b> .....	8
<b>1.3 Diagnostik einer Colitis Ulcerosa</b> .....	10
<b>1.4 Therapie einer Colitis Ulcerosa</b> .....	11
<b>1.5 Prädiktoren</b> .....	12
<b>1.5.1 Blutparameter</b> .....	13
<b>1.5.2 Stuhlparameter</b> .....	14
<b>1.5.3 Mikrobiom</b> .....	18
<b>1.5.4 Endoskopie und Histologie</b> .....	23
<b>1.5.5 Psychometrische Daten</b> .....	24
<b>1.6 Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	26
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	29
<b>2.1 Hintergrundinformation zur MBM_COL Studie</b> .....	29
<b>2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien</b> .....	30
<b>2.1.2 Patientenrekrutierung</b> .....	31
<b>2.2 Definition eines klinischen Rezidivs</b> .....	32
<b>2.3 Analysegruppen</b> .....	33
<b>2.4 Prädiktoren</b> .....	34
<b>2.4.1 Blutparameter</b> .....	34

2.4.2	Stuhlparameter .....	34
2.4.3	Mikrobiom.....	35
2.4.4	Endoskopie und Histologie .....	36
2.4.5	Psychometrische Daten .....	37
2.5	Kontrollvariablen .....	39
2.6	Stichprobengröße und statistische Auswertung .....	40
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>41</b>
3.1	Patientendaten .....	41
3.2	Mittelwerte und Mediane der Prädiktoren .....	43
3.3	Korrelationen .....	45
3.4	Regressionsanalysen .....	48
3.4.1	Blutparameter .....	48
3.4.2	Stuhlparameter .....	49
3.4.3	Endoskopie und Histologie .....	50
3.4.4	Psychometrische Daten .....	51
3.5	Mikrobiom.....	52
3.5.1	Alpha-Diversität.....	52
3.5.2	Beta-Diversität .....	53
3.5.3	Taxonomische Komposition.....	54
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>56</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	56
4.2	Interpretation der Ergebnisse .....	56
4.2.1	Blutparameter .....	57

4.2.2	Stuhlparameter .....	58
4.2.3	Mikrobiom.....	64
4.2.4	Endoskopie und Histologie .....	71
4.2.5	Psychometrische Daten .....	74
4.3	Limitationen der Studie .....	78
4.4	Implikation für weitere Forschung/Praxis .....	81
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>84</b>
<b>7</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>94</b>
<b>8</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>95</b>
<b>9</b>	<b>FRAGEBOGENVERZEICHNIS .....</b>	<b>96</b>
<b>10</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>110</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>112</b>
<b>12</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>113</b>

## **1 EINLEITUNG**

Die Colitis Ulcerosa gehört wie der Morbus Crohn zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Die Inzidenz der Colitis Ulcerosa in Europa beträgt 24,3 pro 100.000 Einwohnern, die Prävalenz liegt bei 505 pro 100000 Einwohnern mit einer Häufung in Nordeuropa (Ungaro et al., 2017). Die Prävalenz und Inzidenz sind in den Industrieländern am höchsten (Danese & Fiocchi, 2011). Aber auch in Schwellenländern steigt die Inzidenz von CED. Global nimmt die Prävalenz der CED zu (Ng et al., 2018). Der Erkrankungsgipfel einer Colitis Ulcerosa befindet sich in der Regel zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (Ungaro et al., 2017).

Der rezidivierende schubförmige Verlauf der Colitis Ulcerosa ist oft nicht vorhersagbar. Rezidive werden oft erst registriert, wenn die entzündliche Aktivität ein kritisches Ausmaß überschritten hat und dadurch bereits Symptome entstanden sind. Durch die aktive Inflammation wird der Gastrointestinaltrakt geschädigt und der langfristige Krankheitsverlauf des Patienten verschlechtert sich. Das Zeitfenster zwischen der initialen Hochregulation der Inflammation und dem Beginn der Symptome stellt eine Möglichkeit dar, ein Rezidiv durch eine Anpassung der Therapie zu verhindern. Hierfür werden Prädiktoren benötigt (Galgut et al., 2017).

### **1.1 Ätiologie einer Colitis Ulcerosa**

Die Colitis Ulcerosa zeigt eine multifaktorielle Genese (Ungaro et al., 2017). Die genaue Pathogenese der CED ist jedoch nur in Teilen verstanden. Laut der aktuell gängigsten Hypothese erfolgt eine pathologische Immunreaktion gegen das intestinale Mikrobiom bei genetischer Prädisposition des Patienten, welche durch Umwelteinflüsse zusätzlich begünstigt wird (Matsuoka & Kanai, 2015). Es handelt sich überwiegend um eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion. Die dadurch gestörte Homöostase der Darmschleimhaut induziert eine chronische Inflammation des Darms (Sartor & Wu, 2017). Bisher werden circa 200 Gene damit assoziiert, an der Entstehung einer Colitis Ulcerosa beteiligt zu sein. Dennoch reicht die alleinige genetische Prädisposition nicht aus (Ungaro et al., 2017).

Diskutiert wird unter anderem der Einfluss des westlichen Lebensstils (Danese et al., 2011). Vor allem in Industrieländern können der Verzicht auf Nikotinkonsum bei ehemaligen Rauchern, vorausgegangene gastrointestinale Infektionen und Medikamenteneinnahmen, wie orale Kontrazeptiva und nichtsteroidale Antiphlogistika (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) als Risikofaktoren verzeichnet werden (Ungaro et al., 2017). Stillen und eine Appendektomie bei einer akuten Appendizitis scheinen bezüglich einer Colitis Ulcerosa protektiv zu wirken, vor allem bei einer positiven Familienanamnese auf CED (Piovani et al., 2019). Ebenso scheint eine gesunde Ernährung einer Colitis Ulcerosa vorzubeugen (Adams & Bornemann, 2013). So geht ein Konsum von Tee und der Verzehr von Obst und Gemüse mit einem reduzierten Erkrankungsrisiko einher. Zuckerhaltige Getränke scheinen das Risiko einer Colitis Ulcerosa hingegen zu potenzieren (Piovani et al., 2019).

Bei Colitis Ulcerosa ist zudem der Mucus, die physiologisch schützende Schleimschicht des intestinalen Epithels, dünner als bei gesunden Individuen. Die Mikroorganismen können somit leichter diese Schutzbarriere passieren und eine Inflammation der Mukosa begünstigen. Als eine mögliche Ursache kann eine defekte Becherzellendifferenzierung verantwortlich gemacht werden, da Becherzellen Bestandteile des Mucus produzieren (Gersemann et al., 2012). Auch Faktoren der Darm-Hirn-Achse (engl. *gut-brain axis*, GBA) scheinen in die Pathogenese der CED involviert zu sein (Regueiro et al., 2017). Unter der GBA versteht man die physische und funktionelle Verbindung zwischen dem Gehirn und dem intestinalen Trakt (Skonieczna-Zydecka et al., 2018). Die GBA beeinflusst unter anderem die intestinale Barriere und das Mikrobiom. Insbesondere unter Stressbedingungen kann es zu einer Dysregulation der GBA kommen. Dies kann zu einer Exazerbation gastrointestinaler, proinflammatorischer Prozesse führen (Regueiro et al., 2017).

## **1.2 Symptomatik und Krankheitsverlauf einer Colitis Ulcerosa**

Die meisten an Colitis Ulcerosa erkrankten Patienten verzeichnen einen chronisch rezidivierenden Krankheitsverlauf. Grundsätzlich wird zwischen symptomfreien Phasen der Remission und Phasen der Exazerbation, worunter die symptomatischen Phasen verschiedener Intensität gezählt werden, unterschieden. Je älter ein Patient bei der



Diagnosestellung ist, desto mildere Krankheitsverläufe werden beschrieben. Das Risiko eines schwerwiegenden Verlaufs ist erhöht, wenn die Patienten bei der Erstdiagnose jünger als 40 Jahre sind, sie während der Remission eine unvollständige Abheilung der Schleimhaut aufweisen oder eine Pancolitis verzeichnen (Ungaro et al., 2017).

Ein typisches Symptom bei Colitis Ulcerosa sind blutige Diarrhoen. Auch über ein druckempfindliches Abdomen, Tenesmen und kolikartige Bauchschmerzen klagen diese Patienten. Ebenfalls kann die Erkrankung zu Stuhlinkontinenz und nächtlichem Defäkationsdrang führen. Des Weiteren können Fieber, Anämie und Fatigue vorhanden sein (Ungaro et al., 2017). Die unterschiedlichen Symptome beeinflussen das Leben der Patienten auf verschiedenen Ebenen, wodurch die Lebensqualität der Patienten relevant eingeschränkt sein kann (Alrubaiy et al., 2015). Vor allem bei hoher Krankheitsaktivität kann es zu akuten Komplikationen wie schwerwiegenden Blutungen oder dem toxischen Megakolon kommen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist das Risiko für intestinale epitheliale Dysplasien und kolorektale Karzinome erhöht (Danese et al., 2011). Deshalb sollte ab dem achten Erkrankungsjahr alle ein bis vier Jahre eine endoskopische Untersuchung inklusive einer rektalen Diagnostik erfolgen (Kucharzik et al., 2018).

Bei bis zu einem Drittel der Patienten manifestieren sich extraintestinale Symptome (Ungaro et al., 2017). Beschrieben werden muskuloskelettale Komplikationen wie Arthritis, ankylosierende Spondylitis oder Osteoporose sowie Hautmanifestationen wie Erythema nodosum oder Pyoderma gangränosum. Manifestationen am Auge in Form einer Uveitis oder Konjunktivitis können ebenfalls verzeichnet werden. Typisch für die Colitis Ulcerosa ist ein simultanes Auftreten der Primär Sklerosierenden Cholangitis (PSC) (Danese et al., 2011). Auch sollte das erhöhte Risiko für Thrombembolien berücksichtigt werden (Ungaro et al., 2017).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wird bei den meisten Patienten eine Proktitis (30 – 60 %) festgestellt, gefolgt von der Linksseitencolitis (16 – 45 %) und der Pancolitis (15 – 35 %). Bis zu 28 % aller Patienten weisen innerhalb von zehn Jahren eine Krankheitsprogression auf. Die Erkrankung manifestiert sich zuerst im Rektum und kann sich im weiteren Verlauf kontinuierlich auf das gesamte Kolon ausbreiten. Diese Maximalvariante der Ausbreitung

wird als Pancolitis bezeichnet. Zusätzlich kann in diesen Fällen eine *Backwashileitis* vorhanden sein. Diese kennzeichnet sich durch eine entzündliche Veränderung des direkt an das Kolon angrenzenden terminalen Ileums. Trotz der hohen Krankheitslast ist die generelle Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung ähnlich (Ungaro et al., 2017).

### **1.3 Diagnostik einer Colitis Ulcerosa**

Die Diagnostik der Colitis Ulcerosa basiert auf einer Kombination aus den typischen klinischen Symptomen, dem endoskopischen Befund, inklusive der histologischen Analyse der entnommenen Biopsien, einer sonographischen Untersuchung sowie den laborchemischen Befunden der Stuhl- und Blutparameter (Kucharzik et al., 2018). Die Blutentnahme dient zur Bestimmung der Entzündungsparameter wie der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und der Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins (CRP). Die beiden Entzündungsmarker können bei milder Krankheitsaktivität auch im Normbereich liegen (Ungaro et al., 2017). Eine bessere Diagnosegenauigkeit im Vergleich zu den Blutparametern weisen die Stuhlparameter auf (Langhorst et al., 2008). Einen dieser Stuhlparameter stellt das Calprotectin dar, welches aber grundsätzlich eine Entzündung des Gastrointestinaltraktes widerspiegelt und somit zu unspezifisch für eine alleinige Erstdiagnostik ist. Zur Überwachung einer Colitis Ulcerosa in Remission ist es hingegen gut geeignet. Auch der Ausschluss der Differenzialdiagnosen, wie eine Erkrankung an Morbus Crohn sowie einer ischämischen oder infektiösen Colitis, trägt zur Diagnosestellung bei. Hierfür und zur Evaluation der Ausbreitung der Colitis Ulcerosa ist die Endoskopie essenziell. Typische Hinweise auf eine Colitis Ulcerosa sind unter anderem ein Erythem, eine veränderte Gefäßzeichnung, Ulzerationen und Blutungen. Die histologisch aufgearbeiteten Biopsien zeichnen eine gestörte Kryptenarchitektur, Metaplasien der Panethzellen, Lymphozyten- und Plasmazellinfiltrate aus. Häufig findet man auch in makroskopisch nicht entzündeten Kolonabschnitten mikroskopische Anzeichen einer Inflammation, was einen bedeutenden Unterschied zum Morbus Crohn darstellt (Ungaro et al., 2017). Im Gegensatz zum Morbus Crohn ist die Inflammation bei Colitis Ulcerosa auf die Mukosa begrenzt. Die für Morbus Crohn typischen epitheloidzelligen Granulome können bei Colitis Ulcerosa nicht nachgewiesen werden (Danese et al., 2011). Bei histologisch uneindeutigem Befund können erhöhte perinukleäre antineutrophile

zytoplasmatische Antikörper (engl. *perinuclear antineutrophil cytoplasmatic antibodies*, pANCA) zur genauen Diagnosestellung beitragen (Adams et al., 2013). Zur Erhebung der Krankheitsaktivität im weiteren Krankheitsverlauf können diverse Skalen, wie der klinische Aktivitätsindex (engl. *Clinical Activity Index*, CAI) nach Rachmilewitz (1989), herangezogen werden (D'Haens et al., 2007).

#### **1.4 Therapie einer Colitis Ulcerosa**

Die Therapie einer Colitis Ulcerosa sollte auf den Patienten individuell abgestimmt werden. Das primäre Ziel ist das schnellstmögliche Erreichen einer klinischen und histologischen Remission (Kucharzik et al., 2018). Für Patienten in histologischer Remission konnte ein deutlich reduziertes Risiko eines Rezidivs und weiterer Komplikationen gezeigt werden (Nakarai et al., 2014). Zur Remissionsinduktion wird abhängig von der individuellen Manifestation in der Regel 5-Aminosalicylsäure (engl. *5-aminosalicylic acid*, 5-ASA), meist in Form von Mesalazin, verwendet. Eine orale Einnahme in Kombination mit einer rektalen Applikation von 5-ASA ist denkbar. Bei fehlendem Ansprechen kann zusätzlich ein topisches Steroid verordnet werden. Die nächste Therapieeskalation beinhaltet die systemische Gabe von Kortikosteroiden wie Prednisolon (Kucharzik et al., 2018). Bei schwerem Krankheitsverlauf und fehlendem Ansprechen auf intravenöse Kortikosteroide sollten Biologika, wie Vedolizumab oder Tumornekrosefaktor- $\alpha$  Antikörper (TNF- $\alpha$  Antikörper) eingesetzt werden. Die Ultima Ratio stellt die chirurgische Proktokolektomie dar (Ungaro et al., 2017).

Bei allen Patienten sollte nach erfolgreicher Induktion der Remission eine Remissionserhaltung stattfinden. Auch hier wird vornehmlich 5-ASA eingesetzt, da eine langfristige Therapie zusätzlich das Karzinomrisiko senken kann. Als mögliche Alternative zu 5-ASA wird die probiotische Therapie mit *Escherichia-coli*-Stamm Nissle 1917 im Rahmen der Remissionserhaltung genannt. Bei unzureichender Wirkung der klassischen Therapie mit 5-ASA können Thiopurine, TNF- $\alpha$  Antikörper und Vedolizumab eingesetzt werden. Aufgrund der zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen ist die Nutzung von Kortikosteroiden in der Remissionserhaltung kontraindiziert. Eine Remissionserhaltung mit

Methotrexat, Cyclosporin oder Tacrolimus stellt eine Ausnahmesituation dar (Kucharzik et al., 2018).

Über 50 % der Patienten greifen auf komplementäre Behandlungsstrategien zurück. Hierunter werden Maßnahmen verstanden, die additiv zur konventionellen Therapie angewendet werden. Diese Maßnahmen umfassen unter anderem die Einnahme von Phytotherapeutika, die *Mind-Body-Medizin* (MBM) zur Verbesserung des individuellen Stressmanagements oder die Akupunktur (Langhorst et al., 2015). Trotz fehlendem Nachweis auf eine Modifikation der Krankheitsaktivität, verzeichnen Studien eine verbesserte Lebensqualität und Krankheitsbewältigung der Patienten bei Anwendung von Stressreduktionsstrategien (Langhorst et al., 2007; Langhorst et al., 2020). Die grundsätzlich geringe Anzahl an komplementären Studien in Kombination mit deren Heterogenität erschwert aber bisher die suffiziente Durchführung einer Metaanalyse zur Evaluation komplementärer Therapieansätze (Langhorst et al., 2015).

## 1.5 Prädiktoren

Patienten mit Colitis Ulcerosa beklagen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität, wenn sich eine Exazerbation ankündigt (Lönnfors et al., 2014). Rezidive sind bisher schwierig vorherzusehen. Das aktuelle Krankheitsmonitoring beschäftigt sich hauptsächlich mit klinischen Parametern, die erst eine Inflammation anzeigen, wenn diese bereits etabliert ist. Um eine bessere Symptomkontrolle sowie eine effektivere Therapie zu ermöglichen, müsste ein Rezidiv früher erkannt werden können. Es werden daher Prädiktoren gesucht, die bereits im Zeitfenster nach der initialen Hochregulation der Inflammation und vor Beginn der Symptome nachweisbar sind. Im Idealfall könnte so, durch die Nutzung dieses Zeitfensters und eine Anpassung der Therapie, ein Krankheitsrezidiv vermieden werden. Außerdem könnte diese Herangehensweise helfen, die Wahrscheinlichkeit eines Rezidives in der Zukunft zu bestimmen (Galgut et al., 2017). Es werden vor allem zeit- und kostensparende Prädiktoren gesucht, die zeitgleich möglichst nicht-invasiv gewonnen werden können (Langhorst et al., 2008). Für den idealen Prädiktor wird eine hohe Sensitivität und Spezifität gefordert. Bestmöglich sollte neben der Krankheitsaktivität auch der Läsionsort dargestellt werden. Der ideale laborchemische Prädiktor sollte zudem

resistent gegenüber einem enzymatischen Abbau und stabil bei Raumtemperatur sein sowie keinen Schaden während der laborchemischen Aufbereitung nehmen. Bei unveränderten Gegebenheiten sollte dieser nicht stark variieren und unabhängig vom Alter sein (Di Ruscio et al., 2018).

### **1.5.1 Blutparameter**

Die Bestimmung der Blutparameter gehört zur Standarddiagnostik und sollte bei jedem Patienten durchgeführt werden (Kucharzik et al., 2018).

Das CRP ist ein akute Phase Protein und wird von den Hepatozyten gebildet. Seine Halbwertszeit umfasst 19 Stunden, wodurch abhängig vom inflammatorischen Status ein schnelles Ansteigen und Abfallen des CRP Spiegels beobachtet werden kann. Gesunde Individuen weisen im Blut eine CRP Konzentration  $< 1$  mg/l auf. Dieser Wert kann bei einer akuten Entzündung um das Hundertfache ansteigen (Chang et al., 2015). Bei 15 % der gesunden Probanden bleibt aufgrund eines genetischen Polymorphismus eine Reaktion auf die akute Entzündung jedoch aus. Ein CRP  $> 5$  mg/l weist bei bekannten CED Patienten mit 92 % eine hohe Spezifität für eine Inflammation der Mukosa auf. Die Sensitivität ist mit 49 % gering (Chang et al., 2015; Mosli et al., 2015). Langhorst et al. (2016) konnte an 91 Patienten mit Colitis Ulcerosa zeigen, dass mithilfe des CRPs zwischen einer Exazerbation und einer Remission differenziert werden kann. Eine Unterscheidung zwischen einer klinischen Remission bei bestehender intestinaler Inflammation und einer vollständigen Heilung der Mukosa konnte hingegen nicht festgestellt werden. Auch eine andere Studie bewies, dass bei einer deutlichen histologischen Inflammation das CRP höhere Blutspiegel aufweist, als wenn keine oder nur eine geringe Inflammation nachzuweisen ist (Rosenberg et al., 2013). Das CRP kann bei Patienten in Remission auch als Prädiktor eines künftigen Rezidivs fungieren. Neben der kostengünstigen und einfachen Erhebung des CRPs stellt auch die schnelle Befundübermittlung einen Vorteil dieses Blutparameters dar (Chang et al., 2015).

Bei schwerer Krankheitsaktivität kann neben dem CRP auch die BSG erhöht sein (Kucharzik et al., 2018). Teilweise kann aber auch bei einer subklinischen Inflammation eine gesteigerte

BSG festgestellt werden (Liverani et al., 2016). Die BSG wird von der Plasmaproteinkonzentration und der Anzahl und Größe der Erythrozyten beeinflusst. Dieser Entzündungsparameter reagiert langsamer auf einen veränderten inflammatorischen Status als das CRP. Dies geht auch mit einer schlechteren Korrelation zwischen der endoskopischen Aktivität und der BSG einher. Bei einem Grenzwert von 20 mm/h und dem Mayo-Score als Grundlage zur Evaluation der endoskopischen Aktivität zeigt sich eine Sensitivität von 71,3 % und eine Spezifität von 63,4 %. Zur Prädiktion der Krankheitsaktivität der Colitis Ulcerosa zeigt die BSG mäßige Resultate (Yoon et al., 2014).

Thrombozyten werden durch Inflammation und Gewebeerstörung aktiviert, weshalb sie bei einer aktiven CED vermehrt nachweisbar sind. In einer multivariaten Analyse von Nakarai et al. (2014) wurde festgestellt, dass eine verringerte Thrombozytenzahl in Kombination mit einer sinkenden Leukozytenzahl geeignete Parameter sind, um eine vollständig abgeheilte Darmschleimhaut zu repräsentieren. Dies geht mit einer anhaltenden klinischen Remission einher, das Rezidivrisiko ist somit deutlich gesenkt. Des Weiteren steigt die Zahl der Thrombozyten signifikant an, wenn eine Progression von vollständig abgeheilter Darmschleimhaut zu einer subklinischen Inflammation stattfindet (Nakarai et al., 2014). Generell sind weder die Entzündungsparameter noch die Evaluation des Hämoglobinwertes (Hb) oder die Anzahl der Leukozyten gegenüber den jeweils anderen serologischen Parametern zu präferieren (Yoon et al., 2014). Der Hb sowie die Anzahl an Leukozyten und Thrombozyten zeigen bisher keine konstanten Resultate als nützliche Prädiktoren einer Exazerbation. Dennoch weisen Colitis Ulcerosa Patienten ein erhöhtes Rezidivrisiko auf, wenn diese Blutparameter pathologisch verändert sind (Liverani et al., 2016).

### **1.5.2 Stuhlparameter**

Die Stuhlparameter sind spezifischer zum Nachweis einer intestinalen Inflammation bei CED als die Blutparameter (Mosli et al., 2015). Zudem sind sie kostengünstig und gleichzeitig leicht und sicher zu erheben (Liverani et al., 2016). Die Stuhlparameter werden meist mithilfe der ELISA Methode (engl. *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) analysiert. Auch bei häufigerem Monitoring ist die Stuhl Diagnostik deutlich kostensparender als eine Endoskopie samt Histologie (Langhorst et al., 2016). Die Stuhlmarker eignen sich zur

Differenzialdiagnostik sowie zur Evaluation der Entzündungsaktivität und des Therapieansprechens. Zusätzlich weisen sie prädiktive Eigenschaften bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs auf (Liverani et al., 2016). Das vollständige Potenzial der Stuhlmarker ist bisher aber noch nicht ausreichend erforscht (Langhorst et al., 2016). Eine Kombination der Biomarker könnte die diagnostische Güte der Prädiktoren verbessern (Di Ruscio et al., 2018).

Das fäkale Calprotectin (FC), auch bekannt als S100A8/A9, ist der in diesem Zusammenhang am häufigsten genutzte Stuhlparameter. Das Calprotectin ist ein calcium- und zinkbindendes Protein der sogenannten „S100 Familie“. 60 % der im Cytoplasma von neutrophilen Granulozyten vorhandenen Proteine macht das Calprotectin aus. In Monozyten und Makrophagen ist Calprotectin ebenfalls nachweisbar. Da es an vielen physiologischen Prozessen wie der Zelldifferenzierung, der Regulation der Immunantwort und der Apoptose beteiligt ist, findet sich das Calprotectin, außer im Stuhl, auch in vielen weiteren Körperflüssigkeiten wieder. Als akute Phase Protein nimmt es eine bedeutende Rolle im Rahmen einer Inflammation ein. Durch die Entzündung der Darmschleimhaut wird die Permeabilität des intestinalen Epithels erhöht. Das Calprotectin induziert die Expression von Zellrezeptoren bei neutrophilen Granulozyten, wodurch deren Migration in die Darmschleimhaut gefördert wird. Bakterielle Komponenten im Darmlumen stimulieren zusätzlich die Ausschüttung von Calprotectin, hierdurch steigt die fäkale Konzentration weiter an. Die intestinale Inflammation wird durch das FC gut abgebildet. Es steigt bei bereits milder Inflammation an (Pathirana et al., 2018). So kann das FC eine intestinale Entzündung identifizieren, die im Rahmen einer Endoskopie makroskopisch noch nicht dargestellt werden kann (Patel et al., 2017). Das FC weist somit eine gute Sensitivität auf, ist jedoch nicht spezifisch für eine CED. Bei einem kolorektalen Karzinom oder einer akuten Appendizitis kann das FC ebenfalls erhöht sein (Pathirana et al., 2018). In einer Studie von Patel et al. (2017) zeigte eine FC Konzentration von  $\leq 60 \mu\text{g/g}$  Faeces bei CED Patienten in Remission eine histologisch abgeheilte intestinale Mukosa mit einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 87 % an. Die Schleimhautheilung war assoziiert mit längeren Phasen der Remission sowie einer geringeren Rate an Kolektomien (Patel et al., 2017). In einer Studie von Heida et al. (2017) blieben 67 – 94 % aller an einer CED erkrankten Patienten mit normwertigem FC mindestens für die nächsten zwei Monate in Remission.

Andererseits zeigten asymptomatische CED Patienten mit erhöhten FC-Werten ein Risiko von 80 % innerhalb der nächsten sechs Monate an einem Rezidiv zu erkranken (Pathirana et al., 2018). Solche gesteigerten FC Level finden sich bis zu drei Monate vor dem symptomatischen Beginn einer Exazerbation. Bei einer FC Konzentration  $> 150 \mu\text{g/g}$  ist das relative Risiko von Colitis Ulcerosa Patienten eine Exazerbation zu erleiden, verglichen mit einem normwertigen FC im gleichen Patientenkollektel, um das vierzehnfache erhöht (Chang et al., 2015). Ein idealer Grenzwert konnte bisher nicht gefunden werden. In der Regel wird ein Grenzwert von  $50 \mu\text{g/g}$  Faeces für das Screening in unspezifischen Patientenkollektiven veranschlagt. Um einen Informationsverlust zu vermeiden, wird in Studien oft ein optimierter Grenzwert genutzt (Pathirana et al., 2018). FC Werte zwischen  $120$  und  $250 \mu\text{g/g}$  gelten als nützliche Prädiktoren für ein Rezidiv in Patientenkollektiven mit bekannter CED (Liverani et al., 2016). Generell ist die prädiktive Aussagekraft des FCs bei Colitis Ulcerosa besser als beim Morbus Crohn (Siddiqui et al., 2017). Vorteile des FCs sind seine Resistenz gegenüber dem digestiven enzymatischen Abbau, die bis zu einer Woche nach Probenentnahme bei Raumtemperatur anhaltende Stabilität und die im Stuhl homogene Verteilung. Nachteilig ist jedoch, dass das FC sowohl tägliche als auch altersbedingte Variationen aufweist. Standardmäßig sollte deshalb die Stuhlprobengewinnung mit dem ersten morgendlichen Stuhl erfolgen (Pathirana et al., 2018). Insgesamt wird der natürliche Krankheitsverlauf einer CED aber mithilfe des FCs vorhersehbarer (Heida et al., 2017).

Neben Calprotectin gilt auch das fäkale Lactoferrin (FL) als vielversprechender Prädiktor (Liverani et al., 2016). Das Lactoferrin ist ein eisenbindendes Glykoprotein, das von neutrophilen Granulozyten, mononukleären Phagozyten und Epithelzellen produziert wird. Durch Verringerung der Verfügbarkeit von Eisen, welches die Bakterien für ihr Wachstum benötigen und durch Schädigung bakterieller Membranen wirkt es antibakteriell (Siddiqui et al., 2017). Während einer intestinalen Inflammation wandern Leukozyten in das Darmepithel ein und verursachen einen Anstieg des FLs. Auch dieses Glykoprotein ist resistent gegenüber einer Proteolyse und weist eine anhaltende Stabilität im Stuhl von bis zu vier Tagen auf (Liverani et al., 2016). Eine Konzentration des FLs von  $>7,25 \mu\text{g/g}$  Faeces geht in der Regel mit einer endoskopischen Krankheitsaktivität einher. Dabei beträgt die Sensitivität 82 % und die Spezifität 79 % (Chang et al., 2015). Langhorst et al. (2016) zeigten an 91 Patienten mit Colitis Ulcerosa, dass die Kohorte mit erhöhten FL Werten, im Vergleich



zu Patienten mit normwertigem FL, ein erhöhtes Risiko hat, eine Exazerbation innerhalb von 12 Monaten zu erleiden. Das FL steigt an, bevor sich das Rezidiv klinisch äußert, wodurch es sich als Prädiktor eignet (Liverani et al., 2016). Aufgrund der ausgeprägten Diversität der Studienprotokolle zeigt sich die Datenlage des FL dennoch heterogen (Mosli et al., 2015).

Einen weiteren Stuhlparameter stellt die Polymorphonuklear-Elastase (PMN-Elastase) dar. Die PMN-Elastase ist ein Protein der Leukozyten, das zur Familie der Serinproteasen gehört. Es ist ein Bestandteil der azurophilen, neutrophilen Granula und wird im Rahmen einer Inflammation oder eines Gewebeschadens ausgeschüttet (Di Ruscio et al., 2018). Bei einer CED kommt es zu einer Infiltration mit polymorphonukleären Leukozyten in der Darmmukosa. Diese Patienten weisen in der Regel erhöhte Konzentrationen an PMN-Elastase im Faeces auf (Saitoh et al., 1995). Das fäkale PMN-Elastase Level korreliert signifikant mit der Krankheitsaktivität der Colitis Ulcerosa. Des Weiteren kann es zwischen einer CED und einer funktionellen Darmerkrankung wie dem Reizdarmsyndrom differenzieren. Ein wesentlicher Unterschied zum FC bezüglich der prädiktiven Wertigkeit konnte bisher nicht festgestellt werden. Auch die PMN-Elastase scheint als Prädiktor geeignet zu sein (Di Ruscio et al., 2018). Üblicherweise wird ein Grenzwert von 0,06 µg/g Faeces genutzt. Wird dieser auf 0,035 µg/g reduziert, weisen Patienten mit PMN-Elastase Werten oberhalb dieses Grenzwertes ein erhöhtes Risiko einer Exazerbation innerhalb der nächsten 12 Monate auf (Langhorst et al., 2016).

Alpha 1-Antitrypsin (AAT) ist ebenfalls im Stuhl nachweisbar. AAT ist ein Serinproteasen-Inhibitor, der hauptsächlich von Hepatozyten, aber auch von neutrophilen Granulozyten, Enterozyten und Panethzellen produziert werden kann. Als Akute Phase Protein ist es vermehrt während einer akuten Inflammation nachweisbar. Es reduziert die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und verringert eine Infiltration der Entzündungszellen in das Epithel sowie einen drohenden Gewebeschaden (Di Ruscio et al., 2018). Deswegen verzeichnen CED Patienten mit einem AAT Mangel häufig einen aggressiveren Krankheitsverlauf als Patienten ohne diesen Mangel (Siddiqui et al., 2017). Die mediane Konzentration bei Colitis Ulcerosa Patienten war in einer Studie von Saitoh et al. (1995) mit 1465,2 µg/g Faeces im Vergleich zu gesunden Probanden mehr als vierfach erhöht. AAT ist resistent gegenüber dem digestiven enzymatischen Abbau (Siddiqui et al., 2017). Deshalb

scheint das fäkale AAT ein nützlicher Marker zur Evaluation der Krankheitsschwere einer CED zu sein (Saitoh et al., 1995). Trotz der uneindeutigen Datenlage konnte vor allem für Morbus Crohn Patienten gezeigt werden, dass erhöhte AAT Werte im Stuhl mit einem erhöhten Rezidivrisiko innerhalb der nächsten sechs Monaten einhergehen (Sensitivität 75 %, Spezifität 85 %). Somit stellt das AAT einen potenziellen Prädiktor dar (Di Ruscio et al., 2018).

Das humane Betadefensin 2 (HBD2) ist ein antimikrobielles Peptid, das von neutrophilen Granulozyten und Epithelzellen gebildet wird und an der Pathogenese der CED beteiligt zu sein scheint (Di Ruscio et al., 2018). Defensine führen durch Lyse zur Zerstörung von Mikroorganismen (Gersemann et al., 2012). Als Ergänzung zur epithelialen Barriere verhindern diese antimikrobiellen Proteine einen direkten Kontakt der intestinalen Mikroorganismen mit der Darmmukosa (Langhorst et al., 2009). Das HBD2 nimmt eine Schlüsselrolle bei der Anpassung der unspezifischen Immunantwort gegenüber intestinalen Bakterien ein. Bei einer Colitis Ulcerosa bestehen abhängig von der intestinalen Inflammation erhöhte Konzentrationen an HBD2 im Stuhl (Aldhous et al., 2009). Langhorst et al. (2009) wiesen bei 30 Patienten mit aktiver Colitis Ulcerosa ein medianes HBD2 von 106,9 µg/g Faeces nach. Bei den 24 gesunden Probanden lag das mediane HBD2 bei 29,9 µg/g (Langhorst et al., 2009). HBD2 wird bei Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa unterschiedlich exprimiert. Neben unterschiedlicher Lokalisation der maximalen Expression ist auch die HBD2 Produktion als Reaktion auf Umweltfaktoren different (Aldhous et al., 2009). Unklar ist allerdings, ob das HBD2 zur Prädiktion eines Rezidivs der Colitis Ulcerosa nützlich ist.

### **1.5.3 Mikrobiom**

Neben den Stuhlparametern kann der Faeces auch auf dessen mikrobielle Besiedelung untersucht werden. Hierfür wird die Desoxyribonukleinsäure (engl. *desoxyribonucleic acid*, DNA) der Mikroorganismen aus dem Stuhl isoliert. Mittels der Gensequenzierungsmethode *next generation sequencing* wird die 16S Region der bakteriellen DNA untersucht, wodurch die Bakterien identifiziert werden können. Diese zeitsparende und präzise Analysemethode hat sich gegenüber der kulturellen Anzucht durchgesetzt (Jandhyala et al., 2015). Das

Mikrobiom wird definiert als die Gesamtheit des mikrobiellen Genoms innerhalb eines Ökosystems (Lynch & Pedersen, 2016).

Bei gesunden Probanden lassen sich  $10^{12}$  Bakterien pro Gramm Faeces im Kolon nachweisen. Hierbei dominieren die Bakterienstämme, auch Phyla genannt, *Firmicutes* und *Bacteroidetes*, gefolgt von den Phyla *Actinobacteria* und *Verrucomicrobia* (Jandhyala et al., 2015). Auf der Ebene der Stämme ist die bakterielle Komposition der intestinalen Flora beim Erwachsenen relativ konstant. Bei Untersuchungen bezüglich der Bakterienart bzw. Spezies können erhebliche interindividuelle Unterschiede festgestellt werden. Auf dieser Ebene ist das intestinale Mikrobiom bei jedem Probanden einzigartig (Lynch et al., 2016). Diese interindividuellen Unterschiede werden als Beta-Diversität definiert. Unter Alpha-Diversität wird die Artenvielfalt innerhalb eines Individuums verstanden (Jandhyala et al., 2015). Trotz der interindividuellen Unterschiede zeigt sich eine konstante Funktion des Mikrobioms bei gesunden Erwachsenen. Das intestinale Mikrobiom ist ein wichtiger Bestandteil vieler humaner physiologischer Funktionen. Dadurch ist eine symbiontische Beziehung zwischen dem Wirt und dem Mikrobiom entstanden (Jandhyala et al., 2015; Lynch et al., 2016). So helfen die intestinalen Bakterien durch Fermentation bei der Verdauung von für den Wirt unverdaulichen Kohlenhydraten. Diese Oligosaccharide werden zu kurzkettigen Fettsäuren (engl. *short chain fatty acids*, SCFA) wie Butyrat und Acetat abgebaut und dienen den Enterozyten als Energiequelle (Jandhyala et al., 2015). Außerdem wirken die von den Phyla *Firmicutes* und *Bacteroidetes* produzierten SCFA antiinflammatorisch (Ferreira et al., 2014). Auch kodiert das mikrobielle Genom für wesentlich mehr Proteine als das humane Genom, wodurch der humane Metabolismus unterstützt wird (Becker et al., 2015). Der Lipid- und Proteinstoffwechsel sowie der Metabolismus von Medikamenten und Toxinen wird beeinflusst. Neben der Beteiligung an der Biosynthese von Lipopolysacchariden unterstützen die Mikroorganismen auch die Vitamin B und K Synthese (Jandhyala et al., 2015; Lynch et al., 2016). Eine weitere Funktion des intestinalen Mikrobioms besteht im Schutz des Kolons vor einer Kolonisation mit pathogenen Mikroorganismen und in der Aufrechterhaltung der intestinalen Barriere (Jandhyala et al., 2015). Durch die epitheliale Barriere und den Mucus, der antimikrobielle Peptide und Antikörper enthält, werden die Mikroorganismen im Darmlumen gehalten und eine Invasion des intestinalen Epithels sowie anderer Organe wird verhindert (Ferreira et al., 2014). Da das humane Immunsystem

Mikroorganismen als pathogen identifiziert, erfolgt zunächst eine Eliminierung unabhängig ihrer Pathogenität. Durch die Reifung des Immunsystems entsteht eine Toleranz gegenüber der nützlichen mikrobiellen Flora (Jandhyala et al., 2015). Neben dieser endogenen, meist genetisch bedingten Beeinflussung durch das Immunsystem, lassen sich auch exogene Einflussfaktoren nachweisen (Fritsch & Abreu, 2019). Dazu gehören beispielsweise die Art der Ernährung, die Medikamenteneinnahme und die Exposition gegenüber Mikroorganismen. Diese Einflussfaktoren zeigen einen variablen Einfluss auf die Komposition und die Funktion des Mikrobioms. Des Weiteren verzeichnen Kinder eine geringere Komplexität und Stabilität der mikrobiellen Besiedelung als Erwachsene. Im adulten Alter ist das Mikrobiom resistenter, stabiler und komplexer. Diese Diversität und Stabilität nimmt im höheren Lebensalter jedoch wieder ab (Lynch et al., 2016).

Das Mikrobiom ist an zahlreichen Pathogenesen, wie an der Tumorentstehung oder der Genese kardiovaskulärer Erkrankungen, beteiligt. Auch im Hinblick auf neurodegenerative Prozesse sowie auf die Genese einer Depression scheint eine Assoziation mit dem Mikrobiom vorzuliegen (Skonieczna-Zydecka et al., 2018). An der Pathogenese einer CED ist das Mikrobiom ebenfalls beteiligt. Viele der für eine CED suspekten Gene betreffen beispielsweise den Stoffwechsel oder die immunologische Interaktion zwischen dem Wirt und der Darmflora (Sartor et al., 2017). Auch kann es bei CED Patienten durch die Interaktion des Immunsystems und des Mikrobioms zu einer Produktion von Antikörpern gegen die intestinalen Mikroorganismen oder assoziierten Antigene kommen (Gersemann et al., 2012). Im Review von Becker et al. (2015) konnte unter anderem mit Tierversuchen aufgezeigt werden, dass intestinale Bakterien eine Inflammation triggern. So verbesserte sich eine intestinale Inflammation bei Mäusen, wenn diese keine intestinale mikrobielle Besiedlung verzeichneten. Eine Hypothese zur Pathogenese beschreibt zudem, dass die kommensalen intestinalen Bakterien durch Epithelzelldefekte nach einer intestinalen Infektion in das Darmepithel eindringen können. Dort begünstigt diese Dysfunktion der intestinalen Barriere eine Immunreaktion. Eine konkrete Assoziation zwischen enteralen Infektionen und einer CED konnte bisher aber nicht bewiesen werden. Die Möglichkeit, dass eine Exazerbation einer CED durch eine Infektion gefördert wird, scheint hingegen möglich. So weisen zahlreiche Studien eine höhere Konzentration an pathogenen Erregern bei CED Patienten als bei gesunden Probanden nach (Becker et al., 2015). Auch kommt es bei einer

CED entweder zur Expansion von proinflammatorischen Bakterien oder zur Reduktion der protektiv wirksamen Bakterien (Liverani et al., 2016). Generell lässt sich bei einer CED eine geringere Alpha-Diversität feststellen. Dies liegt vor allem an der deutlich reduzierten Diversität innerhalb des Phylums *Firmicutes*. Die Bakterien innerhalb der *Firmicutes*, vor allem die Gattung *Faecalibacterium*, weisen protektive Fähigkeiten gegenüber der intestinalen Schleimhaut auf (Becker et al., 2015). Bezüglich der *Bacteroidetes* sind bisher sowohl eine Reduktion als auch ein Anstieg dieses Phylums beschrieben worden. Die *Proteobacteria* verzeichnen einen Zuwachs im Rahmen einer CED (McIlroy et al., 2018). *Enterobacteriaceae*, die dem Phylum *Proteobacteria* zugeordnet werden, sind im Gegensatz zu den meisten Bakterien der *Firmicutes* fakultativ aerob (Becker et al., 2015). Durch die gestörte intestinale Barriere und die resultierende Inflammation steigt der Sauerstoffgehalt im Darmlumen an und begünstigt wiederum das Wachstum dieser aeroben Bakterien (Fritsch et al., 2019). Ebenso steigt die Anzahl der *Actinobacteria* an (Koliani-Pace & Siegel, 2019). Im Gegensatz zu dem physiologischen Mikrobiom, zeigt sich das Mikrobiom bei CED Patienten instabiler. Bei Colitis Ulcerosa kann diese Instabilität auch in Phasen der Remission nachgewiesen werden (Matsuoka et al., 2015). Beim Mikrobiom von Colitis Ulcerosa Patienten wird eine Veränderung der mikrobiellen Komposition festgestellt, jedoch weniger stark als bei Morbus Crohn (McIlroy et al., 2018). Eine detaillierte Beschreibung des Mikrobioms bei Colitis Ulcerosa ist bisher nicht bekannt, da die Datenlage begrenzt und teilweise widersprüchlich ist (Machiels et al., 2014).

Die strukturelle Veränderung des Mikrobioms wird als Dysbiose bezeichnet (McIlroy et al., 2018). Oft geht diese mit einer reduzierten Alpha-Diversität einher (Lloyd-Price et al., 2019). Eine Dysbiose kann einige funktionelle Veränderungen im Wirt hervorrufen, die wiederum eine Inflammation fördern können. So wird durch die Dysbiose weniger SCFA produziert und die Toleranz gegenüber oxidativem Stress sinkt. Auch lassen sich weitere essenzielle Veränderungen im Metabolismus feststellen (McIlroy et al., 2018). Ob die Dysbiose die Ursache oder Konsequenz einer CED darstellt, wird kontrovers diskutiert (Matsuoka et al., 2015). Eine Dysbiose kann auch durch eine inadäquate Ernährung, einen Alkoholabusus oder eine Antibiotikaeinnahme verursacht werden (Ferreira et al., 2014). Auch besteht die Möglichkeit, dass eine Dysbiose durch genetische Gegebenheiten bedingt ist. Andererseits beeinflusst eine Inflammation ebenfalls die mikrobielle Komposition

(Becker et al., 2015). Obwohl die Diversität des intestinalen Mikrobioms bei CED Patienten reduziert ist, ist die bakterielle Gesamtkonzentration bei diesen erhöht (Machiels et al., 2014). So kann eine antibiotische Therapie die Gesamtzahl der Bakterien reduzieren und pathogene Mikroorganismen eliminieren (Becker et al., 2015). Bei Colitis Ulcerosa kann diese Therapie die Induktion einer Remission fördern (McIlroy et al., 2018). Dennoch kann eine antibiotische Therapie auch ein Rezidiv einer CED begünstigen, da dies zur weiteren Reduktion der Diversität führt (Fritsch et al., 2019).

Der Gesundheitsstatus eines CED Patienten hat gegenüber den interindividuellen Unterschieden einen geringeren Einfluss auf die mikrobielle Variation. Für die Vorhersage einer künftigen Dysbiose oder rezidivierender Krankheitssymptome kann es dennoch sinnvoll sein, einen gesundheitlichen Ausgangszustand zu definieren (Lloyd-Price et al., 2019). Eine multivariate Analyse beschreibt, dass der Gesundheitszustand unter den untersuchten Umweltfaktoren den größten Einfluss auf das Mikrobiom zeigte. Dieser konnte 9,1 % der Variationen der mikrobiellen Besiedelung erklären (Rajilic-Stojanovic et al., 2013). Das Mikrobiom unterscheidet sich während einer aktiven Erkrankungsphase von einer inaktiven Phase (Matsuoka et al., 2015). So zeigen Fuentes et al. (2017) in einer Studie zum Stuhltransfer bei Colitis Ulcerosa Patienten, dass eine große Anzahl der Bakterien wie *Faecalibacterium prausnitzii* sowie *Eubacterium hallii* und *Roseburia intestinalis* mit einer langanhaltenden Remission assoziiert sind. Bei Morbus Crohn konnte zudem gezeigt werden, dass die Rezidivrate sinkt, wenn die mikrobielle Komposition dem Mikrobiom von gesunden Probanden ähnelt (Matsuoka et al., 2015). Varela et al. (2013) untersuchten 116 Colitis Ulcerosa Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden und stellten eine Assoziation von *Faecalibacterium prausnitzii* und dem weiteren Krankheitsverlauf fest. Sank die Anzahl unter  $10^8$  Bakterien pro Gramm Faeces, war die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv innerhalb der nächsten 12 Monate zu erleiden um das Vierfache erhöht. Auch zeigte sich eine Assoziation für mehr als ein Rezidiv pro Jahr. Dennoch gibt es auch Studien, die gegenteilige Resultate erzielten (Varela et al., 2013). Aufgrund der geringen Studienlage lässt sich bisher nicht sicher feststellen, ob das Mikrobiom eine Exazerbation einer CED zuverlässig vorhersagen kann (Liverani et al., 2016).

#### **1.5.4 Endoskopie und Histologie**

Die Endoskopie in Form einer Koloskopie und gleichzeitiger bioptischer Probenentnahme ist diagnostischer Standard zur Evaluation der Krankheitsaktivität sowie der Krankheitsausbreitung einer Colitis Ulcerosa (Langhorst et al., 2016). Zusätzliche Relevanz der Koloskopie ergibt sich dadurch, dass eine endoskopische und histologische Entzündungsaktivität bei asymptomatischen Patienten persistieren kann (Rosenberg et al., 2013). Dennoch wurden bisher die Bedingungen für eine abgeheilte Schleimhaut nicht einheitlich definiert. Es existieren rein endoskopische und rein histologische Definitionen, aber auch eine Kombination aus endoskopischen und histologischen Bedingungen (Carlsen et al., 2018). Zur endoskopischen Evaluation der Mukosa eignet sich der Endoskopie-Index (EI) nach Rachmilewitz (1989). Bei einem Ergebnis von  $\leq 1$  gilt die Schleimhaut als geheilt. Eine histologische Remission kann zum Beispiel durch einen Riley-Score  $< 1$  definiert werden (Langhorst et al., 2013). Es existieren noch viele weitere Scores zur Evaluation der histologischen Gegebenheiten, jedoch ist keiner vollständig validiert (Bryant et al., 2016). Nachteile der Endoskopie als Prädiktor sind, dass das Verfahren invasiv, zeitkonsumierend und teuer ist sowie von einem Teil der Patienten unzureichend toleriert wird. Außerdem liegt ein, wenn auch nur gering relevantes, Komplikationsrisiko vor (Liverani et al., 2016).

Die endoskopisch abgeheilte Schleimhaut zeichnet sich dadurch aus, dass makroskopisch keine entzündliche Infiltration oder Ulzerationen in der Darmmukosa nachweisbar sind. Dies geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine anhaltende klinische Remission und weniger krankheitsbedingten Komplikationen einher. Dennoch ist bei 25 % aller Patienten mit makroskopisch unauffälliger Schleimhaut eine histologische Inflammation nachweisbar. Patienten in endoskopischer Remission bei vorhandener histologischer Inflammation weisen im Vergleich zu Patienten in vollständiger Remission ein erhöhtes Risiko eines komplizierteren Krankheitsverlaufs auf (Bryant et al., 2016). Das Ausmaß der Heilung der Darmschleimhaut zeigt einen prädiktiven Charakter bezüglich des Rezidivrisikos (Langhorst et al., 2016). Dies erkannten auch Riley et al. (1991) in deren Studie an 82 Colitis Ulcerosa Patienten in klinischer Remission. So erlitten 52 % aller Patienten mit histologisch nachweisbaren, akuten entzündlichen Infiltraten ein Rezidiv, wohingegen nur 25 % aller Patienten ohne dieses Merkmal eine Exazerbation verzeichneten. Der mikroskopische Nachweis von Entzündungszeichen ist somit mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert

(Riley et al., 1991). Die histologische Evaluation eignet sich besser als Prädiktor als die alleinige endoskopische Untersuchung (Rosenberg et al., 2013). Dennoch gibt es auch Studien, die anzweifeln, dass endoskopische oder histologische Parameter als Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf einer Colitis Ulcerosa dienen (Jauregui-Amezaga et al., 2014; Lasso et al., 2013; Theede et al., 2016).

### **1.5.5 Psychometrische Daten**

Eine CED kann die Lebensqualität eines Patienten deutlich beeinträchtigen. Oft korreliert diese Beeinträchtigung mit der Krankheitsaktivität, aber auch Sorgen um mögliche Komplikationen oder andere krankheitsbedingte Vorkommnisse tragen zur verminderten Lebensqualität bei (Lönnfors et al., 2014). Die regelmäßige Durchführung von Koloskopien wird insbesondere von asymptomatischen Patienten wenig akzeptiert (Di Ruscio et al., 2018). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie chirurgische Interventionen reduzieren ebenfalls die krankheitsspezifische Lebensqualität (engl. *health-related quality of life*, HRQOL) (Zhang et al., 2013). Die HRQOL umfasst ein multidimensionales Konzept aus physischen, emotionalen und sozialen Aspekten der Erkrankung, welche allesamt das Leben des Patienten beeinflussen (Alrubaiy et al., 2015). Lönnfors et al. (2014) analysierten in einer Studie mit 4.670 CED Patienten aus 25 Ländern den Einfluss der CED auf die Lebensqualität. 48 % aller Patienten fühlten sich auch in Phasen der Remission durch die CED Symptomatik beeinträchtigt. Über den Zeitpunkt der nächsten Exazerbation machten sich 71 % aller Befragten Gedanken (Lönnfors et al., 2014). In einer Studie von Huppertz-Hauss et al. (2015) war eine reduzierte HRQOL assoziiert mit höherer Krankheitsaktivität, Arbeitsunfähigkeit und gesteigertem Steroidbedarf. Andere Studien konnten eine Korrelation zwischen der HRQOL und der Krankheitsaktivität nicht darstellen. Dennoch scheinen die Krankheitsaktivität und psychische Erkrankungen die HRQOL zu beeinflussen. Die genaue Beziehung konnte bisher nicht vollständig geklärt werden (Zhang et al., 2013). Somit ist auch die Bedeutung als potenzieller Prädiktor unklar.

Die HRQOL kann durch psychische Komorbiditäten negativ beeinflusst werden. Unter CED Patienten lässt sich eine gesteigerte Prävalenz an psychischen Erkrankungen, wie Ängstlichkeit und Depression, im Vergleich zur Normalbevölkerung feststellen (Zhang et



al., 2013). Die Dysregulation der GBA prädisponiert CED Patienten für psychische Erkrankungen (Regueiro et al., 2017). Bei Colitis Ulcerosa Patienten liegt die Prävalenz einer depressiven Symptomatik zwischen 16 und 22 %. Ängstlichkeit lässt sich bei 28 – 31 % nachweisen. Sowohl die depressiven Symptome als auch die Ängstlichkeit steigen während eines Krankheitsrezidivs signifikant an (Mikocka-Walus et al., 2016; Neuendorf et al., 2016). Die Ungewissheit über den weiteren Krankheitsverlauf sowie das erhöhte Krebsrisiko fördern die Entstehung von Ängsten bei CED Patienten. Eine reziproke Beeinflussung zwischen der psychischen und somatischen Krankheitsaktivität wird daher vermutet (Zhang et al., 2013). Häufig lässt sich eine psychische Erkrankung bereits vor einer CED diagnostizieren, jedoch bilden circa ein Viertel aller Patienten erst nach der Diagnose einer CED eine Depression aus (Mikocka-Walus et al., 2016). Einen Zusammenhang zwischen einer Depression und einer Exazerbation lässt eine Tierstudie aus dem Review von Alexakis et al. (2017) vermuten. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass eine chemische Induktion einer Depression bei bestehender CED eine Reaktivierung der Colitis verursachen kann. Auch beim Menschen wurde bereits ein Zusammenhang zwischen dem psychischen Status und dem Krankheitsverlauf der CED berichtet, wobei eben diese Korrelation kontrovers diskutiert wird (Alexakis et al., 2017). So zeigten die meisten Studien aus dem Review von Alexakis et al. (2017), dass eine Depression keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf einer Colitis Ulcerosa nimmt. Dennoch konnte eine Querschnittstudie aus Deutschland, die unter anderem 519 Colitis Ulcerosa Patienten einschloss, zeigen, dass Patienten mit einer aktiven Erkrankung vermehrt unter klinisch relevanten depressiven Symptomen leiden als Patienten in Remission (Bokemeyer et al., 2013). Auch gibt es Hinweise darauf, dass eine Depression mit einer verkürzten Remissionsphase assoziiert sein kann (Alexakis et al., 2017). Sowohl depressive Symptomatik als auch subjektiv wahrgenommener Stress könnten das Rezidivrisiko somit erhöhen (Langhorst et al., 2007).

Das Konzept des Stresses beinhaltet das Vorhandensein umweltbedingter Stressoren sowie das Gefühl von einer aktuellen oder vergangenen Situation herausgefordert zu sein. Inwiefern dies als Stress wahrgenommen wird, hängt von der individuellen Bewertung des Stressors und von den verfügbaren Bewältigungsstrategien ab. Stress interagiert mit vielen physiologischen Funktionen, wie mit der Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren oder der intestinalen Permeabilität. Diese sind wiederum in die Pathogenese einer CED involviert

(Sexton et al., 2017). Auch können Stress und psychische Erkrankungen das Schmerzsignal verstärken und zu einer intensiveren viszeralen Schmerzwahrnehmung führen. Chronischer Stress kann die intestinale Motilität verändern und mit dem intestinalen Mikrobiom interagieren, das wiederum für die Ausschüttung von Stresshormonen essentiell ist (Regueiro et al., 2017; Skonieczna-Zydecka et al., 2018). Häufig ist die Stressart, wie bei finanziellen oder familiären Problemen, chronisch. Bei Patienten mit chronischem Stress kann akuter Stress verstärkt wahrgenommen werden. Symptomatische CED Patienten verzeichnen höhere Stresslevel als asymptomatische Patienten. So scheint auch Stress eine prädiktive Funktion bezüglich einer Exazerbation einer CED aufzuweisen, obwohl der Einfluss von Stress auf die intestinale Inflammation nicht vollständig verstanden ist (Sexton et al., 2017). Die Studienlage, ob langanhaltender oder kurzzeitiger Stress die Colitis Ulcerosa stärker beeinflusst, ist uneindeutig (Langhorst et al., 2013). Levenstein et al. (2000) zeigten in ihrer Studie, dass Patienten mit Colitis Ulcerosa in Remission, die über längere Zeit Stress empfanden, ein dreifach erhöhtes Rezidivrisiko innerhalb der nächsten acht Monate verzeichneten. Kurzzeitiger Stress schien keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu nehmen (Levenstein et al., 2000). Im Gegensatz dazu zeigten Langhorst et al. (2013), dass nur kurzzeitiger Stress das Rezidivrisiko erhöht, nicht jedoch langanhaltender Stress. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, dass das Stresslevel und die Symptomaktivität positiv miteinander korrelieren. Eine direkte Assoziation zwischen dem subjektiv empfundenen Stress und der intestinalen Inflammation konnte bisher nicht festgestellt werden (Sexton et al., 2017). Viele Patienten glauben hingegen, dass der subjektiv wahrgenommene Stress und die Stressbewältigung den Krankheitsverlauf beeinflussen können (Langhorst et al., 2013).

## **1.6 Fragestellung und Zielsetzung**

Ziel dieser explorativen Studie ist es bei einer Kohorte von Patienten mit Colitis Ulcerosa, die zum Zeitpunkt der *Screeningvisite* in klinischer Remission sind, eine Reihe an klinischen und diagnostischen Markern zu untersuchen, die als Prädiktoren für eine Krankheitsexazerbation in Frage kommen. Mithilfe eines idealen Prädiktors kann eine Übertherapie von Patienten in Remission sowie ein Krankheitsrezidiv vermieden werden. Voraussetzung hierfür ist, dass der Prädiktor bereits auffällig ist, bevor sich die Symptome

manifestieren. Bisher konnte der ideale Prädiktor nicht gefunden werden. Die Ergebnisse sind oft widersprüchlich und variabel (Galgut et al., 2017; Liverani et al., 2016). Diese Dissertation soll dazu beitragen, diverse Prädiktoren für ein klinisches Rezidiv innerhalb von 48 Wochen bei Patienten mit Colitis Ulcerosa zu untersuchen. Neben Blut- und Stuhlparametern sollen die Zusammensetzung des Mikrobioms, endoskopische und histologische Daten sowie psychometrische Parameter in die Analyse eingehen. Hierzu werden Daten einer randomisiert kontrollierten Studie zum Einfluss von Stressreduktion und Lebensstilmodifikation auf die Krankheitsaktivität von Colitis Ulcerosa (MBM\_COL) genutzt (Langhorst et al., 2020). Ebenfalls von Interesse ist, inwiefern sich eine Kombination der einzelnen Parameter auf die Güte der Prädiktion auswirkt. Ein klinisches Rezidiv wird mithilfe des klinischen Aktivitätsindex (engl. *clinical activity index*, CAI) nach Rachmilewitz (1989) definiert. Im Folgenden werden die einzelnen Hypothesen dargestellt:

1. Erhöhte Leukozyten-, BSG- und CRP-Spiegel bei Patienten mit Colitis Ulcerosa in klinischer Remission sagen eine Exazerbation innerhalb der nächsten 48 Wochen vorher. Ein Anstieg der Thrombozytenzahl und ein verminderter Hämoglobinwert gehen mit einer Exazerbation der Colitis Ulcerosa innerhalb der nächsten 48 Wochen einher.
2. Erhöhte Entzündungsmarker im Stuhl (fäkales Calprotectin, fäkales Lactoferrin, Polymorphonukleäre Elastase, Alpha 1-Antitrypsin und humanes Betadefensin 2) bei Patienten mit Colitis Ulcerosa in klinischer Remission sagen eine Exazerbation innerhalb der nächsten 48 Wochen vorher.
3. Die Alpha- und Beta-Diversität der intestinalen Bakterien unterscheidet sich zwischen Colitis Ulcerosa Patienten in klinischer Remission, die eine Exazerbation innerhalb der nächsten 48 Wochen erleiden und Patienten, die in Remission verbleiben. Es lassen sich Unterschiede bezüglich der taxonomischen Komposition des intestinalen Mikrobioms anhand des Krankheitsverlaufs der Patienten feststellen.

4. Ein erhöhter Endoskopie Index nach Rachmilewitz (1989) sowie ein erhöhter Riley-Score nach Riley et al. (1991) bei Patienten mit Colitis Ulcerosa in klinischer Remission sagen eine Exazerbation innerhalb der nächsten 48 Wochen vorher.
  
5. Ein erhöhtes subjektives Stressempfinden sowie eine reduzierte Lebensqualität bei Patienten mit Colitis Ulcerosa in klinischer Remission erhöhen das Risiko einer Exazerbation innerhalb von 48 Wochen. Eine psychische Komorbidität nimmt Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf. Ängstlichkeit und depressive Symptomatik bei Patienten mit Colitis Ulcerosa in klinischer Remission sagen eine Exazerbation innerhalb der nächsten 48 Wochen vorher.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Hintergrundinformation zur MBM\_COL Studie

Die dieser Dissertation zugrundeliegende Daten wurden im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie (MBM\_COL) in den Jahren 2016 – 2019 in der Klinik für Naturheilkunde und Integrative Medizin der Evangelischen Kliniken Essen-Mitte (KEM) erhoben (siehe Langhorst et al. (2020)). Die Studie ist durch die Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen zugelassen worden (Zulassungsnummer: 15-6554-BO) und bei [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) registriert (ID: NCT02721823). Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki und der guten klinischen Praxis-Leitlinie (GCP, *good clinical practice*).

Innerhalb dieser Studie wurden 97 Patienten und Patientinnen mit bereits diagnostizierter Colitis Ulcerosa in klinischer Remission und reduzierter Lebensqualität im Rahmen der *Screeningvisite* (Woche 0) in zwei Gruppen randomisiert. Die Patienten wurden in die Studie aufgenommen, sofern diese die Einschlusskriterien erfüllten und kein Ausschlusskriterium aufwiesen. Mit Hilfe einer Blockrandomisierung und zufälliger Blocklänge wurden die Patienten einer der beiden Gruppen zugeordnet. Zur Stratifizierung wurden das Geschlecht und die Einnahme von Azathioprin beziehungsweise Biologika herangezogen. Versiegelte, undurchsichtige und nummerierte Umschläge wurden nach Studieneinschluss in Anwesenheit des Patienten in aufsteigender Reihenfolge geöffnet.

Aufgrund der großen Patientenzahl wurde die Intervention in vier Gruppen mit parallel verlaufenden Kontrollgruppen durchgeführt. Jede Interventionsgruppe erhielt ein Lebensstilmodifikationsprogramm, welches im Format einer Tagesklinik einmal pro Woche an 10 Terminen stattfand. Die Intervention beinhaltete ein strukturiertes Programm zur multimodalen Stressreduktions- und Lebensstilmodifikation. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten einen einmaligen Workshop zur Selbsthilfe bei Colitis Ulcerosa von Herrn Univ.-Prof. Dr. Jost Langhorst sowie Ratgeberliteratur. Alle Patienten wurden während der Studie weiterhin von ihrem Hausarzt oder Gastroenterologen betreut.

### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien waren folgende:

- Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- Mittels Endoskopie, Radiologie und Histologie gesicherte Diagnose einer Colitis Ulcerosa
- bei Studieneinschluss in Remission, gemessen am klinischen Aktivitätsindex (engl. *clinical activity index* (CAI) nach Rachmilewitz (1989)  $\leq 4$ )
- abgelaufenes Rezidiv der Colitis Ulcerosa binnen der letzten 12 Monaten
- eingeschränkte Lebensqualität, gemessen am *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) nach Janke et al. (2006)  $\leq 170$

Die Ausschlusskriterien waren folgende:

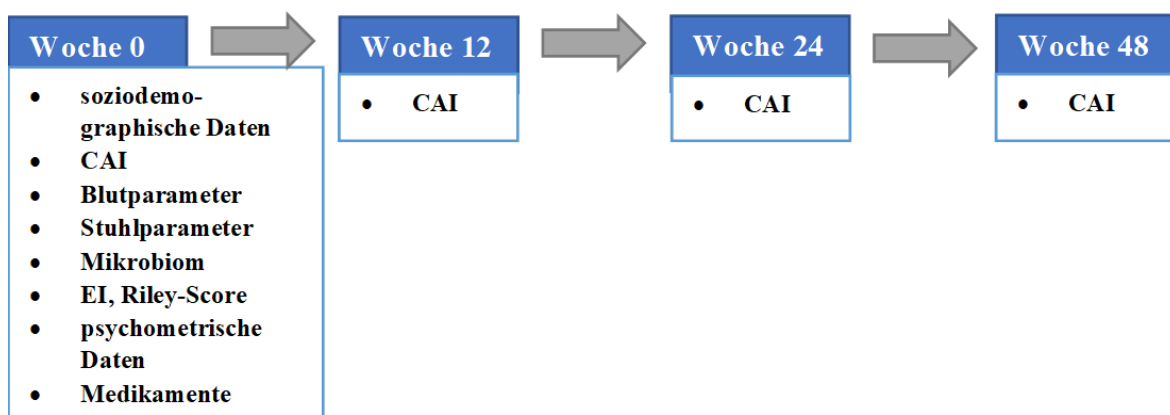
- infektiöse oder chronisch aktive Colitis
- Zustand nach Kolektomie
- Einnahme von Kortikosteroiden innerhalb der letzten 3 Monate
- Schwere psychiatrische Erkrankungen, wie zum Beispiel eine behandlungsbedürftige Depression, Suchterkrankung oder Schizophrenie
- Schwere komorbide somatische Erkrankung, wie zum Beispiel einen Diabetes mellitus oder eine onkologische Erkrankung
- Schwangerschaft
- Gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien zur Stressreduktion oder zu psychologischen Interventionen

Eine stabile Medikation mit 5-Aminosalicylsäure (engl. *5-aminosalicylic acid*, 5-ASA), Azathioprin, einem Probiotikum oder phytotherapeutischen Medikamenten stellten keine Ausschlusskriterien dar. Im Verlauf der Patientenrekrutierung erfolgte eine von der Ethikkommission genehmigte Öffnung der MBM\_COL Studie auch für Patienten, die ein Biologikum einnahmen.

### 2.1.2 Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch einen Studienaufruf auf der Webseite der KEM sowie über Zeitungsartikel in der „Westdeutschen Allgemeinen Zeitung“ und dem „Bauchredner“, der Mitgliedszeitschrift der Deutschen Morbus Chron/Colitis Ulcerosa Vereinigung (DCCV). Auch wurden passende Patienten aus der Abteilung für Naturheilkunde und Integrative Medizin der KEM und Patienten, die die Privatsprechstunde von Herrn Univ.-Prof. Dr. Langhorst aufsuchten, direkt angesprochen. Telefonisch erfolgte eine Vorselektion der Patienten, indem die Ein- und Ausschlusskriterien abgeklärt wurden sowie kurz der zeitliche Aufwand der Studie berichtet wurde. Geeignete und interessierte Patienten wurden zur *Screeningvisite* eingeladen und nach einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung sowie einer ausführlichen Aufklärung in die Studie eingeschlossen.

Die Abbildung 2-1 zeigt, zu welchem Zeitpunkt die für die hier vorliegende Dissertation relevanten Daten erhoben wurden. Die Patienten konnten jederzeit die Erhebung einzelner Parameter ablehnen, ohne aus der Studie ausgeschlossen zu werden.



#### Abbildung 2-1 Abfolge der Datenerhebung

Zu sehen sind die für diese Dissertation relevanten Inhalte der MBM\_COL Studie in zeitlicher Abfolge. Die Visiten in Woche 0, 12 und 48 fanden in der Studienambulanz statt. Die Visite in Woche 24 erfolgte telefonisch.

CAI = Klinischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (1989), EI = Endoskopie Index nach Rachmilewitz (1989).

## 2.2 Definition eines klinischen Rezidivs

Unter einem klinischen Rezidiv versteht man eine akute Progression der Colitis Ulcerosa. Mithilfe des klinischen Aktivitätsindex (engl. *clinical activity index*, CAI) nach Rachmilewitz (1989) kann definiert werden, ob ein Rezidiv vorliegt (Langhorst et al., 2008). Dieser Score wurde bisher in vielen Studien verwendet. Das Risiko einer Exazerbation für einen Patienten beträgt je nach Studienlage zwischen 35 - 76 % pro Jahr (Langhorst et al., 2016). Der CAI kann der Tabelle 1 entnommen werden.

**Tabelle 1** Klinischer Aktivitätsindex (CAI) modifiziert nach Rachmilewitz (1989)

<b>Merkmal</b>	<b>Punkte</b>
<b>Anzahl der Stühle pro Woche</b>	
< 18	0
18 – 35	1
36 – 60	2
> 60	3
<b>Blutbeimengungen im Stuhl</b> (wöchentlicher Durchschnitt)	
Keine	0
Wenig	2
Viel	4
<b>Selbstbeurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands</b> (Colitis-bedingt)	
Gut	0
Durchschnittlich	1
Schlecht	2
Sehr schlecht	3
<b>Krampfartige Bauchschmerzen</b>	
Keine	0
Leicht	1
Mäßig stark	2
Stark	3
<b>Temperatur</b> (Colitis-bedingt)	
37 – 38°C	0
> 38°C	3
<b>Extraintestinale Manifestation</b> (Colitis-bedingt) <sup>1</sup>	
Iritis	3
Erythema nodosum	3
Arthritis	3
<b>Laborwerte</b> (Colitis-bedingt) <sup>1,2</sup>	
Blutsenkungsgeschwindigkeit > 50 mm in der ersten Stunde	1
Blutsenkungsgeschwindigkeit > 100 mm in der ersten Stunde	2
Hämoglobin < 100 g/L	4

<sup>1</sup> nicht bei der Auswertung des Tagebuch CAIs erhoben.

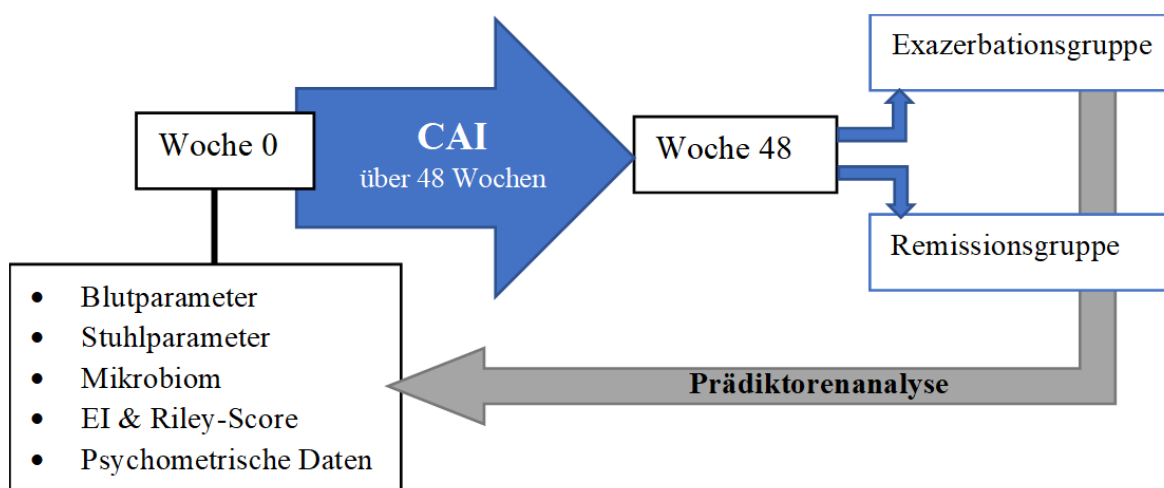
<sup>2</sup> nicht bei der Auswertung des CAIs in der Telefonvisite in Woche 24 erhoben.



Der CAI wurde während der Visiten in Woche 0, 12, 24 und 48 durch den Studienarzt oder die Doktoranden erhoben. Die Körpertemperatur ist durch das Thermometer Domotherm<sup>®</sup> Signal der Firma Uebe Medical GmbH (Wertheim am Main) erfasst worden. Für die Beurteilung der Blutwerte wurde eine Blutentnahme durchgeführt. Aus logistischen Gründen wurde auf eine Blutentnahme im Rahmen der Telefonvisiten in Woche 24 verzichtet. Die Patienten dokumentierten in einem wöchentlichen Tagebuch über 48 Wochen selbstständig einen modifizierten CAI, der die Parameter *Extraintestinale Manifestation* und *Laborwerte* nicht beinhaltete. Gemäß der aktuellen Studienlage wird in der vorliegenden Studie ein CAI > 4 als Exazerbation und ≤ 4 als Remission gewertet (Langhorst et al., 2016).

### 2.3 Analysegruppen

Die Probanden wurden 48 Wochen bezüglich ihres klinischen Verlaufs beobachtet. Mit Hilfe des CAI wurde definiert, ob eine Exazerbation vorliegt. Daraufhin wurden zwei Gruppen gebildet. Die Patienten der einen Gruppe wiesen ein klinisches Krankheitsrezidiv innerhalb der 48 Wochen auf und werden in die Exazerbationsgruppe genannt. Die Patienten, die während der Beobachtungsphase kein Rezidiv zu verzeichnen hatten, wurden der Remissionsgruppe zugeteilt. In die Analyse der Prädiktoren gingen nach Beendigung des Beobachtungszeitraums die im Rahmen der *Screeningvisite* (Woche 0) erfassten Daten bezüglich der Blut- und Stuhlparameter, des Mikrobioms, der Endoskopie und Histologie sowie der psychometrischen Daten ein.



#### Abbildung 2-2 Analysegruppen

In Woche 0 wurden die Prädiktoren erhoben. Die Patienten wurden 48 Wochen mit Hilfe des CAI (klinischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (1989)) im Hinblick auf das Auftreten eines Rezidivs

beobachtet. Anschließend erfolgte die Zuteilung zur Exazerbations- oder Remissionsgruppe, danach die statistische Analyse. EI = Endoskopie-Index.

## **2.4 Prädiktoren**

Im Folgenden wird die Erhebung der untersuchten Prädiktoren beschrieben. In ihrer Funktion als Prädiktor wurden Blut- und Stuhlparameter, das Mikrobiom, endoskopische und histologische Parameter sowie psychometrische Daten analysiert.

### **2.4.1 Blutparameter**

Während der *Screeningvisite* erfolgte eine Blutentnahme. Die Punktionsstelle wurde mit dem alkoholhaltigen Hautantiseptikum Octeniderm<sup>®</sup> farblos (Firma: Schülke & Mayr GmbH (Norderstedt)) desinfiziert. Die Blutentnahme erfolgte mit dem Venenpunktionsbesteck Venofix<sup>®</sup> Safety der Firma B.Braun (Melsungen), das durch einen Multi-Adapter für S-Monovetten<sup>®</sup> (Firma: SARSTEDT AG & Co. KG (Nürnbrecht)) mit einer S-Monovette<sup>®</sup> verbunden war. Zwei S-Monovetten<sup>®</sup> (Firma SARSEDT AG & Co. KG (Nürnbrecht)), je eine EDTA K (2,7ml) und eine Serum Gel (7,5 ml) Monovette, wurden mit der anonymisierten Patientenkenung gekennzeichnet und dem mit den KEM kooperierenden Labor (Medizinisches Versorgungszentrum für Labormedizin und Mikrobiologie Ruhr GmbH) zur weiteren Analyse übergeben. Alle Produkte stellten Einmalmaterialien dar. Die Ergebnisse der Blutanalyse beinhalteten die Anzahl der Leukozyten sowie der Thrombozyten, den Hämoglobinwert, das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG).

### **2.4.2 Stuhlparameter**

Für die Erhebung der Stuhlparameter wurden den Patienten während der *Screeningvisite* die notwendigen Materialien ausgehändigt. Neben einem Enterosan<sup>®</sup> Probengefäß des Labors L+S AG (Bad Bocklet-Großenbrach), einer Anleitung zur korrekten Stuhlgewinnung und einem Stuhlfänger (©MED AUXIL, Firma: Süsse Labortechnik GmbH & Co. KG (Gudensberg)) zur hygienischen Stuhlgewinnung beinhaltet das Stuhl diagnostikset den

Anforderungszettel. Auf diesem wurden alle notwendigen Daten anonymisiert vom Studienarzt oder den Doktoranden ausgefüllt. Die Probengewinnung erfolgte im häuslichen Umfeld des Patienten. Ein kostenfreier Briefumschlag lag anbei, um die Stuhlprobe anschließend mit der Post dem analysierenden Labor L+S AG in Bad Bocklet-Großenbrach zuzusenden. Die Stuhlproben wurden auf den Gehalt an Calprotectin (IDK® Calprotectin ELISA, Firma: Immundiagnostik (Bensheim)), Lactoferrin (LACTOFERRIN SCAN® ELISA, Firma: TechLab (Blacksburg)), PNM-Elastase (IDK® PMN-Elastase ELISA, Firma: Immundiagnostik (Bensheim)), Alpha 1-Antitrypsin (IDK® alpha 1-Antitrypsin ELISA, Firma: Immundiagnostik (Bensheim)) und humanes Betadefensin 2 ( $\beta$ -Defensin 2 ELISA, Firma: Immundiagnostik (Bensheim)) untersucht.

### **2.4.3 Mikrobiom**

Für die Analyse des Mikrobioms wurden spezielle Probengefäße mit einem Desoxyribonukleinsäuren (engl. *desoxyribonucleic acid*, DNA) Stabilisator benötigt. Hierfür wurden die Probengefäße *Stool Collection Tube with Stool Stabilizer* der Firma STRATEC Molecular (mittlerweile Invitek, Berlin) verwendet. Während der *Screeningvisite* wurden die Patienten über die korrekte Stuhlentnahme informiert. Auch diese Stuhlprobe wurde durch die Patienten im häuslichen Umfeld gewonnen. Dafür erhielten sie neben dem Probengefäß und einer Anleitung zur Stuhlprobenentnahme, einen Stuhlfänger (©MED AUXIL, Firma: Süsse Labortechnik GmbH & Co. KG (Gudensberg)) um Verunreinigungen durch die Toilette zu vermeiden. Zwei Löffel des gesammelten Stuhls reichen für die Diagnostik aus und sollten mit der reizenden, aber nicht toxischen, Lösung im Probengefäß durch zehnmaliges Schütteln durch den Patienten vermischt werden. Bis zum Transport zum Studienzentrum sollte die Stuhlprobe gekühlt gelagert werden. Der Stuhlentnahme unmittelbar anschließend, erfolgte eine Befragung im Hinblick auf eine antibiotische Therapie, den genauen Entnahmezeitpunkt, die Art der Lagerung und den Transport zum Studienzentrum. Auch nach Problemen während der Stuhlsammlung wurde gefragt (Fragebogen siehe Anhang). Im Studienzentrum wurde die Stuhlprobe mit Hilfe eines Vortexmischers (Reax L) der Firma Lange & Rehberg Laborbedarf (Bochum) nochmals vermischt. Die Probengefäße wurden bei  $-80^{\circ}\text{C}$  bis zum gesammelten Transport gelagert.

Auf Trockeneis erfolgte der Transport zur weiteren Analyse im Wissenschaftszentrum Weihenstephan der Technischen Universität München.

Hier erfolgte die DNA-Isolierung aus der Stuhlprobe mit anschließender DNA-Vermehrung durch die Polymerase-Kettenreaktion. Durch die 16S rRNA Gensequenzierung konnte das genetische Profil des Mikrobioms dargestellt werden. Die so erhaltenen sequenzierten Daten wurden mittels der webbasierten Plattform IMNGS (<http://www.imngs.org>) analysiert, welche im Analysealgorithmus RHEA beinhaltet ist (Lagkourdos et al., 2017). Hierbei wurden die DNA-Sequenzen mit einer Ähnlichkeit von 97% einer taxonomischen Einheit (engl. *operational taxonomic unit*, OTU) zugeordnet. Nur diejenigen OTUs mit einer relativen Häufigkeit von mehr als 0,5% in mindestens einer Stuhlprobe wurden zur weiteren Analyse beibehalten. Zur Quantifizierung der Alpha-Diversität wurde die Artenvielfalt sowie der Shannon Index innerhalb der Exazerbations- bzw. Remissionsgruppe berechnet. Der Shannon Index nützt zur genaueren Beurteilung der Verteilung einzelner Arten innerhalb einer Stichprobe (Lagkourdos et al., 2017). Die Beta-Diversität wurde mittels generalisiertem *UniFrac* Verfahren ermittelt, welches die phylogenetische Distanz zwischen den mikrobiellen Profilen misst (Lagkourdos et al., 2017). Die Darstellung erfolgte durch Verwendung von Grafiken in multidimensionaler Skalierung (MDS). Die mikrobiellen Daten wurden ebenfalls mittels RHEA auf Ebene des Phylums und der Familie in ihre taxonomische Komposition aufgeschlüsselt.

#### **2.4.4 Endoskopie und Histologie**

Im Anschluss an die *Screeningvisite* bestand für die Patienten die Möglichkeit einer endoskopischen Untersuchung nach vorheriger Aufklärung. Die Patienten konnten zwischen einer Koloskopie und Sigmoidoskopie wählen. Beide Untersuchungstechniken wurden ambulant mithilfe des Videoendoskops EVIS EXERA III der Firma Olympus Europa SE & Co. KG (Hamburg) durchgeführt. Entschied sich der Patient für eine Sigmoidoskopie, erhielt der Patient zwei Flaschen à 67,5 ml Yal® Sorbitol 13,4 g der Firma Trommsdorff GmbH & CO KG (Alsdorf) zur Darmreinigung. Nach der Anwendung dieser Rektallösung und abgeschlossener Darmreinigung wurde die Sigmoidoskopie inklusive einer rektalen Untersuchung und Schleimhautbiopsien durchgeführt. Bei einem Wunsch nach einer

Koloskopie erhielt der Patient vier Beutel des oralen Darmreinigungsmittels KLEAN-PREP® (Firma: Norgine GmbH (Wettenberg)). Je ein Beutel musste in einem Liter lauwarmen Wasser aufgelöst werden. Die Darmreinigung sollte am Tag vor der Koloskopie angefangen werden. Währenddessen sollte keine feste Nahrung verzehrt werden. Im Rahmen der Koloskopie erfolgte auch eine rektale Untersuchung sowie die Entnahme mehrerer Schleimhautbiopsien. Für die Studie wurden aufgrund der Vergleichbarkeit je drei Proben aus Sigmoid und Rektum ausgewertet. Während der Endoskopien wurde der Endoskopie-Index (EI) nach Rachmilewitz (1989) zur Beurteilung der makroskopischen Krankheitsaktivität erhoben. Dieser beurteilt die Lichtstreuung durch Granulation, die Gefäßzeichnung und sowohl die Verletzlichkeit als auch die Schäden der Mukosa (siehe Anhang). Je nach Krankheitsaktivität erhielten die Patienten zwischen 0 und 12 Punkten (Rachmilewitz, 1989).

Für den Transport der Schleimhautbiopsien zur pathologischen Beurteilung stellte das Zentrum für Pathologie Essen-Mitte (ZPEM) die Probengefäße mit 4 %igem Formalin. Es erfolgt eine pathologisch-anatomische Begutachtung der Biopsien auf Basis des Riley Scores nach Riley et al. (1991) durch das ZPEM. Dieser histologische Score beurteilt das Vorhandensein von akuten und chronischen entzündlichen Zellinfiltraten, Kryptenabszessen, Unregelmäßigkeiten in der Kryptenarchitektur, Mucinreduktion und Schädigung des Oberflächenepithels (siehe Anhang). Jedes Kriterium kann mit einer 4-Punkte-Likertskala (keine - stark) bewertet werden und somit 0 bis 3 Punkte erzielen. Dadurch ergibt sich ein Gesamtscore von 0 bis 18 Punkten (Riley et al., 1991).

#### **2.4.5 Psychometrische Daten**

Die psychometrischen Daten wurden mittels der deutschsprachigen Varianten der Fragebögen *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) nach Janke et al. (2006), *Short Form 36 Health Survey Questionnaire* (SF-36) nach Bullinger (1995), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) nach Zigmond and Snaith (1983) und *Perceived Stress Scale* (PSS-10) nach Klein et al. (2016) erhoben. Die Fragebögen wurden von den Patienten während der *Screeningvisite* ausgefüllt. Zur Analyse der Prädiktoren wurden die genannten Fragebögen gemäß der Vorgabe der Autoren ausgewertet.

Der IBDQ ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument, um die krankheitsspezifische Lebensqualität (engl. *health-related quality of life*, HRQOL) bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) zu messen. Die deutschsprachige Variante gilt als Goldstandard zur Evaluation der HRQOL (Janke et al., 2006). Der IBDQ besteht aus 32 Fragen, die in vier Untergruppen aufgeteilt werden können: Emotion (12 Fragen), Darm (10 Fragen), Systemisch (5 Fragen) und Sozial (5 Fragen). Bei jeder Frage stehen sieben abgestufte Antwortmöglichkeiten im Rahmen einer 7-Punkte-Likertskala zur Verfügung. Dadurch bildet sich ein Gesamtscore zwischen 32 und 224 Punkten, wobei höhere Werte eine höhere Lebensqualität ergeben (Häuser et al., 2004). Für klinische Studien wird vor allem die Auswertung des Gesamtscores empfohlen (Janke et al., 2006). Ein Gesamtscore unter 170 Punkten zeigt eine reduzierte HRQOL an. Ein klinisch relevanter Unterschied der HRQOL wird durch eine Punktedifferenz von 16 Punkten dargestellt (Langhorst et al., 2020).

Der SF-36 ist eines der am häufigsten eingesetzten Messinstrumente zur Erfassung der HRQOL. Dieses Messinstrument verzeichnet eine gute Reliabilität und Validität und ist auch in der deutschsprachigen Variante normiert. Der Fragebogen umfasst 36 Fragen, deren Antwortmöglichkeiten von einer binären (ja / nein) bis hin zu einer sechsfach abgestuften Antwort (immer – nie) reichen. Es können acht Untergruppen konzipiert werden, wobei sich je vier Untergruppen der körperlichen Gesundheit (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeiner Gesundheitszustand) und vier Untergruppen der psychischen Gesundheit (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) zuordnen lassen. Je höher der Wert, desto größer die HRQOL innerhalb dieser Untergruppen. Die Zusammenfassung der körperlichen Gesundheit angehörenden Untergruppen ist möglich. Selbiges gilt auch für die Parameter der psychischen Gesundheit (Bullinger, 2000). Befinden sich CED-Patienten in Remission, ähneln ihre SF-36-Werte denen gesunder Probanden (Huppertz-Hauss et al., 2015).

Der HADS ist ein reliables und valides Messinstrument zur Erfassung von Depression und Ängstlichkeit bei körperlich Erkrankten. Es werden zwei Untergruppen, Depression und

Ängstlichkeit, gebildet, die jeweils sieben Fragen umfassen. Diese Fragen können alle mit einer 4-Punkte-Likertskala (nicht vorhanden – immer) beantwortet werden, was je nach Angabe 0 bis 3 Punkten entspricht. Eine Gesamtpunktzahl in einer der Untergruppen von  $\geq 11$  Punkten entspricht je nach Untergruppe entweder einer klinischen Depression oder einer Ängstlichkeit (Häuser et al., 2004). Eine Depression kann mithilfe des HADS mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 69 % detektiert werden. Die Detektion einer Ängstlichkeit weist eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 78 % auf (Regueiro et al., 2017).

Die Erhebung des subjektiv wahrgenommenen Stresses ist die Methode der Wahl zur Evaluation des Einflusses von Stress auf die Gesundheit des Probanden (Sexton et al., 2017). Der PSS-10 dient zur Erfassung, inwiefern das Leben als unvorhersagbar und unkontrollierbar wahrgenommen wird sowie in welchem Ausmaß sich der Proband mit seinem Leben überlastet fühlt (Klein et al., 2016). Der *Perceived Stress Scale Cohen* nach Cohen et al. (1983) bildet die Grundlage des PSS-10. Der PSS-10 stellt die gekürzte Variante dar, verzeichnet dennoch sowohl in der Originalfassung als auch in der deutschen Übersetzung gute Reliabilität und Validität. Als Zeitspanne gilt der vorausgegangene Monat. Der PSS-10 umfasst zehn Fragen, die allesamt mit einer 5-Punkte-Likertskala (nie (0 Punkte) – sehr oft (4 Punkte)) beantwortet werden können. Je größer die Summe der 10 Kriterien, desto größer ist der wahrgenommene Stress (Klein et al., 2016).

## 2.5 Kontrollvariablen

Es wurden folgende Kontrollvariablen festgelegt: Alter, Geschlecht und Zeit seit der Erstdiagnose. Das Alter bei der Erstdiagnose und das Geschlecht können Einfluss auf das Rezidivrisiko von Colitis Ulcerosa Patienten nehmen (Liverani et al., 2016). Mit zunehmender Dauer der Erkrankung kann eine Ausbreitung der Colitis erfolgen (Ordas et al., 2012). Neben diesen Kontrollvariablen wurde auch die Gruppenzugehörigkeit in Interventions- oder Kontrollgruppe bezüglich der zugrundeliegenden MBM\_COL Studie aufgenommen, um die Ergebnisse nicht durch diesen Faktor zu verzerren.

## 2.6 Stichprobengröße und statistische Auswertung

Für die Analyse der Prädiktoren im Rahmen der hier vorgestellten explorativen Studie wurde keine individuelle Studiengröße berechnet. Die Stichprobengrößenberechnung erfolgte im Rahmen der MBM\_COL Studie. Ein Unterschied von 16 Punkten im IBDQ gilt als klinisch relevant (Irvine et al., 1994; Langhorst et al., 2007). Um diesen Unterschied mittels t-Test und einem Signifikanzniveau von 5% sowie einer Power von 90% unter Annahme einer Standardabweichung von 23.04 Punkten zu erfassen (Janke et al., 2006), mussten bei einer maximalen Abbrecherquote von 20% mindestens 92 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Alle Analysen basierten auf der Intention-to-treat Basis. Fehlende Daten wurden, soweit möglich, mittels *Markov chain Monte Carlo* Methodik multipel imputiert, was zu 50 kompletten Datensets führte (Schafer, 1997). Aufgrund der fakultativen Option einer endoskopische Untersuchung, erfolgte die Analyse des EIs und des Rileyscores nur bei den Patienten, die sich einer endoskopischen Untersuchung unterzogen. Gruppenunterschiede während der *Screeningvisite* wurden mittels t-Test für kontinuierliche und Chi-Quadrat-Test für kategoriale Daten ausgewertet. Die Hypothesentestung erfolgte mittels Korrelationsanalysen nach Pearson und logistischen Regressionsanalysen. Innerhalb der Regressionsanalysen wurden getrennte Regressionsmodelle für die Blutparameter, die Stuhlparameter, die endoskopischen und histologischen Parameter sowie für die psychometrischen Parameter berechnet. In sämtlich Berechnungen der Regression wurden die oben genannten Kontrollvariablen aufgenommen. Zur Signifikanztestung wurden  $p$ -Werte und Odds Ratio inklusive 95% Konfidenzintervall analysiert. Als Signifikanzniveau wurde ein  $p$ -Wert von .05 angesetzt. Sämtliche Analysen wurden mit dem Softwareprogramm *Statistical Package for Social Sciences* (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY, USA: IBM Group) durchgeführt.

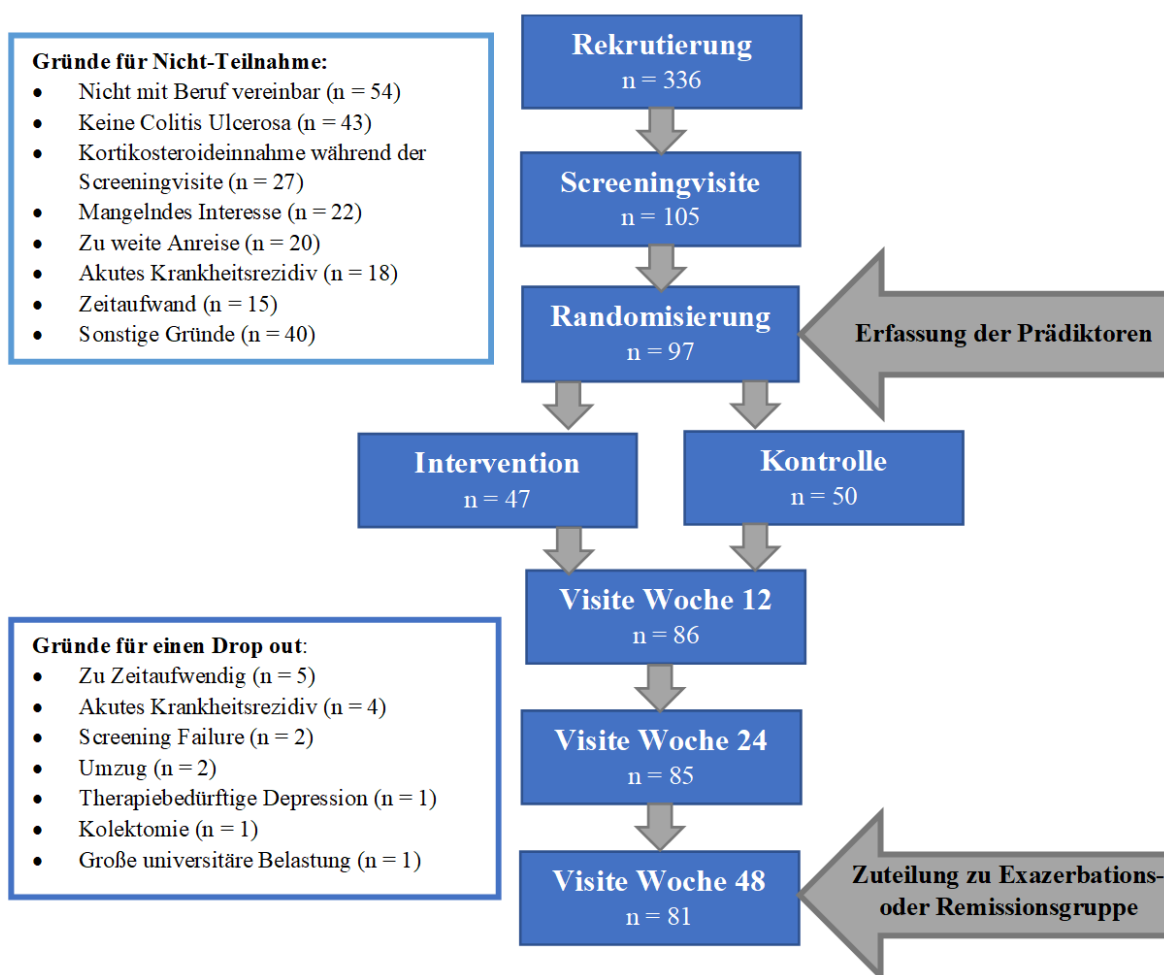
Die Signifikanztestung der Alpha- und Beta-Diversität des Mikrobioms erfolgte extern im Wissenschaftszentrum Weihenstephan der Universität München mittels PERMANOVA Test. Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz der taxonomischen Komposition wurde der Kruskal-Wallis Rangsummentest angewendet (Lagkouvardos et al., 2017).



### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Patientendaten

Im Rahmen der MBM\_COL Studie wurden 97 Patienten in die Studie eingeschlossen. Daraufhin erfolgte die Erhebung der Prädiktoren. Nach 48 Wochen beendeten insgesamt 16 Probanden die MBM\_COL Studie vorzeitig (Abb. 3-1). Von diesen 16 Probanden stammten sieben aus der Exazerbationsgruppe und neun aus der Remissionsgruppe. Daraus resultierte eine Anzahl von 81 Probanden, die an der Visite in Woche 48 teilnahmen.



**Abbildung 3-1 Studienablauf MBM\_COL**

Zu sehen ist der Studienablauf der MBM\_COL Studie. Die Anzahl der Studienteilnehmer zum jeweiligen Zeitpunkt ist in den blauen Kästen zu sehen. Die Gründe einer Nicht-Teilnahme sowie eines Studienabbruchs innerhalb der 48 Wochen sind blau umrahmt dargestellt. n = Anzahl.

Da 12 Probanden kein Tagebuch führten beziehungsweise die MBM\_COL Studie nach weniger als 12 Wochen vorzeitig beendeten, wurden diese von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Eine Imputation der Daten war nicht möglich. Insgesamt wurden somit 85 Patienten nach 48 Wochen Nachbeobachtung entweder der Exazerbationsgruppe oder der Remissionsgruppe zugeteilt. 56 Patienten erlitten während dieser Zeit ein Rezidiv und wurden folglich der Exazerbationsgruppe zugeordnet. Die restlichen 29 Patienten wurden der Remissionsgruppe zugeteilt. Den Tabellen 2 und 3 sind die soziodemographischen und klinischen Daten der Probanden zu entnehmen. Zwischen den Analysegruppen konnte bezüglich dieser Daten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (alle  $p > .05$ ).

**Tabelle 2** Soziodemographische Daten

	<b>Exazerbationsgruppe</b>	<b>Remissionsgruppe</b>	<b><i>p</i></b>
	(n = 56)	(n = 29)	
<b>Alter</b> (in Jahren; MW $\pm$ SD)	47,1 $\pm$ 12,1	48,7 $\pm$ 9,5	.529
<b>Geschlecht</b> n (%)			.813
Weiblich	40 (71,4 %)	20 (69 %)	
Männlich	16 (28,6 %)	9 (31 %)	
<b>Gruppe</b> n (%)			.549
Interventionsgruppe	27 (48,2 %)	12 (41,4 %)	
Kontrollgruppe	29 (51,8 %)	17 (58,6 %)	
<b>Familienstand</b> n (%)			n. a.
Ledig	9 (16,1 %)	3 (10,3 %)	
Verheiratet	42 (75 %)	24 (82,8 %)	
Geschieden/getrennt lebend	5 (8,9 %)	2 (6,9 %)	
<b>Bildung</b> n (%)			n. a.
Haupt-/Volksschule	7 (12,5 %)	1 (3,4 %)	
Realschule/mittlere Reife	10 (17,9 %)	6 (20,7 %)	
(Fach)Abitur ohne Studium	10 (17,9 %)	7 (24,1 %)	
(Fach)Abitur ohne abgeschlossenes Studium	4 (7,1 %)	2 (6,9 %)	
(Fach)Hochschulabschluss	25 (44,6 %)	13 (44,8 %)	

Anmerkungen: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n. a. = *not available* (nicht verfügbar).

**Tabelle 3** Klinische Daten

	<b>Exazerbationsgruppe</b> (n = 56)	<b>Remissionsgruppe</b> (n = 29)	<b>p</b>
<b>Raucher</b> n (%)			n. a.
Aktuell	3 (5,4 %)	2 (6,9 %)	
Früher	27 (48,2 %)	14 (48,3 %)	
Niemals	26 (46,4 %)	13 (44,8 %)	
<b>Größe</b> (cm ± SD)	173,5 ± 10,0	173,3 ± 9,2	.926
<b>Gewicht</b> (kg ± SD)	71,0 ± 13,4	72,9 ± 14,2	.554
<b>Zeit seit ED</b> (Jahre ± SD)	14,8 ± 11,1	16,1 ± 9,7	.590
<b>Diagnose</b> n (%)*			.466
Proktitis	21 (37,5 %)	7 (24,1 %)	
Linksseitencolitis	17 (30,4 %)	10 (34,5 %)	
Pancolitis	15 (26,8 %)	10 (34,5 %)	
<b>Medikamenteneinnahme</b>			
Kortikosteroide	3 (5,4 %)	0 (0 %)	n. a.
Azathioprin	2 (3,6 %)	3 (10,3 %)	n. a.
Biologikum	4 (7,1 %)	2 (6,9 %)	n. a.
Mesalazin	42 (75 %)	19 (65,5 %)	.357
Phytotherapeutika	12 (21,4 %)	8 (27,6 %)	.526
Andere Medikamente	9 (16,1 %)	7 (24,1 %)	.367

Anmerkungen: \* n = 53 (Exazerbationsgruppe), n = 27 (Remissionsgruppe);

n = Anzahl, SD = Standardabweichung, cm = Zentimeter, kg = Kilogramm, ED = Erstdiagnose, n. a. = *not available* (nicht verfügbar).

### 3.2 Mittelwerte und Mediane der Prädiktoren

Die Tabelle 4 stellt die Mittelwerte und die Mediane der erfassten Prädiktoren dar. Das Mikrobiom wurde gesondert analysiert und fehlt deshalb in der folgenden Tabelle.

**Tabelle 4** Mittelwerte und Mediane der Prädiktoren

Prädiktoren	Exazerbationsgruppe (n = 56)		Remissionsgruppe (n = 29)	
	MW± SD	MD [Min; Max]	MW± SD	MD [Min; Max]
<b>Leukozyten (/nl)</b>	6,29 ± 1,90	6,07 [2,66; 12,27]	5,90 ± 1,75	5,33 [3,24; 9,38]
<b>Thrombozyten (/nl)</b>	277,52 ± 77,82	262,5 [159; 618]	251,00 ± 80,29	250 [119; 522]
<b>Hb (g/dl)</b>	13,64 ± 1,33	13,85 [8,3; 16,5]	13,98 ± 1,54	13,9 [9,9; 17]
<b>BSG (mm/h)</b>	9,61 ± 11,39	5,0 [2; 60]	8,48 ± 10,76	5,0 [2; 51]
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,32 ± 0,54	0,0 [0,0; 2,5]	0,24 ± 0,48	0,0 [0,0; 2,1]
<b>FC (µg/g)</b>	<b>244,52 ± 356,80</b>	<b>111,75</b> [2,48; 1900,1]	<b>191,13</b> ± 320,74	<b>77,66</b> [16,86; 1375,5]
<b>FL (µg/g)</b>	<b>17,77 ± 23,75</b>	<b>7,39</b> [0,08; 97,47]	<b>7,38 ± 16,15</b>	1,3 [0,16; 68,45]
<b>PMN-E (µg/g)</b>	<b>0,09 ± 0,09</b>	<b>0,07</b> [0,01; 0,51]	<b>0,06 ± 0,07</b>	0,04 [0,01; 0,33]
<b>AAT (mg/g)</b>	0,13 ± 0,12	0,1 [0,01; 0,6]	0,13 ± 0,11	0,08 [0,01; 0,4]
<b>HBD2 (ng/g)</b>	42,23 ± 51,54	20,32 [2,95; 298,6]	48,5 ± 61,63	20,08 [2,41; 264,06]
<b>EI</b>	<b>3,49<sup>a</sup> ± 2,71</b>	<b>3,0<sup>a</sup> [0;9]</b>	<b>2,00<sup>c</sup> ± 2,37</b>	1,0 <sup>c</sup> [0; 8]
<b>Riley-Score</b>	<b>6,33<sup>b</sup> ± 4,17</b>	<b>5,0<sup>b</sup> [0;15]</b>	<b>3,48<sup>c</sup> ± 3,61</b>	<b>2,0<sup>c</sup> [0; 13]</b>
<b>IBDQ Gesamt</b>	<b>134,96 ± 23,06</b>	<b>139 [82; 169]</b>	<b>147,34 ± 23,71</b>	<b>155 [80; 174]</b>
<b>SF-36 Körper</b>	43,09 ± 7,83	43,64 [22,67; 57,9]	44,43 ± 7,42	43,49 [31,03; 61,96]
<b>SF-36 Psyche</b>	35,44 ± 9,94	33,71 [18,34; 59,97]	38,89 ± 10,95	37,73 [17,91; 56,37]
<b>HADS I</b>	9,52 ± 4,04	9,0 [2; 18]	9,54 ± 4,04	9,0 [4,0; 18]
<b>HADS II</b>	7,25 ± 3,71	7,0 [0; 17]	5,93 ± 3,66	6,0 [0; 16]
<b>PSS 10</b>	21,88 ± 6,52	22,0 [9;34]	22,14 ± 5,46	23,0 [11; 29]

Anmerkungen: <sup>a</sup>: n = 41, <sup>b</sup>: n = 40, <sup>c</sup>: n = 21; n = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, MD = Median, Min = Minimum, Max = Maximum, dl = Deziliter, nl = Nanoliter, g = Gramm, mg = Milligramm, µg = Mikrogramm, ng = Nanogramm, mm = Millimeter, h = Stunde, Hb = Hämoglobin, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP = C-reaktives Protein, FC = fäkales Calprotectin, FL = fäkales Lactoferrin, PMN-E = Polymorphonukleäre Elastase, AAT = Alpha 1-Antitrypsin, HBD2 = humanes Betadefensin 2, EI = Endoskopie Index, IBDQ =

*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, SF-36 = *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*, HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Untergruppe I = Ängstlichkeit, II = Depression), PSS 10 = *Perceived Stress Scale* (10 Item Variante).

Die hervorgehobenen Werte stellen Abweichungen von den zu Grunde gelegten Normwerten des analysierenden Labors beziehungsweise des Grenzwertes der einzelnen Scores dar.

### 3.3 Korrelationen

Die Tabelle 5 stellt die Ergebnisse der Korrelationsanalysen dar. Der klinische Aktivitätsindex (engl. *clinical activity index*, CAI) nach Rachmilewitz (1989) zeigte vier signifikante Korrelationen. Es bestand ein gleichsinniger linearer Zusammenhang ( $r(60) = .27, p = .037$ ) zwischen dem Endoskopie-Index (EI) nach Rachmilewitz (1989) und dem CAI. Zwischen dem Riley-Score nach Riley et al. (1991) und dem CAI ließ sich ebenfalls ein gleichsinniger linearer Zusammenhang ( $r(59) = .33, p = .010$ ) feststellen. Eine gleichgerichtete Korrelation ( $r(83) = .23, p = .038$ ) existierte zwischen dem fäkalen Lactoferrin (FL) und dem CAI. Zudem bestand ein gegenläufiger linearer Zusammenhang ( $r(83) = -.25, p = .023$ ) zwischen dem *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) nach Janke et al. (2006) und dem CAI. Die Polymorphonukleäre Elastase (PMN-Elastase) verpasste knapp das Signifikanzniveau bezüglich einer Korrelation mit dem CAI ( $r(83) = .19, p = .077$ ). Alle weiteren Korrelationen können der Tabelle 5 entnommen werden. Da alle Korrelationen  $r < .80$  waren, liegt keine Multikollinearität vor. Die Regressionskoeffizienten konnten somit zuverlässig geschätzt werden. Das Mikrobiom wurde gesondert analysiert und fehlt deshalb in der folgenden Tabelle.

**Tabelle 5** Korrelationen der einzelnen Variablen

	1	2	3	4	5	6	7	8
1 CAI								
2 Gruppe	.07							
3 Alter	-.07	.10						
4 Geschlecht	-.03	-.08	.19					
5 Zeit seit ED	-.06	.04	.47***	.04				
6 EI	<b>.27**<sup>a</sup></b>	-.03 <sup>a</sup>	-.17 <sup>a</sup>	.17 <sup>a</sup>	-.07 <sup>a</sup>			
7 Riley-Score	<b>.33**<sup>b</sup></b>	-.03 <sup>b</sup>	-.11 <sup>b</sup>	.16 <sup>b</sup>	-.01 <sup>b</sup>	<b>.72***<sup>b</sup></b>		
8 Leukozyten	.10	.02	-.14	.01	.03	.24 <sup>a</sup>	.23 <sup>b</sup>	
9 Hb	-.12	-.01	.15	.27*	-.03	-.32** <sup>a</sup>	-.24 <sup>b</sup>	.04
10 Thrombozyten	.16	.01	-.18	-.15	-.03	.31** <sup>a</sup>	.33*** <sup>b</sup>	.57***
11 BSG	.05	.02	-.01	-.14	-.03	.40*** <sup>a</sup>	.37*** <sup>b</sup>	.23*
12 CRP	.07	.00	-.18	.05	-.12	.49*** <sup>a</sup>	.38*** <sup>b</sup>	.28**
13 PMN-E	.19	.05	-.06	-.06	-.06	.33*** <sup>a</sup>	.25 <sup>b</sup>	.33**
14 FC	.07	.02	.03	-.08	-.07	.31** <sup>a</sup>	.17 <sup>b</sup>	.28*
15 AAT	.02	-.03	-.10	.04	-.04	.03 <sup>a</sup>	.04 <sup>b</sup>	.12
16 FL	<b>.23*</b>	.08	-.14	.01	-.06	.47*** <sup>a</sup>	.35*** <sup>b</sup>	.25*
17 HBD2	-.05	-.19	.00	-.02	-.14	-.21 <sup>a</sup>	-.13 <sup>b</sup>	.06
18 IBDQ	<b>-.25*</b>	-.09	.13	.21	.12	-.25 <sup>a</sup>	-.15 <sup>b</sup>	.14
19 HADS <sup>I</sup>	.00	-.02	-.10	-.32**	.01	-.09 <sup>a</sup>	-.15 <sup>b</sup>	-.24
20 HADS <sup>II</sup>	.17	-.06	-.02	-.27*	-.06	.21 <sup>a</sup>	.16 <sup>b</sup>	-.16
21 SF-36 <sup>III</sup>	-.08	.04	.01	.11	.06	-.24 <sup>a</sup>	-.22 <sup>b</sup>	-.06
22 SF-36 <sup>IV</sup>	-.16	.01	.09	.25*	.06	-.15 <sup>a</sup>	-.09 <sup>b</sup>	.14
23 PSS 10	-.02	.01	-.17	-.33**	-.15	-.05 <sup>a</sup>	-.19 <sup>b</sup>	-.14

Anmerkungen: n = 85, außer <sup>a</sup>: n = 62 <sup>b</sup>: n = 61;\*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ; \*\*\*  $p < .001$ ;

CAI = klinischer Aktivitätsindex (engl. *Clinical Activity Index*), ED = Erstdiagnose, EI = Endoskopie Index, Hb = Hämoglobin, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP = C-reaktives Protein, PMN-E = Polymorphonukleäre Elastase, FC = fäkales Calprotectin, AAT = Alpha 1-Antitrypsin, FL = fäkales Lactoferrin, HBD2 = humanes Betadefensin 2, IBDQ = *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (Gesamtscore), HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Untergruppe <sup>I</sup>= Ängstlichkeit, <sup>II</sup>= Depression), SF-36 = *Short Form 36 Health Survey Questionnaire* (Untergruppe <sup>III</sup>= Körper, <sup>IV</sup>= Psyche), PSS 10 = *Perceived Stress Scale* (10 Item Variante);

Die hervorgehobenen Werte stellen die signifikanten Korrelationen des CAIs dar.

**Tabelle 5** Korrelationen der einzelnen Variablen (fortgesetzt)

	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
9 Hb														
10 Thrombozyten	-.24*													
11 BSG	-.39***	.44***												
12 CRP	-.21	.38***	.67***											
13 PMN-E	-.27*	.39***	.30**	.17										
14 FC	-.15	.31**	.39***	.23*	.79***									
15 AAT	-.04	.23*	.02	.22*	-.22*	-.19								
16 FL	-.33**	.43***	.46***	.37**	.75***	.71***	-.11							
17 HBD2	.05	.01	.00	.04	.25*	.27*	.00	.04						
18 IBDQ	.19	-.17	-.02	-.11	-.05	-.07	.11	-.10	.06					
19 HADS <sup>I</sup>	-.03	.02	-.14	-.05	-.15	-.09	-.16	-.16	.12	-.52***				
20 HADS <sup>II</sup>	-.18	.07	-.01	.17	.01	-.01	-.09	-.04	.12	-.54***	.64***			
21 SF-36 <sup>III</sup>	.38***	-.14	-.24*	-.21	-.18	-.14	.07	-.23*	-.11	.42***	-.06	-.24*		
22 SF-36 <sup>IV</sup>	.09	-.12	.11	-.06	.04	.03	.09	.07	-.01	.59***	-.65***	-.75***	.00	
23 PSS 10	.03	-.04	-.14	.09	-.12	-.12	-.15	-.18	.01	-.54***	.61***	.67***	-.05	-.75***

Anmerkungen: n = 85;

\*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ; \*\*\*  $p < .001$ 

Hb = Hämoglobin, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP = C-reaktives Protein, PMN-E = Polymorphonukleäre Elastase, FC = fäkales Calprotectin, AAT = Alpha 1-Antitrypsin, FL = fäkales Lactoferrin, HBD2 = humanes Betadefensin 2, IBDQ = *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (Gesamtscore), HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Untergruppe <sup>I</sup>= Ängstlichkeit, <sup>II</sup>= Depression), SF-36 = *Short Form 36 Health Survey Questionnaire* (Untergruppe <sup>III</sup>= Körper, <sup>IV</sup>= Psyche), PSS 10 = *Perceived Stress Scale* (10 Item Variante).

### 3.4 Regressionsanalysen

Im Folgenden werden die Regressionsanalysen der Blut- und Stuhlparameter, der endoskopischen und histologischen Parameter sowie der psychometrischen Daten dargestellt.

#### 3.4.1 Blutparameter

Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass kein Modelfit gegeben war. Das Regressionsmodell wies somit keinen signifikanten Erklärungswert der Blutparameter zur Prädiktion einer Exazerbation auf ( $\chi^2(9) = 4.207, p = .897$ ; siehe Tabelle 6). Die Hypothese 1 muss somit verworfen werden. Die Blutparameter Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten, der Hämoglobinwert sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-reaktive Protein (CRP) sagten ein Krankheitsrezidiv nicht signifikant vorher.

**Tabelle 6** Ergebnisse logistische Regression der Blutparameter

	B	SE	p	OR	95% Konfidenzintervall OR	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Konstante	2.664	3.429	.437	14.359		
Gruppe <sup>1</sup>	-.291	.481	.545	.748	.292	1.918
Alter	.000	.026	.987	1.000	.950	1.052
Geschlecht <sup>1</sup>	-.144	.577	.803	.866	.279	2.684
Zeit seit ED	-.014	.026	.591	.986	.938	1.037
Hämoglobin	-.207	.219	.345	.813	.529	1.249
Leukozyten	.049	.170	.776	1.050	.752	1.466
Thrombozyten	.005	.005	.329	1.005	.995	1.014
BSG	-.020	.034	.551	.980	.917	1.048
CRP	.185	.700	.792	1.203	.305	4.743

Anmerkungen: n = 85; Methode = Einschluss. <sup>1</sup>Variablen wurden kodiert mit 1 und 0 in die Gleichung aufgenommen. B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler; OR = Odd Ratio, ED = Erstdiagnose; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP = C-reaktives Protein.

$R^2$  nach Cox & Snell = .048;  $R^2$  nach Nagelkerkes = .067. Modell  $\chi^2(9) = 4.207, p = .897$ .



### 3.4.2 Stuhlparameter

Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass kein Modelfit gegeben war. Das Regressionsmodell wies somit keinen signifikanten Erklärungswert der Stuhlparameter zur Prädiktion einer Exazerbation auf ( $\chi^2(9) = 9.620, p = .382$ ; siehe Tabelle 7). Die Hypothese 2 muss somit verworfen werden. Die Stuhlparameter fäkales Calprotectin (FC), fäkales Lactoferrin (FL), Polymorphonukleäre Elastase (PNM-Elastase), Alpha 1-Antitrypsin (AAT) und humanes Betadefensin 2 (HBD2) sagen ein Krankheitsrezidiv nicht signifikant vorher.

**Tabelle 7** Ergebnisse logistische Regression der Stuhlparameter

	B	SE	p	OR	95% Konfidenzintervall OR	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Konstante	-.040	1.570	.980	.961		
Gruppe <sup>1</sup>	-.063	.515	.903	.939	.342	2.577
Alter	.007	.029	.802	1.007	.952	1.066
Geschlecht <sup>1</sup>	.185	.551	.737	1.203	.408	3.546
Zeit seit ED	-.017	.027	.532	.983	.932	1.037
FC	-.003	.002	.090	.977	.994	1.000
FL	.042	.027	.122	1.042	.989	1.099
PMN-Elastase	8.309	6.248	.184	4060.425	.020	844980479.291
AAT	.714	2.187	.744	2.043	.028	148.473
HBD2	-.002	.005	.648	.998	.988	1.007

Anmerkungen: n = 85; Methode = Einschluss. <sup>1</sup>Variablen wurden kodiert mit 1 und 0 in die Gleichung aufgenommen. B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler; OR = Odd Ratio, ED = Erstdiagnose, FC = fäkales Calprotectin, FL = fäkales Lactoferrin, PNM-Elastase = Polymorphonukleäre Elastase, AAT = Alpha 1-Antitrypsin, HBD2 = humanes Betadefensin 2;  $R^2$  nach Cox & Snell = .107;  $R^2$  nach Nagelkerkes = .148. Modell  $\chi^2(9) = 9.620, p = .382$ .

### 3.4.3 Endoskopie und Histologie

Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass kein Modelfit gegeben war. Das Regressionsmodell wies somit keinen signifikanten Erklärungswert der endoskopischen und histologischen Parameter zur Prädiktion einer Exazerbation auf ( $\chi^2(6) = 10.777$ ,  $p = .096$ ; siehe Tabelle 8). Die Hypothese 4 muss somit verworfen werden. Der Endoskopie Index (EI) und der Riley Score sagten ein Krankheitsrezidiv nicht signifikant vorher.

**Tabelle 8** Ergebnisse logistische Regression der Endoskopie und Histologie

	B	SE	p	OR	95% Konfidenzintervall OR	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Konstante	-1.184	1.828	.517	.306		
Gruppe <sup>1</sup>	-.515	.596	.387	.597	.186	1.920
Alter	.010	.033	.749	1.011	.948	1.077
Geschlecht <sup>1</sup>	.947	.661	.152	2.578	.706	9.418
Zeit seit ED	-.012	.032	.705	.988	.928	1.052
EI	.071	.185	.702	1.073	.747	1.543
Riley Score	.202	.134	.130	1.224	.942	1.590

Anmerkungen: n = 61; Methode = Einschluss. <sup>1</sup>Variablen wurden kodiert mit 1 und 0 in die Gleichung aufgenommen. B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler; OR = Odd Ratio, ED = Erstdiagnose, EI = Endoskopie Index;

$R^2$  nach Cox & Snell = .162;  $R^2$  nach Nagelkerkes = .224. Modell  $\chi^2(6) = 10.777$ ,  $p = .096$ .

### 3.4.4 Psychometrische Daten

Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass kein Modelfit gegeben war. Das Regressionsmodell wies somit keinen signifikanten Erklärungswert der psychometrischen Daten zur Prädiktion einer Exazerbation auf ( $\chi^2(10) = 16.447, p = .088$ ; siehe Tabelle 9). Die Hypothese 5 muss somit verworfen werden. Ein erhöhtes subjektives Stressempfinden, eine Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie eine depressive oder ängstliche Symptomatik sagten ein Krankheitsrezidiv nicht signifikant vorher.

**Tabelle 9** Ergebnisse logistische Regression der psychometrischen Daten

	B	SE	p	OR	95% Konfidenzintervall OR	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Konstante	10.790	4.135	.009	48540.360		
Gruppe <sup>1</sup>	-.316	.530	.551	.729	.258	2.060
Alter	-.020	.027	.450	.980	.930	1.033
Geschlecht <sup>1</sup>	.180	.633	.776	1.197	.346	4.142
Zeit seit ED	-.002	.029	.956	.998	.944	1.056
IBDQ Gesamt	-.036	.017	.032	.964	.933	.997
SF-36 Körper	.033	.042	.433	1.034	.951	1.123
SF-36 Psyche	-.043	.048	.374	.958	.871	1.053
HADS Ängstlichkeit	-.160	.096	.097	.852	.706	1.030
HADS Depression	.212	.129	.100	1.236	.960	1.592
PSS 10	-.169	.073	.020	.845	.733	.974

Anmerkungen: n = 85; Methode = Einschluss. <sup>1</sup>Variablen wurden kodiert mit 1 und 0 in die Gleichung aufgenommen. B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler; OR = Odd Ratio, ED = Erstdiagnose, IBDQ = *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (Gesamtscore), SF-36 = *Short Form 36 Health Survey Questionnaire* (differenziert in die körperliche und psychische Untergruppe), HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale* (differenziert in die Untergruppen Ängstlichkeit und Depression), PSS 10 = *Perceived Stress Scale* (10 Item Variante);

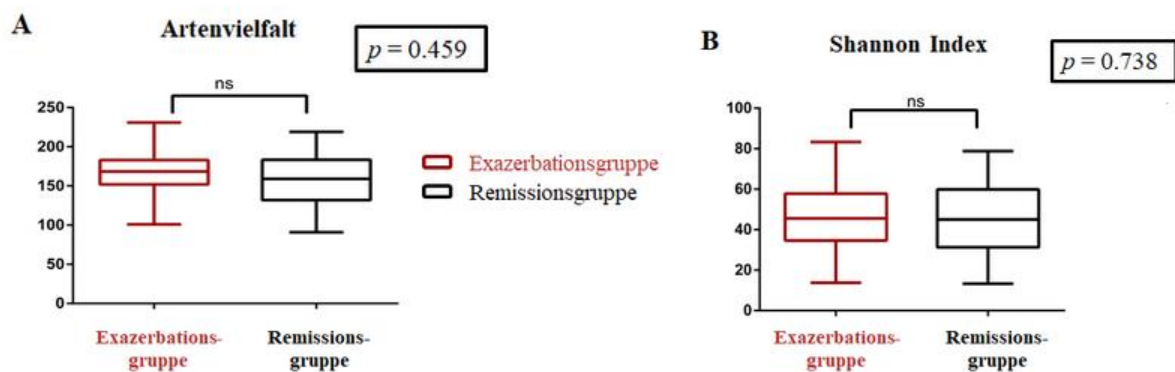
$R^2$  nach Cox & Snell = .176;  $R^2$  nach Nagelkerkes = .243. Modell  $\chi^2(10) = 16.447, p = .088$ .

### 3.5 Mikrobiom

Insgesamt flossen 85 Stuhlproben in die Analyse ein. Daraus ergaben sich 1575525 Reads, die wiederum in 521 taxonomische Einheiten (engl. *operational taxonomic unit*, OTU) zusammengefasst werden. Die OTUs ließen sich in fünf Phyla und 34 Familien einteilen. Im Folgenden wird die detaillierte Analyse des Mikrobioms aufgeführt.

#### 3.5.1 Alpha-Diversität

Die Exazerbations- und Remissionsgruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Alpha-Diversität auf (siehe Abb. 3-2). Die intraindividuellen Kompositionen unterschieden sich weder bei der Artenvielfalt ( $p = 0.459$ ) noch bei dem Shannon Index ( $p = 0.738$ ) signifikant zwischen den Analysegruppen.



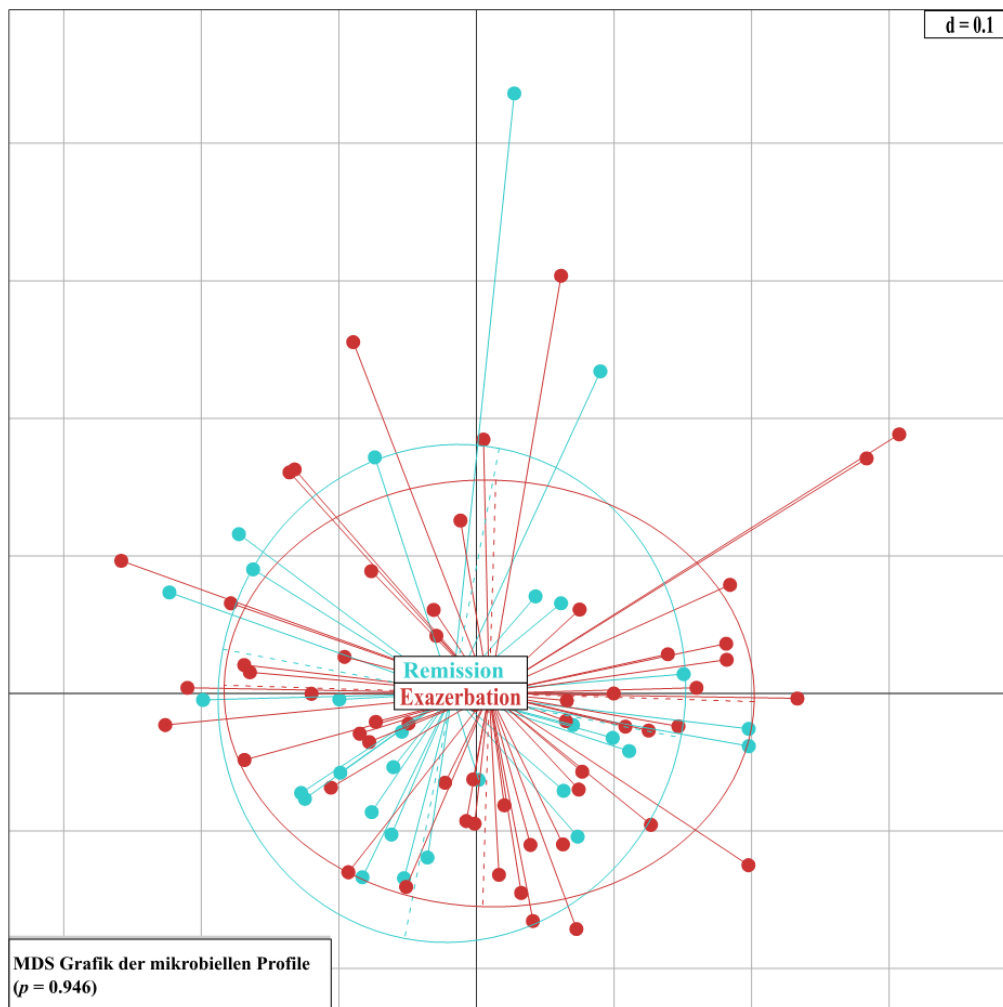
#### Abbildung 3-2 Alpha-Diversität

Darstellung der Alpha-Diversität des Mikrobioms der Exazerbationsgruppe (rot) und der Remissionsgruppe (schwarz) bezüglich der Artenvielfalt (A) und des Shannon Index (B).

n = 85 (Exazerbationsgruppe n = 56, Remissionsgruppe n = 29).

### 3.5.2 Beta-Diversität

Die interindividuellen Unterschiede der mikrobiellen Kompositionen (Beta-Diversität) zwischen der Exazerbations- und Remissionsgruppe zeigten keine signifikanten Differenzen der mikrobiellen Profile auf ( $p = 0.946$ ). Die Grafik zur Multidimensionalen Skalierung (MDS) (Abb. 3-3) zeigt generalisierte *UniFrac* Distanzen, die keinen signifikanten Abstand zwischen den Analysegruppen aufwiesen, weshalb weder der Exazerbations- noch der Remissionsgruppe ein typisches mikrobielles Profil zugeordnet werden konnte.



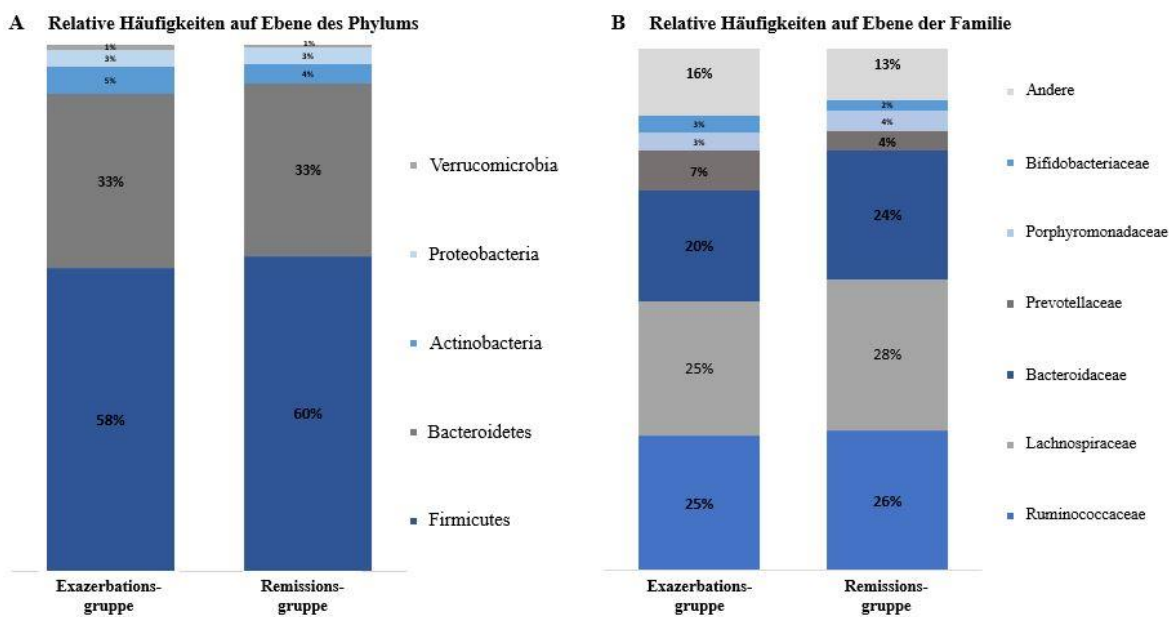
#### Abbildung 3-3 MDS Grafik der Beta-Diversität

Die Grafik zur Multidimensionalen Skalierung (MDS) zeigt die generalisierten *UniFrac* Distanzen der mikrobiellen Profile der Patienten aus der Exazerbationsgruppe (rot) und der Remissionsgruppe (hellblau).

$n = 85$  (Exazerbationsgruppe  $n = 56$ , Remissionsgruppe  $n = 29$ ).

### 3.5.3 Taxonomische Komposition

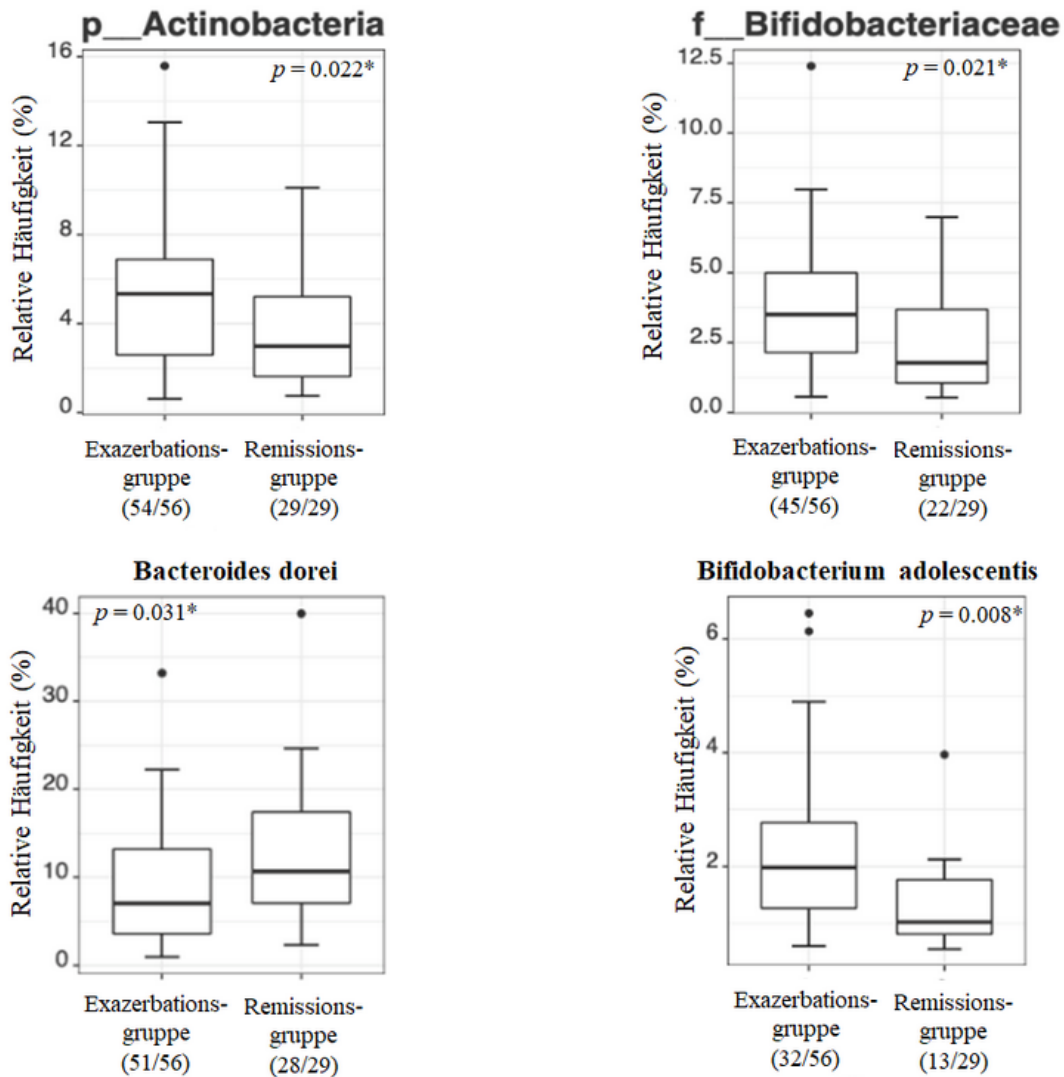
Die mikrobielle Zusammensetzung unterschied sich sowohl auf der Ebene des Phylums als auch auf der Ebene der Familie zwischen der Exazerbations- und der Remissionsgruppe nur in einem geringen Ausmaß und ohne statistische Signifikanz. Die Komposition ist der Abbildung 3-4 zu entnehmen. Lediglich das Phylum *Actinobacteria*, die Familie *Bifidobacteriaceae* und die Spezies *Bacteriodes dorei* und *Bifidobacterium adolescentis* wiesen signifikante Unterschiede zwischen den Analysegruppen auf (siehe Abbildung 3-5). Diese Differenzen waren aber für eine generelle Unterscheidung nicht ausreichend. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Alpha- und Beta-Diversität muss die Hypothese 3 somit verworfen werden. Die mikrobielle Komposition zeigte keine prädiktive Funktion bezüglich eines Krankheitsrezidivs.



**Abbildung 3-4 Taxonomische Komposition**

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten der taxonomischen Komposition auf Ebene des Phylums (A) und der Familie (B) differenziert zwischen der Exazerbations- und der Remissionsgruppe.

n = 85 (Exazerbation n = 56, Remission n = 29).



### Abbildung 3-5 Relative Häufigkeit der signifikant unterschiedlichen Bakterien

Die Darstellung zeigt die signifikanten Unterschiede der relativen Häufigkeit der *Actinobacteria* auf Ebene des Phylums, der *Bifidobacteriaceae* auf Ebene der Familie, der *Bacteroides dorei* und der *Bifidobacterium adolescentis* auf Ebene der Spezies differenziert nach der Exazerbations- und Remissionsgruppe. In Klammern hinter der jeweiligen Analysegruppe steht, in wie vielen Stuhlproben das besagte Phylum, die besagte Familie oder Spezies in Abhängigkeit von allen Stuhlproben nachgewiesen werden konnte.

\*nach Kruskal-Wallis Rangsummentest evaluiert durch den Analysealgorithmus RHEA nach Lagkouvardos et al. (2017).

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Dissertation wurden im Rahmen einer exploratorischen, prospektiven Studie 85 Colitis Ulcerosa Patienten, die zu Studienbeginn in klinischer Remission waren, auf Prädiktoren für eine Exazerbation untersucht. Dafür wurden die Probanden je nach Krankheitsverlauf nach einem 48-wöchigem Beobachtungsintervall der Exazerbations- oder der Remissionsgruppe zugeteilt. Es erfolgte die Analyse der Blut- und Stuhlparameter, des Mikrobioms, endoskopischer und histologischer Daten sowie psychometrischer Parameter. Es zeigten sich vier signifikante Korrelationen zwischen dem Krankheitsverlauf und einzelnen Parametern. Der klinische Aktivitätsindex (engl. *clinical activity index*, CAI) nach Rachmilewitz (1989) korrelierte signifikant und gleichsinnig mit dem Endoskopie Index (EI) nach Rachmilewitz (1989), dem Riley-Score nach Riley et al. (1991) und dem fäkalen Lactoferrin (FL) sowie gegenläufig mit dem *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) nach Janke et al. (2006). Keines der Regressionsmodelle wies einen akzeptablen Modelfit auf, wodurch die Hypothesen 1, 2, 4 und 5 verworfen werden müssen. Zwei Regressionsmodelle verfehlten knapp das Signifikanzniveau (Endoskopie und Histologie  $p = .096$  und psychometrische Daten  $p = .088$ ). Das Mikrobiom zeigte weder bezüglich der Alpha- noch der Beta-Diversität signifikante Unterschiede zwischen den Analysegruppen. Auch die taxonomische Komposition unterschied sich zwischen diesen Gruppen in nur geringem Ausmaß. Eine Prognose über den weiteren Krankheitsverlauf ließ das Mikrobiom somit nicht zu, weshalb auch die Hypothese 3 verworfen werden muss.

### 4.2 Interpretation der Ergebnisse

Im Folgenden werden die beschriebenen Resultate in ihrer Funktion als Prädiktoren diskutiert.



#### 4.2.1 Blutparameter

In der hier vorliegenden Studie konnten die Blutparameter C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Hämoglobin (Hb), Thrombozyten- und Leukozytenzahl eine Exazerbation einer Colitis Ulcerosa nicht vorhersagen. Dies geht mit den Ergebnissen von zahlreichen Studien einher, die den Blutparametern eine prädiktive Funktion bezüglich des Auftretens eines Rezidivs aberkennen. So inkludierten Costa et al. (2005) ein Patientenkollektiv von 79 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED), wovon 41 Patienten an Colitis Ulcerosa erkrankt waren. Sie konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der CRP und BSG Konzentration zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bei Patienten, die innerhalb des nächsten Jahres in Remission blieben und denjenigen, die ein Rezidiv erlitten, nachweisen. Auch die Arbeitsgruppe um Garcia-Sanchez et al. (2010) stellte keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Patientengruppen bezüglich der CRP- und BSG-Konzentration, des Hb-Wertes oder der Thrombozytenzahl fest. Die Studienpopulation umfasste 69 Colitis Ulcerosa Patienten, von denen 21 ein Rezidiv innerhalb eines Jahres erlitten (Garcia-Sanchez et al., 2010). Diese Resultate lassen im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen die Schlussfolgerung zu, dass die Blutparameter keine zufriedenstellende prädiktive Funktion bei Colitis Ulcerosa aufweisen. In der Regel wird für Morbus Crohn eine bessere Effektivität der Blutparameter bezüglich der Prädiktion der Krankheitsaktivität als bei Colitis Ulcerosa festgestellt. Eine mögliche Erklärung stellt die Lokalisation der Inflammation dar. Diese beschränkt sich bei Colitis Ulcerosa im Gegensatz zum Morbus Crohn auf die Mukosa (Yoon et al., 2014). Eine beginnende entzündliche Aktivität könnte sich dadurch weniger deutlich im Blut darstellen. Auch spiegeln die Blutparameter nur indirekt eine intestinale Inflammation wider und sind durch andere extraintestinale Entzündungsvorgänge beeinflussbar (Tibble et al., 2000). All dies könnte eine suffiziente Prädiktion eines Rezidivs beeinflussen. Dennoch existieren auch Daten, die den Blutparametern eine prädiktive Funktion zuschreiben. So zeigten Nakarai et al. (2014), dass eine Thrombozytenzahl kleiner als 260 /nl in Kombination mit einer Leukozytenzahl von weniger als 5,9 /nl eine vollständig abgeheilte Darmschleimhaut repräsentieren. Dies wiederum ist mit einem deutlich reduzierten Rezidivrisiko verbunden (Nakarai et al., 2014). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie schließen sich diesen Resultaten in ihrer Tendenz an, da die Exazerbationsgruppe diese Grenzwerte überschritt, die Remissionsgruppe jedoch nicht. Dennoch gilt zu beachten, dass keine signifikanten

Unterschiede zwischen den vorliegenden Analysegruppen bestanden. Auch bei den 64 Colitis Ulcerosa Patienten, die Jauregui-Amezaga et al. (2014) untersuchten, war eine im Vergleich zur Remissionsgruppe gesteigerte Thrombozytenzahl mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden. Die Sensitivität und Spezifität waren jedoch gering. So lässt sich festhalten, dass ein Anstieg der Thrombozytenzahl im Vergleich zur Remission auf eine zukünftige Exazerbation hindeuten kann, diese aber nicht sicher vorhersagt. Mit einem modifizierten Grenzwert des CRP Werts auf 0,25 mg/dl konnten Langhorst et al. (2016) anhand von 91 Patienten mit milder bis moderater Colitis Ulcerosa zeigen, dass sich ein Rezidiv mit einer Diagnosegenauigkeit von 62,5 % vorhersagen lässt. Zwar konnte in der vorliegenden Studie keine Assoziation des CAIs mit der CRP Konzentration nachgewiesen werden, wie es Langhorst et al. (2016) getan haben, aber dennoch zeigte sich, dass die Remissionsgruppe einen mittleren CRP Spiegel unterhalb des modifizierten Grenzwertes aufwies. Die Patienten, die ein Rezidiv zu verzeichnen hatten, weisen eine CRP Konzentration im Mittel von > 0,3 mg/dl auf. Auch hier lässt sich eine Tendenz erkennen, welche aber aufgrund des fehlenden Modelfits der Regressionsanalyse und fehlender Korrelation mit dem CAI eine suffiziente Vorhersage unwahrscheinlich macht. Bezüglich der medianen Konzentration der Blutparameter konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Aufgrund der unspezifischen Resultate lässt sich grundsätzlich sagen, dass die Blutparameter eher ein ergänzendes Diagnostikum darstellen sollten. Die schnelle, kostengünstige und simple Erhebung kennzeichnet die klinische Relevanz der Blutparameter im Krankheitsmonitoring. Zur Prädiktion sind diese eher ungeeignet.

#### **4.2.2 Stuhlparameter**

In der vorliegenden Studie konnten die Stuhlparameter fäkales Calprotectin (FC), fäkales Lactoferrin (FL), Polymorphonuklear-Elastase (PMN-Elastase), Alpha 1-Antitrypsin (AAT) und humanes Betadefensin 2 (HBD2) eine Exazerbation einer Colitis Ulcerosa nicht vorhersagen.

Überraschend waren die negativen Ergebnisse bezüglich einer prädiktiven Funktion für das FC, die den Resultaten der Metaanalyse von Li et al. (2019) widersprechen. Diese

Arbeitsgruppe schloss 14 Studien in ihre Metaanalyse ein und umfasste ein Patientenkollektiv von 1110 an Colitis Ulcerosa erkrankten Patienten. Sie zeigten, dass das FC eine gepoolte Sensitivität von 75 % und eine gepoolte Spezifität von 77 % aufwies. Die Fläche unter der Kurve (engl. *Area under the curve*, AUC) war mit insgesamt 0,82 gut, wodurch das FC als zuverlässiger und reproduzierbarer Prädiktor eines Krankheitsrezidivs gilt. Es gab allerdings eine Studie, die in die Metaanalyse einfluss, die eine Sensitivität für das FC von nur 41 % berichtete. Eine andere eingeschlossene Studie erzielte lediglich eine Spezifität 34 %. Die Definition einer Exazerbation der Colitis Ulcerosa war zwischen den untersuchten Studien uneinheitlich. Die Nutzung unterschiedlicher Scores zur Evaluation einer Exazerbation könnte zu dieser heterogenen Datenlage geführt haben (Li et al., 2019). Auch De Vos et al. (2013) berichteten in ihrer multizentrischen Studie an 113 Colitis Ulcerosa Patienten mit einer Infliximab Erhaltungstherapie ernüchternde Resultate bezüglich der prädiktiven Funktion des FCs. Die Patienten, die eine Exazerbation innerhalb von 52 Wochen erlitten, tendierten zwar zu höheren FC Werten als diejenigen, die eine anhaltende Remission verzeichneten, jedoch zeigte diese Tendenz keine Signifikanz. Dies geht mit den hier vorgelegten Ergebnissen einher. Die Patienten der Exazerbationsgruppe verzeichneten im Vergleich zu der Remissionsgruppe im Mittel höhere Werte. Eine signifikante Korrelation eines Krankheitsrezidivs und des FCs konnte, wie zuvor bei De Vos et al. (2013), nicht dargestellt werden. Die vorliegende Studie stellt keine Ausnahme bezüglich mäßiger Resultate bei der Vorhersagegenauigkeit des FC dar. So gibt es auch weitere Studien, die eine  $AUC < 0,70$  aufwiesen (Gisbert et al., 2009; Lasso et al., 2013; Theede et al., 2016). Eine AUC unter 0,70 gilt als mangelhaft (Kostas et al., 2017). Eine mögliche Ursache, warum in der hier vorgelegten Studie keine signifikanten Resultate in der logistischen Regression erzielt wurden, könnte der gewählte Zeitrahmen sein. Li et al. (2019) stellten in ihrer Metaanalyse fest, dass die diagnostische Genauigkeit des FCs bei Studien, die länger als ein Jahr nachbeobachteten, bessere Resultate erzielten als Studien mit kürzerem Zeitraum. Mit einer Nachbeobachtung von 48 Wochen wurde die vorliegende Kohorte somit kürzer und möglicherweise nicht ausreichend lange beobachtet. Einen möglichen weiteren Grund für die vorliegenden Resultate stellt die Tatsache dar, dass die Patienten, die der Remissionsgruppe zugeteilt wurden, im Mittel deutlich höhere FC Konzentrationen (191  $\mu\text{g/g}$  Faeces) zeigten als in anderen Studien. So wiesen Patienten früherer Studien, die in Remission verblieben, eine mittlere FC Konzentration von 15,5 - 67  $\mu\text{g/g}$  auf (Costa et

al., 2005; Keshteli et al., 2017; Yamamoto et al., 2015). Auch die mediane Konzentration des FCs der Remissionsgruppe lag mit 77,66 µg/g oberhalb des üblichen Grenzwerts. So fielen in der vorliegenden Studie die Unterschiede zwischen der Exazerbations- und Remissionsgruppe möglicherweise kleiner aus, weshalb eine Signifikanz verpasst wurde. Obwohl ein erhöhtes FC oft im Zusammenhang mit einem Rezidiv steht, konnten auch bei Patienten mit endoskopischer und histologischer Remission erhöhte Werte festgestellt werden (Theede et al., 2016). So liegt es nahe, dass das vorliegende Patientenkollektiv eine erhöhte Grundaktivität aufweisen könnte, ohne dabei ein klinisches Rezidiv zu verzeichnen. Andererseits könnte die rein klinische Erhebung der Krankheitsaktivität mittels des CAI dazu beigetragen haben, eine asymptomatische, histologische Aktivität nicht zu berücksichtigen. Eine weitere Erklärung der hier vorgelegten Resultate könnte das Alter der Patienten sein. Dieses war in der vorliegenden Kohorte mit durchschnittlich 48 Jahren höher als bei den bereits genannten Studien. In diesen betrug das durchschnittliche Alter 35 – 42 Jahre (Costa et al., 2005; Keshteli et al., 2017; Yamamoto et al., 2015). Dies ist von Bedeutung, da die Konzentration des FCs mit steigendem Alter zunimmt (Chang et al., 2015). Des Weiteren verzeichnete das vorliegende Patientenkollektiv weniger strenge Richtlinien bezüglich der Medikamenteneinnahme als andere Studien. Es besteht die Möglichkeit, dass Medikamente mit Wirkung auf die neutrophilen Granulozyten die Konzentration des FCs beeinflusst haben (Yamamoto et al., 2014). Auch ist das Calprotectin neben seiner Funktion als Akute Phase Protein an weiteren physiologischen Prozessen wie der Regulierung der Immunantwort sowie an der Apoptose beteiligt und wird durch Bakterien im Darmlumen stimuliert (Pathirana et al., 2018). Eine Beeinflussung dieser Prozesse ist bei dem vorliegenden Patientenkollektiv ebenfalls denkbar. Auch wurden Konzentrationsschwankungen des FCs im Tagesverlauf festgestellt, weshalb eine morgendliche Gewinnung der Stuhlprobe empfohlen wird (Pathirana et al., 2018). In der vorliegenden Studie wurde diese Empfehlung ausgesprochen. Inwiefern dies von den Patienten durchgeführt wurde, lässt sich hingegen nicht sicher nachvollziehen, da lediglich das Entnahmedatum und nicht die Uhrzeit dokumentiert werden musste. Des Weiteren verzeichnen Patienten mit erhöhten FC Werten wie bei dem vorliegenden Patientenkollektiv größere Variationen des FC (Liverani et al., 2016). Ungeschickt gewählte Probenentnahmezeitpunkte könnten diesen Effekt verstärken. Ein weiteres Problem stellte die einmalige Erhebung der FC Konzentration dar. Dies gilt als ungenau (Nakarai et al.,

2018). Eine mehrfache Erhebung gilt als suffizienter, da generell der individuelle Verlauf aussagekräftiger zu sein scheint als die absoluten Werte (Chang et al., 2015). Die Art der Analyse des FC stellt ebenfalls eine weitere Möglichkeit zur Beeinflussung der Resultate dar. Es gibt viele verschiedene ELISA Methoden um das FC zu analysieren, wodurch sich die absoluten Werte teilweise deutlich unterscheiden und somit die Übertragbarkeit der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich ist (Pathirana et al., 2018). In der hier vorgelegten Studie wurde bei allen eingeschlossenen Patienten das gleiche Produkt angewendet. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zahlreiche Beeinflussungen dokumentiert werden können, wodurch die prädiktive Funktion des FCs eingeschränkt wird.

Langhorst et al. (2016) stellten in ihrer Studie an 91 Colitis Ulcerosa Patienten fest, dass das FL die beste diagnostische Genauigkeit bei einer Vorhersage einer Exazerbation im Vergleich zu FC und PMN-Elastase aufwies. In deren Studie wurden Patienten in Remission eingeschlossen und ein Jahr beobachtet. 46 % der Patienten erlitten mindestens ein Krankheitsrezidiv. Eine Korrelation zum CAI konnte dem FL nachgewiesen werden (Langhorst et al., 2016). Auch in der vorliegenden Studie zeigte das FL eine signifikant gleichgerichtete Korrelation zum CAI. Auch die mediane FL Konzentration der Remissionsgruppe war im Gegensatz zur Exazerbationsgruppe innerhalb des vom Labor festgelegten Normbereich (1,39 µg/g vs. 7,39 µg/g). Der Mittelwert der FL Konzentration der Remissionsgruppe (7,38 µg/g) zeigte leicht erhöhte Konzentrationen über dem Grenzwert des Labors. Betrachtet man den von Langhorst et al. (2016) modifizierten Grenzwert des FLs von 11,9 µg/g, zeigt sich, dass nur die Exazerbationsgruppe im Gegensatz zur Remissionsgruppe der vorliegenden Studie im Mittel diesen Grenzwert überschritt (17,77µg/g). Somit zeichnet sich auch in den vorliegenden Resultaten ab, dass erhöhte FL Werte mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergehen, obwohl die Regressionsanalyse der Stuhlparameter nicht signifikant war. Eine Erklärung hierfür könnte die Wahl der statistischen Auswertung sein. Langhorst et al. (2016) nutzten im Gegensatz zu der vorliegenden Studie keine logistische Regressionsanalyse zur Evaluation der prädiktiven Eigenschaften. Yamamoto et al. (2014) konnte, analog zu der vorliegenden Studie, ebenfalls erhöhte FL Konzentrationen bei Patienten, die eine Exazerbation der Colitis Ulcerosa erlitten, im Vergleich zu denjenigen in Remission nachweisen. Aber auch in ihrer multivariaten Analyse konnten diese dem FL keine signifikante prädiktive Fähigkeit

zuschreiben. Einen weiteren Grund für die vorliegenden Resultate stellte das Intervall der Beobachtung dar. Dieses könnte mit 48 Wochen zu groß gewesen sein. So betrug laut Gisbert et al. (2009) die Sensitivität und Spezifität bei der Rezidivvorhersage einer Colitis Ulcerosa innerhalb des nächsten Jahres nur 46 % und 61 %. Bei einer Verkürzung des Zeitraums auf drei Monate stieg die Sensitivität auf 100 % und die Spezifität auf 62 % (Gisbert et al., 2009). FL scheint somit eher ein Prädiktor des kurzfristigen Verlaufs zu sein. Zudem scheint es möglich, dass einige der oben diskutierten Einflussfaktoren des FCs auch für das FL gelten. So könnte auch hier eine Medikamenteneinnahme die Konzentration des FLs beeinflussen (Yamamoto et al., 2014). Eine gemeinsame Betrachtung des FCs und des FLs zur Prädiktion einer Exazerbation erscheint insgesamt sinnvoll.

Die PMN-Elastase verpasste in der vorliegenden Studie knapp das Signifikanzniveau bezüglich einer Korrelation mit dem CAI ( $r = .19, p = .077$ ). Langhorst et al. (2016) wiesen an 91 Colitis Ulcerosa Patienten, die sich bei Studieneinschluss in Remission befanden, nach, dass die PMN-Elastase auch eine prädiktive Funktion aufweist. Für den modifizierten Grenzwert von  $0,035 \mu\text{g/g}$  konnte ein erhöhtes Risiko für eine Exazerbation der Colitis Ulcerosa festgestellt werden. Die vorliegenden Daten zeigten eine Tendenz in dieselbe Richtung. Die Exazerbationsgruppe war im Mittel über dem vom Labor festgelegten Grenzwert ( $0,09 \mu\text{g/g}$ ). Die Remissionsgruppe lag genau auf dem Grenzwert ( $0,06 \mu\text{g/g}$ ). Die mediane PMN-Elastase Konzentration der Remissionsgruppe lag mit  $0,04 \mu\text{g/g}$  im Gegensatz zur Exazerbationsgruppe ( $0,07 \mu\text{g/g}$ ) innerhalb des vom Labor festgelegten Normbereichs. Dennoch zeigte das Regressionsmodell keine signifikanten prädiktiven Eigenschaften. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie exkludierten Langhorst et al. (2016) alle Patienten, die immunsupprimierende Medikamente einnahmen. Somit liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die immunsupprimierenden Medikamente die Vorhersagegenauigkeit beeinflussen. Zusätzlich gilt zu erwähnen, dass die AUC bezüglich der prädiktiven Funktion der PMN-Elastase  $< 0,7$  betrug (Langhorst et al., 2016). Die Effektivität der Vorhersagegenauigkeit des weiteren Krankheitsverlaufs ist somit diskutabel. Neben der Funktion als Aktivitätsparameter für CED dient die PMN-Elastase auch als Biomarker für eine Malabsorption (Siddiqui et al., 2017). Eine gestörte Nährstoffaufnahme des vorliegenden Patientenkollektivs könnte somit auch die PMN-Elastase Konzentrationen erklären. Im Einklang mit den vorliegenden Resultaten scheint eine kritische Einstellung zur

PMN-Elastase insgesamt gerechtfertigt. Die potenzielle prädiktive Fähigkeit der PMN-Elastase sollte dennoch nicht unterschätzt werden.

Zur AAT Konzentration im Stuhl bei CED gibt es wenige Studien bezüglich der prädiktiven Eigenschaft dieses Parameters. Die vorhandenen Studien inkludieren hauptsächlich Morbus Crohn Patienten. Bei Morbus Crohn zeigt sich AAT als hilfreicher Parameter zur Vorhersage eines Krankheitsrezidivs (Di Ruscio et al., 2018). AAT zeigt einen potenziellen Proteinverlust an, welcher bei einem Rezidiv eines Morbus Crohn vorkommen kann (Musci et al., 2016). Colitis Ulcerosa Patienten weisen in der Regel einen Proteinverlust dieser Art nicht auf (Becker et al., 1999). Diese These geht mit der Tatsache einher, dass bei allen Patientengruppen der vorliegenden Studie eine mittlere und mediane AAT Konzentration unterhalb des vom Labor festgelegten Normwertes festgestellt wurde. Hierzu passt auch, dass Becker et al. (1999) in ihrer Pilotstudie an 9 Morbus Crohn und 3 Colitis Ulcerosa Patienten aufgezeigt haben, dass bei Colitis Ulcerosa die AAT Konzentration im Stuhl den Krankheitsverlauf nicht vorhersagen konnte. Ebenfalls konnte eine Korrelation mit dem CAI nicht nachgewiesen werden, was sich mit den vorliegenden Resultaten deckt. Bei zusätzlich nicht signifikanter Regressionsanalyse liegt das Fazit nahe, dass die Erhebung von AAT im Stuhl nicht effektiv zur Evaluation des weiteren Krankheitsverlaufs einer Colitis Ulcerosa ist.

Auch nach ausführlicher Literaturrecherche, zeigt sich die Studienlage zu HBD2 im Stuhl bei Colitis Ulcerosa sehr rar. Im Review von Di Ruscio et al. (2018) wird lediglich eine Studie an Kindern mit CED erwähnt, die jedoch keine Korrelation des HBD2 zur Krankheitsaktivität nachweisen konnte. Eine prädiktive Eigenschaft zum Auftreten eines Krankheitsrezidivs wurde bisher nicht beschrieben. Auch in der vorliegenden Studie ließ sich weder eine Korrelation zum CAI noch eine bedeutsame prädiktive Eigenschaft des HBD2 in der Regressionsanalyse nachweisen. Die Mittelwerte und Mediane befanden sich in allen Patientengruppen der vorliegenden Studie innerhalb des vom Labor festgelegten Normbereichs. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, die Langhorst et al. (2009) in deren Studie nutzten, lagen die Mittelwerte der HBD2 Konzentration im Stuhl bei den Patienten der vorliegenden Studie mit 42,23 ng/g bzw. 48,5 ng/g zwar innerhalb des vom Labor festgelegten Normbereichs, aber dennoch deutlich über der Konzentration der von

Langhorst et al. (2009) untersuchten gesunde Kohorte. Diese wiesen eine mittlere Stuhlkonzentration des HBD2 von 29,9 ng/g nach. Erhöhte HBD2 Konzentration bei Patienten mit aktiver Colitis Ulcerosa wurden mit einer Inflammation der Mukosa assoziiert (Langhorst et al., 2009). Dennoch zeigte die Remissionsgruppe einen höheren Mittelwert als die Exazerbationsgruppe. Dies widerspricht der ansteigenden Tendenz des HBD2, die von Langhorst et al. (2009) beschrieben wurde. Letztendlich sollte die Korrelation zur Krankheitsaktivität sowie die prädiktiven Eigenschaften des HBD2 bei Colitis Ulcerosa in Frage gestellt werden.

### 4.2.3 Mikrobiom

In der vorliegenden Studie konnte das Mikrobiom eine Exazerbation einer Colitis Ulcerosa nicht vorhersagen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die ein Rezidiv erlitten und denjenigen, die in Remission innerhalb von 48 Wochen verblieben, bestand weder bei der Alpha- noch der Beta-Diversität. Die Unterschiede in den Analysegruppen bezüglich der taxonomischen Komposition waren gering und im Gesamten nicht signifikant.

Grundsätzlich ist die Datenlage bezüglich der mikrobiellen Besiedlung bei Patienten mit Colitis Ulcerosa sehr kontrovers, was unter anderem an der komplexen Analyseverfahren des Mikrobioms liegt (Zhang et al., 2017). Bisher konnte studienübergreifend keine typische mikrobielle Besiedlung im Rahmen einer Colitis Ulcerosa festgestellt werden (Matsuoka et al., 2015). Generell scheinen die interindividuellen Unterschiede mindestens genauso bedeutsam zu sein wie der Einfluss des Krankheitsstatus oder der technischen Analysemethoden (Lloyd-Price et al., 2019). So stellten Wills et al. (2014) an 19 CED Patienten fest, dass die *UniFrac* Distanzen innerhalb eines Individuums bei unterschiedlicher Krankheitsaktivität geringer waren als zwischen den verschiedenen Individuen mit gleicher Krankheitsaktivität. Geringe *UniFrac* Distanzen implizieren einen engen Verwandtschaftsgrad der nachgewiesenen Bakterien sowie eine ähnliche mikrobielle Zusammensetzung der Proben (Wills et al., 2014). Auch in der vorliegenden Studie unterschieden sich die Patienten, die im Verlauf eine Exazerbation erlitten, als Gesamtheit nur in einem geringen Ausmaß von den Patienten in Remission. Dies zeigte sich an der MDS Grafik ( $p = 0.946$ ), die die geringen *UniFrac* Distanzen zwischen den Analysegruppen



widerspiegelt. Interindividuelle Unterschiede waren in beiden Analysegruppen wiederzufinden. Es konnte weder der Remissionsgruppe noch der Exazerbationsgruppe ein typisches mikrobielles Profil zugeordnet werden. Neben der Beta-Diversität zeigte auch die Alpha-Diversität keine signifikanten Unterschiede. Die Artenvielfalt sowie der Shannon Index waren zwischen der Exazerbations- und Remissionsgruppe ähnlich. Dies deckt sich mit den Resultaten von Ma et al. (2018), die bei 29 CED-Patienten lediglich einen abnehmenden, aber nicht signifikanten Trend der Artenvielfalt in Abhängigkeit des Krankheitsstatus feststellten. Auch wenn andere Studien zeigten, dass die Diversität im Rahmen einer Colitis Ulcerosa abnimmt, konnten zwei weitere Studien diesen Trend ebenfalls nicht bestätigen (Pascal et al., 2017; Wills et al., 2014). Im Einklang mit den vorliegenden Resultaten ist somit eine bedeutende Veränderung der Diversität des Mikrobioms im Krankheitsverlauf bei Colitis Ulcerosa kritisch zu hinterfragen. Dennoch gilt zu beachten, dass zum Zeitpunkt der Probenentnahme alle Patienten in klinischer Remission waren. Es scheint denkbar, dass es erst unmittelbar vor einem Krankheitsrezidiv zu einer Veränderung der Diversität kommt.

Mehr als 90 % des Mikrobioms von gesunden Probanden werden Bakterien zugeordnet, die zu den Phyla *Firmicutes* und *Bacteroidetes* zählen. Kleinere Anteile stellen Bakterien der Phyla *Actinobacteria* und *Proteobacteria* dar (Binda et al., 2018). Bei Betrachtung der taxonomischen Komposition der vorliegenden Studienkohorte ließ sich diese ebenfalls der physiologischen, mikrobiellen Zusammensetzung unterordnen. Jedoch sollte beachtet werden, dass der relative Anteil der *Firmicutes* reduziert war. Dieser entspricht bei gesunden Probanden meist 75 % (Missaghi et al., 2014). Das vorliegende Studienkollektiv wies unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit eine durchschnittliche Konzentration von  $\leq 60$  % auf. Dies deckt sich mit der bisherigen Studienlage, die besagt, dass es bei einer CED zu einer Reduktion der *Firmicutes* kommt (Missaghi et al., 2014). Mehrere Studien beschrieben neben der relativen Reduktion der *Firmicutes* auch einen Anstieg der Konzentration an *Bacteroidetes* bei CED (Moen et al., 2018). Bei gesunden Probanden beträgt dieses Phylum meist 16 – 23 % (Matsuoka et al., 2015). Der relative Anteil der *Bacteroidetes* war mit 33 % in beiden Analysegruppen erhöht.

Trotz der für eine CED typischen taxonomischen Komposition auf Ebene des Phylums, ließen sich bis auf einzelne Bakterien, keine signifikanten Unterschiede bezüglich des künftigen Krankheitsverlaufs einer Colitis Ulcerosa in der vorliegenden Studienkohorte feststellen. Die einzigen signifikanten Unterschiede, welche sich auf Ebene des Phylums zwischen den Analysegruppen zeigten, waren die *Actinobacteria*. Angehörige dieses Phylums waren in 83 von 85 Stuhlproben nachweisbar. Der Anteil der *Actinobacteria* zeigte sich in der Gruppe von Patienten, die innerhalb der nächsten 48 Wochen eine Exazerbation erlitten, deutlich erhöht. *Actinobacteria* sind grampositive, anaerobe Stäbchenbakterien mit zahlreichen Funktionen. So wirken sie unter anderem positiv auf die Darmbarriere. Des Weiteren modulieren *Actinobacteria* die Induktion regulatorischer T-Zellen und beeinflussen so immuninflammatorische Reaktionen. Bei Colitis Ulcerosa wird eine Aufrechterhaltung der Remission beschrieben (Binda et al., 2018). Diese allgemeinen Funktionen stehen im Widerspruch zu den vorliegenden Resultaten, da eine größere Konzentration an *Actinobacteria* eher mit einer Exazerbation im weiteren Studienverlauf assoziiert war. Denkbar ist auch hier eine erst kurzfristige Veränderung der relativen Häufigkeit vor einem Krankheitsrezidiv. Auch die vorliegenden Resultate zu den *Bifidobacteriaceae*, auch kurz *Bifidobacteria* genannt, unterschieden sich von einigen vorausgegangenen Studien. Patienten der vorliegenden Studie, die im weiteren Verlauf eine Exazerbation der Colitis Ulcerosa erlitten, zeigten eine signifikant höhere Konzentration an *Bifidobacteria* im Vergleich zur Remissionsgruppe. Der Nachweis der *Bifidobacteria* erfolgte in 67 der 85 Stuhlproben des vorliegenden Patientenkollektivs. Die *Bifidobacteria* stellen eine der drei anaeroben Hauptfamilien der *Actinobacteria* dar (Binda et al., 2018). Diese grampositiven Bakterien sind ubiquitär im Darm vorhanden (Zhang et al., 2017). Unter den verschiedenen Familien der *Actinobacteria* modulieren vor allem die *Bifidobacteria* die Induktion der T-Zellen (Binda et al., 2018). Dies trägt dazu bei die intestinale Inflammation zu hemmen. Im Rahmen einer Colitis Ulcerosa sind diese Bakterien meist reduziert (Zhang et al., 2017). Eine Reduktion der *Bifidobacteria* führt zusätzlich auch zu einer höheren Permeabilität der Darmbarriere, wodurch chronische Entzündungszustände provoziert werden (Binda et al., 2018). So ist es nicht verwunderlich, dass Prosberg et al. (2016) bei Patienten mit einer aktiven Colitis Ulcerosa weniger *Bifidobacteria* nachweisen konnten als bei Patienten in Remission. Die Studie umfasste eine Metaanalyse mit 392 Colitis Ulcerosa und 231 Morbus Crohn Patienten aus zehn Studien. Prosberg et al. (2016)

stellten in diesem Rahmen die These auf, dass unter anderem die *Bifidobacteria* das Rezidivrisiko einer CED beeinflussen könnten. Grundsätzlich gibt es bezüglich der *Bifidobacteria* aber kontroverse Meinungen (Ma et al., 2018). So wiesen Wang et al. (2014) an 99 CED Patienten, davon 63 mit Colitis Ulcerosa, bei Patienten mit aktiver Erkrankung mehr *Bifidobacteria* nach als bei Patienten in Remission. Dies stimmt mit den Resultaten der vorliegenden Studie überein. Zusätzlich zeigten frühere Studien proinflammatorische Eigenschaften bestimmter Subspezies der *Bifidobacteria* sowie eine Zunahme der intestinalen Inflammation im Tiermodell in diesem Zusammenhang (Wang et al., 2014). Hieraus lässt sich schließen, dass nicht alle *Bifidobacteria* das gleiche antiinflammatorische Wirkspektrum besitzen. Außerdem wurde in der vorliegenden Studie in 45 der 85 Stuhlproben das *Bifidobacterium adolescentis* (*B. adolescentis*) nachgewiesen. Bei Patienten, die der Exazerbationsgruppe zugeordnet wurden, war die Konzentration der *B. adolescentis* im Vergleich zu den Patienten der Remissionsgruppe signifikant erhöht. Aufgrund der fehlenden Datenlage dieses Bakteriums im Rahmen einer Colitis Ulcerosa, ist nur eine spekulative Zuordnung zu der Familie der proinflammatorischen *Bifidobacteria* möglich. Dennoch gilt zu beachten, dass *B. adolescentis* nur bei in etwa der Hälfte der Stuhlproben nachgewiesen werden konnte und deshalb eine valide Prädiktion eher anzuzweifeln ist. Noch ein weiteres Bakterium, *Bacteroides dorei*, zeigte signifikante Unterschiede zwischen der Exazerbations- und Remissionsgruppe. *Bacteroides* werden dem Phylum *Bacteroidetes* zugeordnet und sind gramnegative, anaerobe Bakterien des Gastrointestinaltrakts (Jandhyala et al., 2015; Zhang et al., 2017). Neben ihrer Funktion bei der Verdauung komplexer Moleküle, wirken *Bacteroides* auch immunregulativ und halten die intestinale Homöostase aufrecht. Insgesamt stellen sich die *Bacteroides* als genetisch vielfältig dar. So können einzelne Arten, wie *Bacteroides vulgatus*, eine Exazerbation der Colitis Ulcerosa triggern (Zhang et al., 2017). Andererseits können den *Bacteroides* auch protektive Eigenschaften nachgewiesen werden. Ma et al. (2018) stellten anhand 15 Morbus Crohn Patienten eine negative Korrelation zwischen der intestinalen Entzündungsaktivität der Patienten und der Konzentration der *Bacteroidetes* fest. In der vorliegenden Studienpopulation konnte *Bacteroides dorei* (*B. dorei*) in 79 der 85 Stuhlproben nachgewiesen werden. Die Exazerbationsgruppe verzeichnete dieses Bakterium signifikant weniger als die Remissionsgruppe. Somit deuten die vorliegenden Resultate an, dass die *B. dorei* eher zu den antiinflammatorischen Arten der *Bacteroides* Familie gehören könnten, da

sie bei Patienten, die langfristig in Remission verblieben, vermehrt nachweisbar waren. So konnte auch in einer früheren Studie eine Reduktion der *Bacteroides* vor einer Exazerbation der Colitis Ulcerosa nachgewiesen werden (Matsuoka et al., 2015). In der Studie von Wills et al. (2014), zeigte hingegen ein Patient mit Colitis Ulcerosa im Rahmen eines Krankheitsrezidives einen Anstieg der *B. dorei*. Bei weiteren 18 CED Patienten wurde bezüglich dieses Bakteriums aber kein Unterschied festgestellt, wodurch eine ausschlaggebende Bedeutung dieses Befundes anzuzweifeln ist. Grundsätzlich werden für das Phylum der *Bacteroidetes* kontroverse Daten berichtet (Ma et al., 2018). Aufgrund der allgemeinen Funktion der *Bacteroides* scheinen die vorliegenden Resultate bezüglich der *B. dorei* nachvollziehbar. Da es aber generell keine signifikanten Unterschiede zwischen den Analysegruppen gab und eine detaillierte Beschreibung der *B. dorei* bei CED bisher fehlt, ist eine abschließende Beurteilung als Prädiktor nicht möglich.

Grundsätzlich muss beachtet werden, dass das Mikrobiom von vielen Faktoren beeinflusst werden kann (Missaghi et al., 2014). Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass die Datenlage sehr kontrovers ist und sich die vorliegenden Resultate nur mühsam integrieren lassen. Ein bedeutender Einflussfaktor scheint die Einnahme von Medikamenten darzustellen. Es ist bereits bekannt, dass eine medikamentöse Therapie einen erheblichen Einfluss auf die mikrobielle Komposition nehmen kann (Wang et al., 2014). So reduzieren Antibiotika die mikrobielle Diversität, wodurch ein Krankheitsrezidiv einer Colitis Ulcerosa verursacht werden kann (Fritsch et al., 2019). Auch eine Maskierung relevanter Unterschiede zwischen der Exazerbations- und Remissionsgruppe erscheint möglich. So erhöht eine Einnahme eines Antibiotikums bei Colitis Ulcerosa das Risiko einer *Clostridium difficile* Infektion, die wiederum eine Exazerbation verursachen kann (Zhang et al., 2017). Da keine erneute mikrobielle Untersuchung im Rahmen einer Exazerbation in der vorliegenden Studie durchgeführt wurde, kann dieser Störfaktor nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren stellten Galazzo et al. (2019) fest, dass eine Veränderung der Medikation einen bedeutenderen Einfluss auf das Mikrobiom nahm als eine Veränderung der Krankheitsaktivität. Auch wenn keine Gruppenunterschiede bezüglich der Einnahme von Medikamenten festgestellt wurde, sollte dieser Aspekt Beachtung finden. Neben einer potenziellen Einflussnahme der pharmakologischen Therapie ist auch die Ernährung ein wichtiger Faktor für die Modulation des Mikrobioms (Missaghi et al., 2014). Das Phylum

*Actinobacteria* scheint mit einer fettreichen Ernährungsweise einherzugehen. *Bifidobacteria* werden hingegen mit einer ausgewogenen Ernährungsweise assoziiert (Binda et al., 2018). Da sowohl *Actinobacteria* als auch *Bifidobacteria* in der Exazerbationsgruppe erhöhte Konzentrationen aufwiesen, zeigt sich, dass die Ernährungsweise nicht der einzige Einflussfaktor des Mikrobioms in der vorliegenden Studie war. Einen weiteren Störfaktor könnte der Raucherstatus darstellen. Vor allem eine Entwöhnung des Rauchens verursacht eine Veränderung des intestinalen Mikrobioms (Missaghi et al., 2014). Pascal et al. (2017) stellten fest, dass Nichtraucher höhere Konzentrationen an *B. adolescentis* aufwiesen als rauchende Patienten mit Colitis Ulcerosa. In der vorliegenden Kohorte waren die Nichtraucher und Raucher gleichmäßig innerhalb der Analysegruppen verteilt, dennoch könnte die Menge des Nikotinkonsums Einfluss auf das Mikrobiom und dementsprechend auf den Krankheitsverlauf genommen haben. Auch wird berichtet, dass das Alter der Patienten Einfluss auf das Mikrobiom nehmen kann (Missaghi et al., 2014). Im Einklang mit den Studien von Ma et al. (2018) und Wills et al. (2014) konnte jedoch keine Einflussnahme des Alters sowie des Geschlechts in der vorliegenden Studienkohorte festgestellt werden. Grundsätzlich verzeichnen Colitis Ulcerosa Patienten auch in Remission ein instabiles Mikrobiom (Matsuoka et al., 2015). Somit könnten die vorliegenden Resultate auch auf dieser Instabilität begründet sein.

Zudem gibt es generelle methodische Herausforderungen bezüglich der mikrobiellen Untersuchung. So variieren Analyseergebnisse abhängig von der Art der DNA-Aufbereitung und der Auswahl der untersuchten variablen Region des 16S rRNA-Gens zur Gensequenzierung (Moen et al., 2018). Hinzu kommt die große Komplexität des intestinalen Mikrobioms, was eine detaillierte Beschreibung einer pathologischen Komposition erschwert (Zhang et al., 2017). Dies könnte die vorliegenden Diskrepanzen zu anderen Studien ebenfalls erklären. Es ist denkbar, dass sich das Mikrobiom erst kurz vor oder während eines Krankheitsrezidiv verändert und somit das Beobachtungsintervall zu lange andauerte. Eine erneute Stuhlprobe während der Exazerbation, wie Pascal et al. (2017) es durchführten, könnte diese Lücke schließen. Außerdem wurden auch intraindividuelle Variationen der taxonomischen Komposition in aufeinanderfolgenden Stuhlproben beschrieben (Sartor et al., 2017). Somit könnte auch der gewählte Zeitpunkt der Probenentnahme durch die Patienten Einfluss auf die mikrobielle Analyse genommen haben.

Zur optimalen einheitlichen Analyse werden festgelegte Intervalle zur Probenentnahme empfohlen (Sartor et al., 2017). Ebenfalls gilt es die Entnahme einer Stuhlprobe an sich zu diskutieren, da manche Studien berichten, dass eine Biopsie zur Gewinnung des Mikrobioms zu präferieren ist. Eine Biopsie spiegelt die taxonomische Komposition in anderer Form wider als eine Stuhlprobe, da hier der direkte Kontakt der Bakterien zur Mukosa abgebildet wird (Matsuoka et al., 2015). Des Weiteren ist es denkbar, dass die Inhalte des Lebensstilmodifikationsprogramm der MBM\_COL Studie Einfluss auf die mikrobielle Komposition genommen hat, die wiederum den Krankheitsverlauf beeinflusst haben könnte. Denn neben der chronischen Erkrankung an sich können auch komplexe Therapien oder Operationen Einfluss auf das Mikrobiom nehmen, weshalb eine eindeutige Kausalität schwierig festzustellen ist (McIlroy et al., 2018).

In Zusammenschau der zahlreichen Einflussfaktoren, der interindividuellen Variabilität und den teils widersprüchlichen Resultaten der vorliegenden Mikrobiomanalyse mit der bisherigen Studienlage, stellt sich die Frage, ob eine Prädiktion generell möglich ist. So stellten Wang et al. (2014) an 63 Colitis Ulcerosa Patienten fest, dass unabhängig der inflammatorischen Aktivität eines Patienten die Verteilung der Bakterienkonzentrationen zwischen Patienten mit aktiver Erkrankung und Patienten in Remission ähnlich war. Dies würde dafürsprechen, dass das Mikrobiom keine entscheidende Rolle bezüglich einer Exazerbation spielt. Auch Moen et al. (2018) konnte die Unterschiede der Stuhlproben seiner 46 neu diagnostizierten Colitis Ulcerosa Patienten und 39 symptomatischen Kontrollpatienten ohne CED weder dem Entzündungs- noch dem Krankheitsstatus der Patienten zuordnen. Ebenso scheiterten Wills et al. (2014). Diese Arbeitsgruppe konnte bei 19 CED Patienten keine signifikanten Unterschiede der taxonomischen Komposition auf Grundlage der Krankheitsaktivität nachweisen. Um eine zuverlässige Prädiktion zu erwirken, ist dies aber unabdingbar. Weitere Studien, die eine prädiktive Funktion des Mikrobioms untersuchten, konnten für Patienten mit Colitis Ulcerosa zwischen Patienten, die ein Rezidiv erlitten und Patienten, die in Remission verblieben, keine Unterschiede bezüglich der Ausgangsstuhlproben feststellen (Pascal et al., 2017; Varela et al., 2013). Die Ergebnisse von Galazzo et al. (2019) sind ebenfalls analog zu den vorliegenden Resultaten. Galazzo et al. (2019) untersuchten 57 Patienten mit Morbus Crohn, von denen 22 ein Krankheitsrezidiv erlitten. Diese konnten zwar einzelnen Bakterien einen signifikanten

Unterschied zwischen den zwei Patientengruppen bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs zuordnen, in der Gesamtheit zeigten sich jedoch keine signifikanten Differenzen. Somit konnten mehrere Studien, inklusive der hier vorliegenden Studie, für das Mikrobiom keine prädiktive Bedeutung nachweisen.

#### **4.2.4 Endoskopie und Histologie**

In der vorliegenden Studie gingen die endoskopischen und histologischen Daten tendenziell mit der Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation einher, die Regressionsanalyse verpasste jedoch einen signifikanten Zusammenhang ( $p = .096$ ). Auch die erwartete Verbesserung der Güte der Prädiktoren bei deren Kombination blieb aus. Das vorliegende Patientenkollektiv wies eine gleichgerichtete Korrelation des Endoskopie Index (EI) nach Rachmilewitz (1989) mit dem CAI auf. Bei Betrachtung der Mittelwerte der Remissions- und Exazerbationsgruppen, lässt sich zudem feststellen, dass der mittlere EI der Exazerbationsgruppe größer war als der Mittelwert der Remissionsgruppe (2 vs. 3,49). Der Median der Remissionsgruppe war im Gegensatz zur Exazerbationsgruppe sogar mit einer endoskopischen Remission vereinbar (1 vs. 3). Es scheint als hätten Patienten, die bereits bei Studieneinschluss vermehrt endoskopische Aktivitäten aufwiesen, eine größere Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu erleiden als Patienten in endoskopischer Remission. Dementsprechend zeigten in einer anderen Studie Patienten mit endoskopisch abgeheilte Schleimhaut häufiger längere Remissionsphasen auf (Bryant et al., 2016). Aufgrund des fehlenden Modelfits des Regressionsmodells der vorliegenden Studie, kann diese These aber nicht bestätigt werden. Die vorliegenden Resultate können somit nur eine Tendenz des weiteren Krankheitsverlaufs anzeigen. Ein Review kommt sogar zu dem Schluss, dass sich die alleinige endoskopische Untersuchung nicht zur Rezidivvorhersage eignet (Mohammed & Subramanian, 2016). Auch Lasson et al. (2013) stellten in ihrer Studie mit 69 neu diagnostizierten Colitis Ulcerosa Patienten fest, dass die endoskopische Evaluation nicht zur Prädiktion des weiteren Verlaufs der Erkrankung nützt. Auch Riley et al. (1991) stellten an 82 Colitis Ulcerosa Patienten in Remission fest, dass das Auftreten einer Exazerbation oft nicht mit den makroskopischen Gegebenheiten übereinstimmt. So verzeichneten 35 % der Patienten, die keine endoskopischen Auffälligkeiten bei Studieneinschluss zeigten, ein Krankheitsrezidiv innerhalb von 12 Monaten. Andererseits erlitten nur 32 % der Patienten,

die ein Erythem der Mukosa aufwiesen, eine Exazerbation (Riley et al., 1991). Es gilt jedoch anzumerken, dass auch die der Endoskopie vorausgehende Darmreinigung Einfluss auf die Mukosa nimmt und ein Erythem entstehen kann, das wiederum die Befundung beeinflusst (Bryant et al., 2016).

Die histologische Analyse der Mukosa scheint einen besseren Prädiktor einer künftigen Exazerbation der Colitis Ulcerosa als die alleinige endoskopische Untersuchung darzustellen (Rosenberg et al., 2013). Dennoch kann neben der endoskopischen Aktivität auch eine histologische Inflammation bei asymptomatischen Patienten persistieren. So wiesen mehr als die Hälfte der 103 Colitis Ulcerosa Patienten in klinischer Remission aus der Studienkohorte von Rosenberg et al. (2013) eine histologische Inflammation auf. Bei einer vollständigen Heilung der Mukosa sind per Definition der EI als auch der Riley-Score  $\leq 1$  (Langhorst et al., 2013). Auch bei der vorliegenden Studienkohorte zeigten sowohl die Remissions- als auch die Exazerbationsgruppe mediane Riley-Scores nach Riley et al. (1991) von  $\geq 2$  und wiesen somit durchschnittlich eine mikroskopische Inflammation auf. Dennoch scheint eine vermehrte histologische Aktivität mit einer höheren Rezidivrate assoziiert zu sein, da Patienten, die im Studienverlauf ein Rezidiv erlitten, im Mittel einen Riley-Score  $> 6$  aufwiesen. Die Patienten der Remissionsgruppe zeigten einen niedrigeren mittleren Riley-Score. Im Einklang mit der vorliegenden Korrelation des Riley-Scores mit dem CAI zeigte sich somit die Tendenz, dass Patienten, die eine höhere histologische Aktivität aufwiesen, ein erhöhtes Risiko einer Exazerbation verzeichneten. Auch Riley et al. (1991) zeigten, dass mikroskopische Entzündungszeichen mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergehen. So erlitten 52 % aller Patienten mit akuten entzündlichen Infiltraten ein Rezidiv, wohingegen nur 25 % der Patienten ohne dieses Entzündungszeichen eine Exazerbation verzeichneten. In deren Studie wurden jedoch alle Patienten exkludiert, die andere Medikamente als orales 5-Aminosalicylsäure (engl. *5-aminosalicylic acid*, 5-ASA) einnahmen. Diese Tatsache unterscheidet sich von dem hier vorgestellten Studiendesign und dem klinischen Alltag. Dennoch stellt es eine mögliche Erklärung dar, warum das vorliegende Regressionsmodell nicht signifikant war und dem Riley-Score keine prädiktive Funktion nachgewiesen werden konnte. Sowohl die topische Anwendung der Medikamente als auch die Immunsuppressiva könnten die histologischen Gegebenheiten beeinflusst haben. Es existieren aber auch Studien, die die Aussagekraft einer histologischen Evaluation



in Frage stellen. So zeigten Jauregui-Amezaga et al. (2014) in ihrer prospektiven Kohortenstudie mit 64 Colitis Ulcerosa Patienten, dass die einzelnen Parameter des Riley-Score sich nicht signifikant zwischen Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen innerhalb eines Jahres unterschieden. Einzige Ausnahme stellte die chronische Infiltration mit eosinophilen Granulozyten dar. Für diesen Parameter konnten Riley et al. (1991) jedoch kein erhöhtes Rezidivrisiko zeigen. Theede et al. (2016) inkludierten 70 Colitis Ulcerosa Patienten in endoskopischer Remission und beobachteten diese 12 Monate. Weder das univariate noch das multivariate logistische Regressionsmodell bezüglich einer histologischen Inflammation erbrachte statistisch signifikante Resultate hervor. Auch wenn vor allem das univariate Modell nur knapp das Signifikanzniveau verpasste, konnte die prädiktive Eigenschaft der histologischen Evaluation nicht erwiesen werden (Theede et al., 2016). Ein Grund, warum es bei der vorliegenden Studie aber auch bei anderen Studien zu nicht signifikanten Ergebnissen gekommen sein könnte, stellt die fehlende Validierung der histologischen Scores dar. Neben der fehlenden Validierung trägt die Vielzahl der Messinstrumente dazu bei, dass bisher keine einheitliche Definition der histologischen Remission existiert (Bryant et al., 2016). Des Weiteren besteht die Möglichkeit bei der Durchführung einer isolierten Sigmoidoskopie zur Erhebung der histologischen Parameter eine Inflammation des proximalen Colons zu übersehen (Langhorst et al., 2016). Dies gilt aufgrund der typischen sich im Krankheitsverlauf vom Rektum aufsteigenden Inflammation bei Colitis Ulcerosa Patienten zwar als unwahrscheinlich, kann aber nicht in Gänze ausgeschlossen werden (Langhorst et al., 2016; Ungaro et al., 2017). Grundsätzlich ist die suffiziente Erhebung dieser Parameter von der Erfahrung des Untersuchers abhängig (Mohammed et al., 2016). Um diese Einflussfaktoren zu minimieren erfolgte in der vorliegenden Studie die Erhebung des EIs und der Biopsien bei allen Probanden durch den gleichen Untersucher. Obwohl keine signifikante prädiktive Funktion des histologischen als auch des endoskopischen Parameters darstellbar war, lässt sich eine Tendenz zu dieser Funktion nachweisen. Eine Kombination dieser beiden Parameter scheint weiterhin sinnvoll, vor allem da die Histologie im Rahmen einer Endoskopie erhoben wird.

#### 4.2.5 Psychometrische Daten

In der vorliegenden Studie gingen die psychometrischen Daten tendenziell mit der Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation einher, die Regressionsanalyse verpasste jedoch einen signifikanten Zusammenhang ( $p = .088$ ). Auch die erwartete Verbesserung der Güte der Prädiktoren bei deren Kombination blieb aus. Ein Zusammenhang zwischen der krankheitsspezifischen Lebensqualität (engl. *health-related quality of life*, HRQOL) und der Krankheitsaktivität deutete sich dennoch an, da für den *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) nach Janke et al. (2006) und den CAI eine signifikante gegenläufige Korrelation nachgewiesen werden konnte. Der IBDQ dient der Evaluation der HRQOL bei CED Patienten (Janke et al., 2006). Je mehr Punkte der Patient im IBDQ erzielt, desto besser ist dessen HRQOL (Häuser et al., 2004). Der Mittelwert des IBDQ der Remissionsgruppe war zudem größer als der der Exazerbationsgruppe (147,34 vs. 134,96). Ein klinisch relevanter Unterschied besteht jedoch erst ab 16 Punkten (Langhorst et al., 2020). Beim Vergleich der Mediane der Analysegruppen lässt sich hingegen eine klinisch relevante Differenz feststellen (155 vs. 139). In Zusammenschau mit der gegenläufigen Korrelation deutet sich dementsprechend an, dass die HRQOL bei Patienten, die in Remission blieben, größer war als bei Patienten, die innerhalb von 48 Wochen ein Rezidiv erlitten. Tendenziell zeigten die Patienten der vorliegenden Studie bei einer reduzierten HRQOL ein erhöhtes Rezidivrisiko. Ein Grund, warum die Regressionsanalyse dies nicht bestätigte, könnte sein, dass ein IBDQ < 170 ein Einschlusskriterium für die MBM\_COL Studie war und dadurch nur Patienten mit reduzierter Lebensqualität eingeschlossen wurden. Dadurch könnten sich Unterschiede bezüglich der HRQOL nicht ausreichend abgezeichnet haben. Trotz ausgiebiger Recherche zeigt sich die Studienlage zum Einfluss der HRQOL auf den weiteren Krankheitsverlauf bisher rar. Eine CED ist, vor allem während einer Exazerbation, ursächlich für eine reduzierte HRQOL der Patienten (Lönnfors et al., 2014). Obwohl eine Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und der HRQOL als wahrscheinlich gilt, gibt es auch Studien, die einen Zusammenhang anzweifeln (Zhang et al., 2013). Im Einklang hierzu steht, dass nur der IBDQ in der vorliegenden Studie entsprechende Resultate andeutete, nicht jedoch der *Short Form 36 Health Survey Questionnaire* (SF-36), obwohl auch dieser die HRQOL evaluiert (Bullinger, 2000). Die HRQOL wird neben der Krankheitsaktivität unter anderem durch das Alter und das Geschlecht der Patienten beeinflusst (Huppertz-Hauss et al., 2015). In der vorliegenden Studie konnten jedoch keine

signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters oder des Geschlechts zwischen den Analysegruppen festgestellt werden. Grundsätzlich kann die HRQOL auch durch Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie beeinflusst werden (Zhang et al., 2013). Zu bedenken gilt ebenfalls, dass Studien wie die MBM\_COL Studie, die mittels einer Intervention zur Lebensstilmodifikation die HRQOL der Patienten verbesserten, bisher nicht nachweisen konnten, dass auch der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst wird (Langhorst et al., 2020).

Psychische Komorbiditäten wie eine Depression können die HRQOL zusätzlich negativ beeinflussen (Zhang et al., 2013). Ängstlichkeit ist mit einer reduzierten Medikamentenadhärenz und niedriger HRQOL assoziiert (Regueiro et al., 2017). So liegt die Schlussfolgerung nahe, dass depressive Symptome, aber auch eine gesteigerte Ängstlichkeit Einfluss auf den Krankheitsverlauf einer Colitis Ulcerosa nehmen. Die vorliegende Studie kann diese These hingegen nicht bestätigen. Weder das Regressionsmodell noch die Korrelationen des *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) nach Zigmond et al. (1983) mit dem CAI zeigten statistische Signifikanz. Der HADS dient der Evaluation einer Depression und Ängstlichkeit (Häuser et al., 2004). Des Weiteren waren die Mittelwerte und Mediane des HADS zwischen den Analysegruppen sehr ähnlich. Simultane Resultate zeigte auch die Metaanalyse von Alexakis et al. (2017). Nur in zwei von sieben Studien zum Einfluss einer Depression auf den weiteren Krankheitsverlauf einer CED konnte eine Assoziation nachgewiesen werden. Bei Studien, die ausschließlich Colitis Ulcerosa Patienten inkludierten, konnte kein Zusammenhang einer depressiven Symptomatik mit einer Exazerbation verzeichnet werden (Alexakis et al., 2017). Langhorst et al. (2013) konnten in ihrer Studie mittels multivariater Cox Regression keine Assoziation zwischen einer depressiven Symptomatik und einem bevorstehenden Krankheitsrezidiv aufzeigen. Levenstein et al. (2000) untersuchten 62 Colitis Ulcerosa Patienten im prospektiven Studiendesign, wobei ebenfalls kein Zusammenhang zu einer möglichen Exazerbation nachzuweisen war. Zudem zeigt die bisherige Studienlage kontroverse Resultate, ob eine psychische Erkrankung Ursache oder Folge einer CED ist (Alexakis et al., 2017). Häufig werden psychische Erkrankungen bereits vor der Erstdiagnose einer CED festgestellt (Mikocka-Walus et al., 2016). Des Weiteren lassen sich diese auch bei Patienten in Remission feststellen, was daraufhin deutet, dass es sich um eine Komorbidität

unabhängig der Krankheitsaktivität der CED handelt (Regueiro et al., 2017). Die Patienten der vorliegenden Studie zeigten im Vergleich zum Review von Neuendorf et al. (2016), welches 158371 CED Patienten inkludierte, höhere Punktzahlen bezüglich des HADS und somit mehr psychisch relevante Symptomatik auf. Ein Unterschied zwischen den Analysegruppen der vorliegenden Studie bestand nicht, sodass die psychischen Resultate des HADS eher als Komorbiditäten zu werten sind. Dennoch gilt es zu beachten, dass in der vorliegenden Studie Patienten mit einer manifesten Depression exkludiert wurden. So wurde ein Patientenkontext nicht berücksichtigt, welches ein höheres Rezidivrisiko aufweisen könnte und dadurch Unterschiede zwischen der Exazerbations- und Remissionsgruppe bewirken könnte. Grundsätzlich muss bei Studien zum Einfluss einer psychischen Erkrankung auf eine CED auch mit methodischen Problemen gerechnet werden. So gibt es neben den HADS noch mehr als 20 unterschiedliche Messmethoden zur Erfassung einer Depression. Zudem variiert die Methodik der Evaluation zwischen den Studien deutlich (Alexakis et al., 2017). Generell wird der Einfluss einer Depression auf den Krankheitsverlauf eher skeptisch bewertet (Langhorst et al., 2013). Bei Colitis Ulcerosa Patienten in Remission scheint eine depressive Symptomatik keinen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf zu nehmen. So führten auch psychotherapeutische Interventionen zur erfolgreichen Linderung einer Depression, aber nicht zu einem signifikanten Unterschied bezüglich der Krankheitsaktivität (Alexakis et al., 2017). In Zusammenschau der bisherigen Erkenntnisse ist die Vorhersage eines Krankheitsrezidivs über den HADS nicht möglich.

Neben den genannten psychischen Erkrankungen kann auch Stress zu einer Verstärkung des Schmerzsignals und somit zu einer intensiveren viszerale Schmerzempfindung führen (Regueiro et al., 2017). Dennoch konnte bisher keine direkte Assoziation zwischen dem subjektiv empfundenen Stress und der intestinalen Inflammation festgestellt werden (Sexton et al., 2017). Die vorliegende Studie konnte ebenfalls keine Assoziation zwischen dem wahrgenommenen Stress, welcher mit der *Perceived Stress Scale* (PSS-10) nach Klein et al. (2016) evaluiert wurde, und der Krankheitsaktivität innerhalb der nächsten 48 Wochen darstellen. Dazu trägt bei, dass die Mittelwerte und Mediane zwischen den Analysegruppen sehr ähnlich waren, was eine prädiktive Fähigkeit grundsätzlich in Frage stellt. Die Arbeitsgruppe rund um Sexton et al. (2017) konnte in ihrer Studie ebenfalls keinen Einfluss

des subjektiv wahrgenommenen Stresses mit dem Krankheitsverlauf bei Patienten mit Colitis Ulcerosa nachweisen. Mithilfe von 179 Colitis Ulcerosa Patienten sollte überprüft werden, ob sich der subjektiv empfundene Stress als Prädiktor zukünftiger Krankheitsaktivität eignet. Der wahrgenommene Stress konnte nicht in das Regressionsmodell zur Prädiktion einer Exazerbation innerhalb von drei bis sechs Monaten aufgenommen werden und eignet sich somit nicht als Prädiktor (Sexton et al., 2017). Auch führte eine Studie mit 63 CED Patienten zum Einfluss der COVID-19 Pandemie auf den Krankheitsverlauf einer CED zu dem Ergebnis, dass die 33 Patienten mit Colitis Ulcerosa trotz gesteigertem Stressniveau keine signifikante Veränderung der Krankheitsaktivität aufzeigten. Im Gegensatz dazu fand sich bei Morbus Crohn Patienten eine erhöhte Krankheitsaktivität in dieser Studie (Nass et al., 2021). Grundsätzlich scheint es, als sei ein Teil der CED Patienten anfälliger für die Auswirkungen von Stress als andere CED Patienten (Maunder & Levenstein, 2008). Insgesamt ist die Studienlage aber sehr kontrovers. Beispielsweise herrscht Uneinigkeit darüber, ob eher kurzzeitiger oder langanhaltender Stress den Krankheitsverlauf einer Colitis Ulcerosa beeinflusst (Langhorst et al., 2013; Levenstein et al., 2000). Außerdem ist eine Verzerrung der Resultate durch verschiedene Einflussfaktoren denkbar. So könnte das Einkommen der Probanden, wie bei der Validierungsstudie des PSS-10 von Klein et al. (2016), eine Rolle gespielt haben. Hier zeigten die Probanden mit geringerem Einkommen subjektiv erhöhten Stress. Dies wurde in der vorliegenden Studie nicht erfasst, wodurch ein Einfluss auf die Resultate nicht auszuschließen ist. Des Weiteren gibt es keinen festen Grenzwert für den PSS-10, was ihn als diagnostisches Messinstrument einschränkt (Klein et al., 2016). Möglicherweise könnte das Nachbeobachtungsintervall der vorliegenden Studie mit 48 Wochen zu groß sein. So gibt es Hinweise darauf, dass manche Stressvariablen eher über einen kürzeren Zeitraum Einfluss auf eine Colitis Ulcerosa nehmen (Sexton et al., 2017). Grundsätzlich gestaltet sich eine studienübergreifende Hypothesentestung aufgrund der sehr komplexen Evaluationsmöglichkeiten des Stresses sowie des Krankheitsverlaufs als Herausforderung (Maunder et al., 2008). Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Resultate, dass vermehrt wahrgenommener Stress in Form des PSS-10 keinen geeigneten Prädiktor einer Exazerbation darstellt. Insgesamt zeigte der IBDQ und somit die HRQOL von den psychometrischen Parametern das größte Potential als Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf einer Colitis Ulcerosa. Weitere Studien sind hierfür jedoch notwendig.

### 4.3 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie ist als explorative Studie konzipiert. Die Ursprungsstudie MBM\_COL hatte nicht primär das Ziel Prädiktoren für Colitis Ulcerosa zu finden, sondern die Effektivität eines multimodalen Lebensstilmodifikationsprogramms zu untersuchen. Vor diesem Hintergrund, dass die Fallzahlkalkulation im Rahmen der Ursprungsstudie MBM\_COL erfolgte, ist eine Limitation der hier vorgelegten Studie, dass aufgrund des explorativen Charakters keine erneute Fallzahlkalkulation möglich war. Von den ursprünglich 97 inkludierten Patienten verließen 12 Probanden die Studie vor Woche 12. Da diese ihr Patiententagebuch der Studienambulanz nicht zukommen ließen, mussten diese von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Dadurch reduzierte sich die Größe der Studienpopulation auf 85 Patienten. Es gilt zu diskutieren, ob die Größe der Studienpopulation zur Analyse von Prädiktoren ausreichend war. Womöglich war die vorliegende Studienpopulation zu klein, weshalb manche Unterschiede zwischen der Exazerbations- und Remissionsgruppe eine statistische Signifikanz verpassten. So stellten auch Prosberg et al. (2016) die Größe ihrer Studienpopulation in Frage, die 623 CED Patienten inkludierte und sich mit dem Einfluss des Mikrobioms auf eine CED befasste. Studien mit kleiner Studienpopulation und somit unzureichender *Power* laufen Gefahr, dass festgestellte Unterschiede eine Signifikanz verpassen (Mikocka-Walus et al., 2016). Weitere vier Patienten verließen die Studie bis zur Woche 48. Diese Daten konnten multipel imputiert werden. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch seitens der Patienten stellte das zeitaufwendige multimodale Lebensstilmodifikationsprogramm dar. Für die MBM\_COL Studie wurde ein Patientenkollektel gesucht, welches zum Zeitpunkt der *Screeningvisite* eine eingeschränkte Lebensqualität aufwies. Es scheint möglich, dass diese Studienpopulation nicht für alle Colitis Ulcerosa Patienten repräsentativ ist. Grundsätzlich besteht bei klinischen Studien mit nur einem Studienzentrum die Gefahr eines *Selektionsbias* (Alexakis et al., 2017). So häufen sich an einem Studienzentrum Patienten mit einem komplizierteren Krankheitsverlauf (Zhang et al., 2013). Zusätzlich mussten die Probanden der vorliegenden Studie eine Exazerbation der Colitis Ulcerosa innerhalb des letzten Jahres erlitten haben, um zur MBM\_COL Studie zugelassen zu werden. Viele Patienten gaben im persönlichen Gespräch an, auf den integrativen Behandlungsansatz des Studienzentrums große Hoffnung zu legen, da bisherige Therapien nicht zufriedenstellend waren. Somit scheint auch die vorliegende Studienpopulation eher zu einem komplizierteren

Krankheitsverlauf zu neigen, was die Resultate beeinflusst haben könnte. Colitis Ulcerosa ist unter den Geschlechtern gleichmäßig verteilt (Ungaro et al., 2017). In der vorliegenden Studienkohorte waren mit mehr als 70% hauptsächlich Frauen vertreten. Männliche Patienten waren somit in der vorliegenden Studienpopulation unterrepräsentiert, was die externe Validität reduziert. Auch wenn es vorteilhaft erscheint, viele Prädiktoren zu untersuchen, um einen guten Überblick zu erhalten, bietet dieser Ansatz auch Nachteile. Ein wie im vorliegenden Studiendesign festgelegter Zeitraum von 48 Wochen kann nicht allen Prädiktoren gerecht werden. So dient beispielsweise das FC eher der Vorhersage des langfristigen Krankheitsverlauf (Li et al., 2019), wohingegen FL in einem kürzeren Zeitraum effektivere Prognosen bietet (Gisbert et al., 2009). Eine weitere Limitation des vorliegenden Studiendesigns war das heterogene Medikamentenregime. So wurden die Patienten zwar dazu angehalten eine stabile Medikation während des Studienzeitraums einzunehmen, wurden aber nicht von der Studie exkludiert, wenn sich ihre Medikation deutlich änderte. 5-ASA trägt beispielsweise zur Remissionserhaltung bei (Kucharzik et al., 2018). Setzt ein Patient dieses Medikament nun selbstständig ab, da er in Remission ist, ist sein Exazerbationsrisiko deutlich erhöht. Dies beeinflusst die Analyse der Prädiktoren erheblich. Dennoch waren die Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie bewusst so gewählt, dass sie den klinischen Alltag repräsentierten. Demgegenüber inkludierten Varela et al. (2013) nur Patienten, die keine immunsuppressiven oder topischen Medikamente und keine Antibiotika einnahmen. Wills et al. (2014) exkludierten unter anderem alle Patienten, die in der Nachbeobachtungsphase eine Veränderung der immunsuppressiven Medikation verzeichneten. Vor allem zur Analyse des Mikrobioms scheinen diese Ansätze sinnvoll. Dennoch sollte beachtet werden, dass sich hierdurch ein spezielles Patientenklintel entwickelt und somit die externe Validität deutlich eingeschränkt wird.

Auch gilt es zu diskutieren, inwiefern sich eine ausschließlich klinische Evaluation eines Krankheitsrezidivs eignet. Ein bevorstehendes Krankheitsrezidiv lässt sich häufig nicht nur durch eine Veränderung klinischer Symptomatik vorhersagen (Heida et al., 2017). In der vorliegenden Studie wurde eine Exazerbation mithilfe des CAI nach Rachmilewitz (1989) ausschließlich klinisch definiert. Diese Art der Erhebung einer Exazerbation kann als problematisch angesehen werden. Patienten in Remission können aufgrund von medikamentösen Interaktionen oder komorbider Reizdarmsymptomatik klinische

Symptome zeigen, ohne dabei ein manifestes Krankheitsrezidiv aufzuweisen. Um eine objektivere Evaluation der Krankheitsaktivität zu gewährleisten, die die Entzündungsaktivität berücksichtigt, scheint eine histologische Evaluation der Mukosa vorteilhaft (Bryant et al., 2016). Somit besteht die Möglichkeit, dass Krankheitsrezidive durch den CAI überschätzt wurden. Aber auch eine Unterschätzung ist denkbar, da ein Teil der Colitis Ulcerosa Patienten in klinischer Remission trotzdem eine histologische Aktivität aufweisen (Rosenberg et al., 2013). Regueiro et al. (2011) stellten in ihrer Studie an 369 Colitis Ulcerosa Patienten fest, dass der klinische Eindruck in nur 56 % mit der endoskopischen Aktivität übereinstimmt. Des Weiteren kann die klinische Evaluation der Krankheitsaktivität durch psychische Eigenschaften des Patienten beeinflusst werden (Maunder et al., 2008). Auch ist unklar, ob sich der CAI als Methode zur Erfassung klinischer Aktivität im Rahmen der Prädiktorenanalyse eignet. In der vorliegenden Studie wurde eine Exazerbation als  $CAI > 4$  definiert. Ein CAI von  $\leq 4$  konnte somit eine erhöhte Stuhlfrequenz und rektale Blutungen beinhalten, was einer Remission eigentlich widerspricht (Langhorst et al., 2016). Andere Autoren definierten eine Remission als Abwesenheit von rektalen Blutungen sowie das Vorhandensein einer normalen Stuhlfrequenz (Yamamoto et al., 2014). Eine strengere Definition einer klinischen Remission könnte zur effizienteren Evaluation der Prädiktoren führen. Ebenfalls ist kritisch zu hinterfragen, wie valide und zuverlässig die Patienten den CAI in den Patiententagebüchern ausgefüllt haben. Es ist denkbar, dass die Patienten ihr Patiententagebuch nicht wie vorgegeben wöchentlich ausgefüllt haben, sondern fehlende Einträge nachträglich ergänzt haben. Hierdurch kann ein *Recallbias* entstanden sein. Eine zusätzliche Visite bei Auftreten eines laut CAI klinischen Krankheitsrezidivs hätte zur Verifizierung einer Exazerbation beitragen können. Dies war so im Studienprotokoll nicht vorgesehen und stellte sich zudem als logistisch schwierig heraus, da viele Patienten ihren regulären Verlaufsvisitentermin verschoben, wenn sie ein Krankheitsrezidiv beklagten. Des Weiteren fehlen bei der Tagebuchvariante des CAI die Punkte extraintestinale Manifestationen und Blutwerte, der Grenzwert für eine Exazerbation wurde weiterhin als  $> 4$  definiert. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass eine Exazerbation möglicherweise übersehen wurde. Der vollständige CAI hingegen, der während der ärztlichen Visiten erhoben wurde, umfasst die 48 Wochen Beobachtungszeit nur sporadisch und war somit als alleinige Auswertung nicht ausreichend. Nichtsdestotrotz lässt sich der CAI durch dessen



simple Handhabung gut in den klinischen Alltag integrieren, was die weitere Anwendung rechtfertigt.

#### **4.4 Implikation für weitere Forschung/Praxis**

Für künftige Studien empfiehlt sich ein spezieller auf die Prädiktoren abgestimmtes Studiendesign, um verschiedene der genannten Limitationen zu vermeiden. Die Abbruchrate der Probanden könnte gesenkt werden, da der Aufwand seitens der Patienten deutlich abnimmt. Des Weiteren wäre es sinnvoll, das Patiententagebuch in elektronischer Form anzubieten. Dies schont einerseits Ressourcen, aber auch die Auswertung der Daten kann schneller und zuverlässiger erfolgen als bei der vorliegenden klassischen Papiervariante. Außerdem kommt es aufgrund der automatischen elektronischen Übermittlung nicht zu Verzögerung oder Datenverlust, wenn der Patient beim nächsten Besuch des Studienzentrums das Tagebuch vergisst. Bei einem fehlendem Tagebucheintrag ist eine zeitnahe Erinnerung des Patienten möglich. Nachträgliche Eintragungen würden ebenfalls verhindert werden.

Um Rezidive genauer zu erkennen, könnte ein alternativer Index zum CAI nützlich sein. So könnte ein Krankheitsrezidiv wie bei Yamamoto et al. (2014) als eine Zunahme der Stuhlfrequenz oder einem Auftreten einer rektalen Blutung definiert werden. Sollte der Patient eine Exazerbation erleiden, könnte eine telefonische Visite durch die Studienambulanz erfolgen, um das Rezidiv zu verifizieren. Eine engere Definition einer Remission erscheint für den Zeitpunkt des Studieneinschluss diskutabel. Um ein breiteres Patientenkollektel in die Studie inkludieren zu können, bietet sich eine Kooperation mit anderen Studienzentren oder niedergelassenen Gastroenterologen an. Auch sollte eine reduzierte HRQOL kein Einschlusskriterium sein, da dadurch das Patientenkollektiv deutlich eingeschränkt wird. Für die Erfassung der psychometrischen Prädiktoren erscheint es auch sinnvoll Patienten mit manifester Depression zu inkludieren. Dies ist jedoch für die Untersuchung der Stuhl- und Blutparameter aufgrund möglicher Beeinflussung problematisch. Hierfür erscheint eine endoskopische und histologische Verifizierung der Remission geeignet, was wiederum die Evaluation endoskopischer und histologischer Parameter ausschließt. Somit stellt es sich als günstig dar, sich zusätzlich auch auf eine

Untergruppe der Prädiktoren zu konzentrieren, um für diesen optimale Voraussetzungen zu schaffen. Außerdem konnte unter anderem bei dem FC nachgewiesen werden, dass ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht, wenn das FC einen Anstieg verzeichnet oder zweimal ein erhöhter FC Wert nachgewiesen werden konnte (Heida et al., 2017). Deshalb erscheint eine wiederholte Messung in einem festgelegten Zeitraum ebenfalls sinnvoll. Genauso empfehlenswert ist die Erhebung der Prädiktoren während einer akuten Exazerbation, um die Veränderung des Prädiktors während des Rezidivs zu erfassen. Zudem ist es möglich, auch Patienten mit Morbus Crohn in die Studie einzuschließen, sofern sowohl eine nach Grunderkrankung getrennte als auch eine kombinierte Analyse der Prädiktoren erfolgt. Weitere Parameter wie S100A12 oder spezielle Endoskopietechniken, wie die Vergrößerungskoloskopie (engl. *magnifying colonoscopy*, MCS), könnten in künftigen Studien auf ihre Funktion als Prädiktor untersucht werden, da diese bisher vielversprechend wirken (Liverani et al., 2016). Bezüglich des Mikrobioms bietet es sich an nicht nur auf die bakterielle Zusammensetzung zu achten, sondern auch die Funktionalität der intestinalen Bakterien genauer zu untersuchen. Moen et al. (2018) zeigte anhand 46 bisher unbehandelten Colitis Ulcerosa Patienten, dass die Bakterien, die die höchsten Konzentrationen in den entnommenen Biopsien aufwiesen, gleichzeitig nicht die aktivsten Bakterien darstellten. Außerdem zeigt sich trotz der variablen taxonomischen Konzentration eine konstante Funktion des intestinalen Mikrobioms (Missaghi et al., 2014). So könnte eine Störung dieser konstanten Funktion ursächlich für eine Exazerbation der Colitis Ulcerosa sein. Grundsätzlich ist auch mit einem *Publikationsbias* bei klinischen Studien zu rechnen, da positive Resultate eher veröffentlicht werden als negative (Neuendorf et al., 2016). Umso wichtiger ist es jedes Ergebnis zu publizieren, um den wissenschaftlichen Fortschritt zu wahren und eine optimale Betreuung der Patienten zu garantieren.

Bisher spielen Prädiktoren des weiteren Krankheitsverlauf einer Colitis Ulcerosa in der klinischen Praxis nur eine geringe Rolle. Zwar spricht sich die aktuelle S3-Leitlinie für eine regelmäßige Evaluation der fäkalen Stuhlparameter aus, jedoch werden diese hauptsächlich zur Objektivierung der Symptomatik des Patienten genutzt (Kucharzik et al., 2018). Weitere Studien sind erforderlich, um die Rolle der Prädiktoren besser zu verstehen, damit diese anschließend zunehmend in den klinischen Alltag integriert werden können.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Colitis Ulcerosa ist eine chronisch rezidivierende Darmerkrankung. Effiziente Prädiktoren haben das Potential eine rechtzeitige Intervention vor dem Auftreten einer Exazerbation zu ermöglichen. Zur Analyse der Prädiktoren wurden in der hier vorliegenden explorativen prospektiven Studie diverse Parameter genutzt, die während der *Screeningvisite* der randomisiert kontrollierten MBM\_COL Studie erhoben wurden. Daraufhin wurden die Patienten über 48 Wochen bezüglich des Auftretens einer Exazerbation evaluiert. 56 Patienten verzeichneten eine Exazerbation (Exazerbationsgruppe). 29 Patienten verblieben in Remission (Remissionsgruppe). Die Blutparameter Leukozyten- und Thrombozytenanzahl sowie der Hämoglobinwert, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein zeigten keinen prädiktiven Wert. Ebenso konnten auch das fäkale Calprotectin, das fäkale Lactoferrin, die Polymorphonukleäre Elastase, das Alpha 1-Antitrypsin und das humane Betadefensin 2 kein Krankheitsrezidiv vorhersagen. Eine gleichgerichtete Korrelation des fäkalen Lactoferrins mit dem klinischen Aktivitätsindex (engl. *clinical activity index*, CAI) nach Rachmilewitz (1989) konnte nachgewiesen werden. Das intestinale Mikrobiom zeigte keine Differenzen bezüglich der Alpha- oder Beta-Diversität zwischen den Analysegruppen. Lediglich das Phylum *Actinobacteria*, die Familie *Bifidobacteria* und die Art *Bifidobacterium adolescentis* zeigten in der Exazerbationsgruppe höhere Konzentrationen auf als in der Remissionsgruppe. In Letzterer war die Art *Bacteroides dorei* in größerer Konzentration vorhanden. Da sich die taxonomische Komposition insgesamt ähnelt, haben die genannten Bakterien nur eine geringe Bedeutung bezüglich einer prädiktiven Funktion. Der Endoskopie Index (EI) und der Riley-Score, der als histologischer Parameter dient, zeigten eine gleichgerichtete Korrelation mit dem CAI, konnten aber keine Exazerbation vorhersagen. Ebenso zeigten die psychometrischen Parameter zur krankheits-spezifischen Lebensqualität (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) und *Short Form 36 Health Survey Questionnaire* (SF-36)), der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) zur Erfassung einer Depression oder Ängstlichkeit und der Fragebogen zur Erfassung von Stress *Perceived Stress Scale* in der 10 Item Variante (PSS-10) keine prädiktive Funktion. Der IBDQ verzeichnete eine gegenläufige Korrelation zum CAI. Gemäß der aktuellen Studienlage sollten das fäkale Calprotectin und Lactoferrin, der IBDQ, der EI sowie Riley-Score als Prädiktoren in größeren Kollektiven weiter untersucht werden.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams, S. M., Bornemann, P. H. (2013): Ulcerative colitis. *Am Fam Physician* 87, 699-705.
2. Aldhous, M. C., Noble, C. L., Satsangi, J. (2009): Dysregulation of human beta-defensin-2 protein in inflammatory bowel disease. *PLoS One* 4, e6285.
3. Alexakis, C., Kumar, S., Saxena, S., Pollok, R. (2017): Systematic review with meta-analysis: the impact of a depressive state on disease course in adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 46, 225-235.
4. Alrubaiy, L., Rikaby, I., Dodds, P., Hutchings, H. A., Williams, J. G. (2015): Systematic review of health-related quality of life measures for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 9, 284-292.
5. Becker, C., Neurath, M. F., Wirtz, S. (2015): The Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Ilar j* 56, 192-204.
6. Becker, K., Berger, M., Niederau, C., Frieling, T. (1999): Individual fecal alpha 1-antitrypsin excretion reflects clinical activity in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Hepatology* 46, 2309-2314.
7. Binda, C., Lopetuso, L. R., Rizzatti, G., Gibiino, G., Cennamo, V., Gasbarrini, A. (2018): Actinobacteria: A relevant minority for the maintenance of gut homeostasis. *Dig Liver Dis* 50, 421-428.
8. Bokemeyer, B., Hardt, J., Hüppe, D., Prenzler, A., Conrad, S., Düffelmeyer, M., Hartmann, P., Hoffstadt, M., Klugmann, T., Schmidt, C., Weismüller, J., Mittendorf, T., Raspe, H. (2013): Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: an online IBD registry. *J Crohns Colitis* 7, 355-368.
9. Bryant, R. V., Burger, D. C., Delo, J., Walsh, A. J., Thomas, S., von Herbay, A., Buchel, O. C., White, L., Brain, O., Keshav, S., Warren, B. F., Travis, S. P. (2016): Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut* 65, 408-414.
10. Bullinger, M. (1995): German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med* 41, 1359-1366.
11. Bullinger, M. (2000): Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 43, 190-197.

12. Carlsen, K., Riis, L. B., Elsberg, H., Maagaard, L., Thorkilgaard, T., Sorbye, S. W., Jakobsen, C., Wewer, V., Florholmen, J., Goll, R., Munkholm, P. (2018): The sensitivity of fecal calprotectin in predicting deep remission in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 53, 825-830.
13. Chang, S., Malter, L., Hudesman, D. (2015): Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 21, 11246-11259.
14. Cohen, S., Kamarck, T., Mermelstein, R. (1983): A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 24, 385-396.
15. Costa, F., Mumolo, M. G., Ceccarelli, L., Bellini, M., Romano, M. R., Sterpi, C., Ricchiuti, A., Marchi, S., Bottai, M. (2005): Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 54, 364-368.
16. D'Haens, G., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Geboes, K., Hanauer, S. B., Irvine, E. J., Lemann, M., Marteau, P., Rutgeerts, P., Scholmerich, J., Sutherland, L. R. (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.
17. Danese, S., Fiocchi, C. (2011): Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 365, 1713-1725.
18. De Vos, M., Louis, E. J., Jahnsen, J., Vandervoort, J. G., Noman, M., Dewit, O., D'Haens G. R., Franchimont, D., Baert, F. J., Torp, R. A., Henriksen, M., Potvin, P. M., Van Hootegem, P. P., Hindryckx, P. M., Moreels, T. G., Collard, A., Karlens, L. N., Kittang, E., Lambrecht, G., Grimstad, T., Koch, J., Lygren, I., Coche, J. C., Mana, F., Van Gossum, A., Belaiche, J., Cool, M. R., Fontaine, F., Maisin, J. M., Muls, V., Neuville, B., Staessen, D. A., Van Assche, G. A., de Lange, T., Solberg, I. C., Vander Cruyssen, B. J., Vermeire, S. A. (2013): Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 19, 2111-2117.
19. Di Ruscio, M., Vernia, F., Ciccone, A., Frieri, G., Latella, G. (2018): Surrogate Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Rivals or Complementary Tools of Fecal Calprotectin? *Inflamm Bowel Dis* 24, 78-92.
20. Ferreira, C. M., Vieira, A. T., Vinolo, M. A., Oliveira, F. A., Curi, R., Martins Fdos, S. (2014): The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *J Immunol Res* 2014, 689492.
21. Fritsch, J., Abreu, M. T. (2019): The Microbiota and the Immune Response: What Is the Chicken and What Is the Egg? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 29, 381-393.
22. Fuentes, S., Rossen, N. G., van der Spek, M. J., Hartman, J. H., Huuskonen, L., Korpela, K., Salojarvi, J., Aalvink, S., de Vos, W. M., D'Haens, G. R., Zoetendal, E. G., Ponsioen, C. Y. (2017): Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation. *Isme j* 11, 1877-1889.

23. Galazzo, G., Tedjo, D. I., Wintjens, D. S. J., Savelkoul, P. H. M., Masclee, A. A. M., Bodelier, A. G. L., Pierik, M. J., Jonkers, D., Penders, J. (2019): Faecal Microbiota Dynamics and their Relation to Disease Course in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 13, 1273-1282.
24. Galgut, B. J., Lemberg, D. A., Day, A. S., Leach, S. T. (2017): The Value of Fecal Markers in Predicting Relapse in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Pediatr* 5, 292.
25. Garcia-Sanchez, V., Iglesias-Flores, E., Gonzalez, R., Gisbert, J. P., Gallardo-Valverde, J. M., Gonzalez-Galilea, A., Naranjo-Rodriguez, A., de Dios-Vega, J. F., Muntane, J., Gomez-Camacho, F. (2010): Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Crohns Colitis* 4, 144-152.
26. Gersemann, M., Wehkamp, J., Stange, E. F. (2012): Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 271, 421-428.
27. Gisbert, J. P., Bermejo, F., Perez-Calle, J. L., Taxonera, C., Vera, I., McNicholl, A. G., Algaba, A., Lopez, P., Lopez-Palacios, N., Calvo, M., Gonzalez-Lama, Y., Carneros, J. A., Velasco, M., Mate, J. (2009): Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 15, 1190-1198.
28. Häuser, W., Dietz, N., Grandt, D., Steder-Neukamm, U., Janke, K. H., Stein, U., Stallmach, A. (2004): Validation of the inflammatory bowel disease questionnaire IBDQ-D, German version, for patients with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 42, 131-139.
29. Heida, A., Park, K. T., van Rheenen, P. F. (2017): Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflamm Bowel Dis* 23, 894-902.
30. Huppertz-Hauss, G., Hoivik, M. L., Langholz, E., Odes, S., Smastuen, M., Stockbrugger, R., Hoff, G., Moum, B., Bernklev, T. (2015): Health-related quality of life in inflammatory bowel disease in a European-wide population-based cohort 10 years after diagnosis. *Inflamm Bowel Dis* 21, 337-344.
31. Irvine, E. J., Feagan, B., Rochon, J., Archambault, A., Fedorak, R. N., Groll, A., Kinnear, D., Saibil, F., McDonald, J. W. (1994): Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 106, 287-296.
32. Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., Nageshwar Reddy, D. (2015): Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 21, 8787-8803.
33. Janke, K.-H., Klump, B., Steder-Neukamm, U., Hoffmann, J., Häuser, W. (2006): Validierung der Deutschen Version (Kompetenznetz „Chronisch entzündliche

- Darmerkrankungen”) des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire IBDQ-D. [Validation of the German Version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Competence Network IBD, IBDQ-D)]. *Psychother Psych Med* 56, 291-298.
34. Jauregui-Amezaga, A., Lopez-Ceron, M., Aceituno, M., Jimeno, M., Rodriguez de Miguel, C., Pino-Donnay, S., Zabalza, M., Sans, M., Ricart, E., Ordas, I., Gonzalez-Suarez, B., Cuatrecasas, M., Llach, J., Panes, J., Pellise, M. (2014): Accuracy of advanced endoscopy and fecal calprotectin for prediction of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 20, 1187-1193.
35. Keshteli, A. H., van den Brand, F. F., Madsen, K. L., Mandal, R., Valcheva, R., Kroeker, K. I., Han, B., Bell, R. C., Cole, J., Hoevers, T., Wishart, D. S., Fedorak, R. N., Dieleman, L. A. (2017): Dietary and metabolomic determinants of relapse in ulcerative colitis patients: A pilot prospective cohort study. *World J Gastroenterol* 23, 3890-3899.
36. Klein, E. M., Braehler, E., Dreier, M., Reinecke, L., Muller, K. W., Schmutzer, G., Wolfling, K., Beutel, M. E. (2016): The German version of the Perceived Stress Scale - psychometric characteristics in a representative German community sample. *BMC Psychiatry* 16, 159.
37. Koliiani-Pace, J. L., Siegel, C. A. (2019): Prognosticating the Course of Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 29, 395-404.
38. Kostas, A., Siakavellas, S. I., Kosmidis, C., Takou, A., Nikou, J., Maropoulos, G., Vlachogiannakos, J., Papatheodoridis, G. V., Papaconstantinou, I., Bamias, G. (2017): Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 23, 7387-7396.
39. Kucharzik, T., Dignass, A. U., Atreya, R., Bokemeyer, B., Esters, P., Herrlinger, K., Kannengießer, K., Kienle, P., Langhorst, J., Lügering, A., Schreiber, S., Stallmach, A., Stein, J., Sturm, A., Teich, N., Siegmund, B., Collaborators, Andus, T., Autschbach, F., Bachmann, O., Baretton, G., Baumgart, D. C., Bettenworth, D., Bläker, M., Buderus, S., Büning, J., Eehalt, R., Fellermann, K., Fichtner-Feigl, S., Götz, M., Gross, C., Hartmann, F., Hartmann, P., In der Smitten, S., Häuser, W., Helwig, U., Kaltz, B., Kanbach, I., Keller, K. M., Klaus, J., Koletzko, S., Kroesen, A., Kruis, W., Kühbacher, T., Leifeld, L., Maaser, C., Matthes, H., Moog, G., Ockenga, J., Pace, A., Reinshagen, M., Rijcken, E., Rogler, G., Stange, E., Veltkamp, C., Zemke, J. (2018): Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). [Updated S3-Guideline Colitis ulcerosa. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]. *Z Gastroenterol* 56, 1087-1169.
40. Lagkouvardos, I., Fischer, S., Kumar, N., Clavel, T. (2017): Rhea: a transparent and modular R pipeline for microbial profiling based on 16S rRNA gene amplicons. *PeerJ* 5, e2836.

41. Langhorst, J., Boone, J., Lauche, R., Rueffer, A., Dobos, G. (2016): Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial. *Journal of Crohn's and Colitis* 10, 786-794.
42. Langhorst, J., Elsenbruch, S., Koelzer, J., Rueffer, A., Michalsen, A., Dobos, G. J. (2008): Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 103, 162-169.
43. Langhorst, J., Hofstetter, A., Wolfe, F., Hauser, W. (2013): Short-term stress, but not mucosal healing nor depression was predictive for the risk of relapse in patients with ulcerative colitis: a prospective 12-month follow-up study. *Inflamm Bowel Dis* 19, 2380-2386.
44. Langhorst, J., Junge, A., Rueffer, A., Wehkamp, J., Foell, D., Michalsen, A., Musial, F., Dobos, G. J. (2009): Elevated human beta-defensin-2 levels indicate an activation of the innate immune system in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 104, 404-410.
45. Langhorst, J., Mueller, T., Luedtke, R., Franken, U., Paul, A., Michalsen, A., Schedlowski, M., Dobos, G. J., Elsenbruch, S. (2007): Effects of a comprehensive lifestyle modification program on quality-of-life in patients with ulcerative colitis: a twelve-month follow-up. *Scand J Gastroenterol* 42, 734-745.
46. Langhorst, J., Schols, M., Cinar, Z., Eilert, R., Kofink, K., Paul, A., Zempel, C., Elsenbruch, S., Lauche, R., Ahmed, M., Haller, D., Cramer, H., Dobos, G., Koch, A. K. (2020): Comprehensive Lifestyle-Modification in Patients with Ulcerative Colitis-A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med* 9
47. Langhorst, J., Wulfert, H., Lauche, R., Klose, P., Cramer, H., Dobos, G. J., Korzenik, J. (2015): Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 9, 86-106.
48. Lason, A., Simren, M., Stotzer, P. O., Isaksson, S., Ohman, L., Strid, H. (2013): Fecal calprotectin levels predict the clinical course in patients with new onset of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 19, 576-581.
49. Levenstein, S., Prantera, C., Varvo, V., Scribano, M. L., Andreoli, A., Luzi, C., Arca, M., Berto, E., Milite, G., Marcheggiano, A. (2000): Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 95, 1213-1220.
50. Li, J., Zhao, X., Li, X., Lu, M., Zhang, H. (2019): Systematic Review with Meta-Analysis: Fecal Calprotectin as a Surrogate Marker for Predicting Relapse in Adults with Ulcerative Colitis. *Mediators Inflamm* 2019, 2136501.



51. Liverani, E., Scaioli, E., Digby, R. J., Bellanova, M., Belluzzi, A. (2016): How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 22, 1017-1033.
52. Lloyd-Price, J., Arze, C., Ananthakrishnan, A. N., Schirmer, M., Avila-Pacheco, J., Poon, T. W., Andrews, E., Ajami, N. J., Bonham, K. S., Brislawn, C. J., Casero, D., Courtney, H., Gonzalez, A., Graeber, T. G., Hall, A. B., Lake, K., Landers, C. J., Mallick, H., Plichta, D. R., Prasad, M., Rahnavard, G., Sauk, J., Shungin, D., Vazquez-Baeza, Y., White, R. A., 3rd, Braun, J., Denson, L. A., Jansson, J. K., Knight, R., Kugathasan, S., McGovern, D. P. B., Petrosino, J. F., Stappenbeck, T. S., Winter, H. S., Clish, C. B., Franzosa, E. A., Vlamakis, H., Xavier, R. J., Huttenhower, C. (2019): Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature* 569, 655-662.
53. Lönnfors, S., Vermeire, S., Greco, M., Hommes, D., Bell, C., Avedano, L. (2014): IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. *J Crohns Colitis* 8, 1281-1286.
54. Lynch, S. V., Pedersen, O. (2016): The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* 375, 2369-2379.
55. Ma, H. Q., Yu, T. T., Zhao, X. J., Zhang, Y., Zhang, H. J. (2018): Fecal microbial dysbiosis in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 24, 1464-1477.
56. Machiels, K., Joossens, M., Sabino, J., De Preter, V., Arijs, I., Eeckhaut, V., Ballet, V., Claes, K., Van Immerseel, F., Verbeke, K., Ferrante, M., Verhaegen, J., Rutgeerts, P., Vermeire, S. (2014): A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 63, 1275-1283.
57. Matsuoka, K., Kanai, T. (2015): The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 37, 47-55.
58. Maunder, R. G., Levenstein, S. (2008): The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Curr Mol Med* 8, 247-252.
59. McIlroy, J., Ianiro, G., Mukhopadhyay, I., Hansen, R., Hold, G. L. (2018): Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther* 47, 26-42.
60. Mikocka-Walus, A., Knowles, S. R., Keefer, L., Graff, L. (2016): Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 22, 752-762.

61. Missaghi, B., Barkema, H. W., Madsen, K. L., Ghosh, S. (2014): Perturbation of the human microbiome as a contributor to inflammatory bowel disease. *Pathogens* 3, 510-527.
62. Moen, A. E. F., Lindstrøm, J. C., Tannæs, T. M., Vatn, S., Ricanek, P., Vatn, M. H., Jahnsen, J. (2018): The prevalence and transcriptional activity of the mucosal microbiota of ulcerative colitis patients. *Sci Rep* 8, 17278.
63. Mohammed, N., Subramanian, V. (2016): Clinical relevance of endoscopic assessment of inflammation in ulcerative colitis: Can endoscopic evaluation predict outcomes? *World J Gastroenterol* 22, 9324-9332.
64. Mosli, M. H., Zou, G., Garg, S. K., Feagan, S. G., MacDonald, J. K., Chande, N., Sandborn, W. J., Feagan, B. G. (2015): C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 110, 802-819; quiz 820.
65. Musci, J. O. D., Cornish, J. S., Däbritz, J. J. J. o. G. (2016): Utility of surrogate markers for the prediction of relapses in inflammatory bowel diseases. 51, 531-547.
66. Nakarai, A., Hiraoka, S., Takahashi, S., Inaba, T., Higashi, R., Mizuno, M., Takashima, S., Inokuchi, T., Sugihara, Y., Takahara, M., Harada, K., Kato, J., Okada, H. (2018): Simultaneous Measurements of Faecal Calprotectin and the Faecal Immunochemical Test in Quiescent Ulcerative Colitis Patients Can Stratify Risk of Relapse. *J Crohns Colitis* 12, 71-76.
67. Nakarai, A., Kato, J., Hiraoka, S., Inokuchi, T., Takei, D., Moritou, Y., Akita, M., Takahashi, S., Hori, K., Harada, K., Okada, H., Yamamoto, K. (2014): Prognosis of ulcerative colitis differs between patients with complete and partial mucosal healing, which can be predicted from the platelet count. *World J Gastroenterol* 20, 18367-18374.
68. Nass, B. Y. S., Dibbets, P., Markus, C. R. (2021): Impact of the COVID-19 pandemic on inflammatory bowel disease: The role of emotional stress and social isolation. *Stress Health*
69. Neuendorf, R., Harding, A., Stello, N., Hanes, D., Wahbeh, H. (2016): Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. *J Psychosom Res* 87, 70-80.
70. Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G. (2018): Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 390, 2769-2778.

71. Ordas, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C., Sandborn, W. J. (2012): Ulcerative colitis. *Lancet* 380, 1606-1619.
72. Pascal, V., Pozuelo, M., Borrueal, N., Casellas, F., Campos, D., Santiago, A., Martinez, X., Varela, E., Sarrabayrouse, G., Machiels, K., Vermeire, S., Sokol, H., Guarner, F., Manichanh, C. (2017): A microbial signature for Crohn's disease. *Gut* 66, 813-822.
73. Patel, A., Panchal, H., Dubinsky, M. C. (2017): Fecal Calprotectin Levels Predict Histological Healing in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 23, 1600-1604.
74. Pathirana, W. G. W., Chubb, S. P., Gillett, M. J., Vasikaran, S. D. (2018): Faecal Calprotectin. *Clin Biochem Rev* 39, 77-90.
75. Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Nikolopoulos, G. K., Lytras, T., Bonovas, S. (2019): Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology* 157, 647-659.e644.
76. Prosberg, M., Bendtsen, F., Vind, I., Petersen, A. M., Gluud, L. L. (2016): The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 51, 1407-1415.
77. Rachmilewitz, D. (1989): Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 298, 82-86.
78. Rajilic-Stojanovic, M., Shanahan, F., Guarner, F., de Vos, W. M. (2013): Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis* 19, 481-488.
79. Regueiro, M., Greer, J. B., Szigethy, E. (2017): Etiology and Treatment of Pain and Psychosocial Issues in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 152, 430-439.e434.
80. Regueiro, M., Rodemann, J., Kip, K. E., Saul, M., Swoger, J., Baidoo, L., Schwartz, M., Barrie, A., Binion, D. (2011): Physician assessment of ulcerative colitis activity correlates poorly with endoscopic disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 17, 1008-1014.
81. Riley, S. A., Mani, V., Goodman, M. J., Dutt, S., Herd, M. E. (1991): Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 32, 174-178.
82. Rosenberg, L., Nanda, K. S., Zenlea, T., Gifford, A., Lawlor, G. O., Falchuk, K. R., Wolf, J. L., Cheifetz, A. S., Goldsmith, J. D., Moss, A. C. (2013): Histologic markers of inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11, 991-996.

83. Saitoh, O., Sugi, K., Matsuse, R., Uchida, K., Matsumoto, H., Nakagawa, K., Takada, K., Yoshizumi, M., Hirata, I., Katsu, K. (1995): The forms and the levels of fecal PMN-elastase in patients with colorectal diseases. *Am J Gastroenterol* 90, 388-393.
84. Sartor, R. B., Wu, G. D. (2017): Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* 152, 327-339.e324.
85. Schafer, J. L. (1997): Analysis of incomplete multivariate data. New York: Chapman and Hall/CRC.
86. Sexton, K. A., Walker, J. R., Graff, L. A., Bernstein, M. T., Beatie, B., Miller, N., Sargent, M., Targownik, L. E. (2017): Evidence of Bidirectional Associations Between Perceived Stress and Symptom Activity: A Prospective Longitudinal Investigation in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 23, 473-483.
87. Siddiqui, I., Majid, H., Abid, S. (2017): Update on clinical and research application of fecal biomarkers for gastrointestinal diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 8, 39-46.
88. Skonieczna-Zydecka, K., Marlicz, W., Misera, A., Koulaouzidis, A., Loniewski, I. (2018): Microbiome-The Missing Link in the Gut-Brain Axis: Focus on Its Role in Gastrointestinal and Mental Health. *J Clin Med* 7
89. Theede, K., Holck, S., Ibsen, P., Kallemose, T., Nordgaard-Lassen, I., Nielsen, A. M. (2016): Fecal Calprotectin Predicts Relapse and Histological Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 22, 1042-1048.
90. Tibble, J. A., Sigthorsson, G., Bridger, S., Fagerhol, M. K., Bjarnason, I. (2000): Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 119, 15-22.
91. Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L., Colombel, J. F. (2017): Ulcerative colitis. *Lancet* 389, 1756-1770.
92. Varela, E., Manichanh, C., Gallart, M., Torrejon, A., Borrueal, N., Casellas, F., Guarner, F., Antolin, M. (2013): Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 38, 151-161.
93. Wang, W., Chen, L., Zhou, R., Wang, X., Song, L., Huang, S., Wang, G., Xia, B. (2014): Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 52, 398-406.
94. Wills, E. S., Jonkers, D. M., Savelkoul, P. H., Masclee, A. A., Pierik, M. J., Penders, J. (2014): Fecal microbial composition of ulcerative colitis and Crohn's disease patients in remission and subsequent exacerbation. *PLoS One* 9, e90981.

95. Yamamoto, T., Shimoyama, T., Matsumoto, K. (2015): Consecutive monitoring of faecal calprotectin during mesalazine suppository therapy for active rectal inflammation in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 42, 549-558.
96. Yamamoto, T., Shiraki, M., Bamba, T., Umegae, S., Matsumoto, K. (2014): Fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis during maintenance therapy. *Int J Colorectal Dis* 29, 485-491.
97. Yoon, J. Y., Park, S. J., Hong, S. P., Kim, T. I., Kim, W. H., Cheon, J. H. (2014): Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 59, 829-837.
98. Zhang, C. K., Hewett, J., Hemming, J., Grant, T., Zhao, H., Abraham, C., Oikonomou, I., Kanakia, M., Cho, J. H., Proctor, D. D. (2013): The influence of depression on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 19, 1732-1739.
99. Zhang, S. L., Wang, S. N., Miao, C. Y. (2017): Influence of Microbiota on Intestinal Immune System in Ulcerative Colitis and Its Intervention. *Front Immunol* 8, 1674.
100. Zigmond, A. S., Snaith, R. P. (1983): The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67, 361-370.

## 7 TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 1</b> Klinischer Aktivitätsindex (CAI) modifiziert nach Rachmilewitz (1989) .....	32
<b>Tabelle 2</b> Soziodemographische Daten.....	42
<b>Tabelle 3</b> Klinische Daten.....	43
<b>Tabelle 4</b> Mittelwerte und Mediane der Prädiktoren .....	44
<b>Tabelle 5</b> Korrelationen der einzelnen Variablen .....	46
<b>Tabelle 6</b> Ergebnisse logistische Regression der Blutparameter .....	48
<b>Tabelle 7</b> Ergebnisse logistische Regression der Stuhlparameter.....	49
<b>Tabelle 8</b> Ergebnisse logistische Regression der Endoskopie und Histologie .....	50
<b>Tabelle 9</b> Ergebnisse logistische Regression der psychometrischen Daten.....	51

## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abbildung 2-1</b> Abfolge der Datenerhebung .....	31
<b>Abbildung 2-2</b> Analysegruppen.....	33
<b>Abbildung 3-1</b> Studienablauf MBM_COL.....	41
<b>Abbildung 3-2</b> Alpha-Diversität .....	52
<b>Abbildung 3-3</b> MDS Grafik der Beta-Diversität .....	53
<b>Abbildung 3-4</b> Taxonomische Komposition.....	54
<b>Abbildung 3-5</b> Relative Häufigkeit der signifikant unterschiedlichen Bakterien .....	55

## 9 FRAGEBOGENVERZEICHNIS

### Angabe zur Stuhlprobe zur mikrobiellen Untersuchung

1) Haben Sie in den letzten 2 Monaten Antibiotika eingenommen?

Ja, die letzte Einnahme erfolgte am \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ .

Nein.

2) Zeitpunkt der Stuhlentnahme:

Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Uhrzeit: \_\_\_\_ : \_\_\_\_ Uhr

3) Probleme bei der Stuhlsammlung?

Ja.

Nein.

Sammlung aus der Toilettenschüssel

Sonstiges: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4) Lagerung des gefüllten Röhrchens bis zum Transport ins Studienzentrum:

Im Kühlschrank (NICHT im Gefrierschrank)

Falls dies nicht möglich sein sollte:

Bei Raumtemperatur (z.B. Zwischenlagerung bei der Arbeit) und im Kühlschrank.

Dauer der Lagerung bei Raumtemperatur: \_\_\_\_ : \_\_\_\_

5) Beginn des Transports zum Studienzentrum

Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Uhrzeit: \_\_\_\_ : \_\_\_\_ Uhr

6) Studienzentrum eingefroren:

Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Uhrzeit: \_\_\_\_ : \_\_\_\_ Uhr



**Endoskopie: Endoskopie Index (EI)**

Visite/ Datum der Endoskopie: \_\_\_\_\_

Abführende Maßnahme zur Vorbereitung:

--

Medikamentöse Behandlung während der Endoskopie:

Handelsname	Dosierung	Darreichungs- form	Indikation	Beginn	Ende

**EI**  
**(Endoskopie- Index)**

Lichtstreuung durch Granulation	Nein	0	
	Ja	2	
Gefäßzeichnung	Normal	0	
	Verwaschen/Gestört	1	
	Aufgehoben	2	
Verletzbarkeit der Mukosa	Nein	0	
	Leicht erhöht (Kontaktblutung)	2	
	Stark erhöht (spontane Blutung)	3	
Schädigung der Mukosa (Mucus, Fibrin, Exsudate, Erosionen, Ulcus)	Nein	0	
	Leicht	2	
	Deutlich	3	
Score	insgesamt:		

**Riley Score (ZPEM)**

Histologie-Score modifiziert nach Riley et al. (1991)

Akute entzündliche Zellinfiltrate (neutrophile Granulozyten in der Lamina propria)	0	keine	
	1	leicht	
	2	mäßig	
	3	stark	
Kryptenabszesse	0	keine	
	1	leicht	
	2	mäßig	
	3	stark	
Mucin-Reduktion	0	keine	
	1	leicht	
	2	mäßig	
	3	stark	
Schädigung des Oberflächenepithels	0	keine	
	1	leicht	
	2	mäßig	
	3	stark	
Chronisch entzündliche Zellinfiltrate (Rundzellen in der Lamina propria)	0	keine	
	1	leicht	
	2	mäßig	
	3	stark	
Unregelmäßigkeiten in der Kryptenarchitektur	0	keine	
	1	leicht	
	2	mäßig	
	3	stark	
<b>Summe</b>			

**Prämessung**

Randomisiert kontrollierte Studie zum Einfluss von Stressreduktion und  
Lebensstilmodifikation auf die Krankheitsaktivität bei Colitis Ulcerosa  
(MBM\_Col)

**Prä-Messung**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

mit diesem Fragebogen möchten wir Ihren gesundheitlichen Zustand erfassen. Bitte beantworten Sie **alle Fragen vollständig und ehrlich**. Bitte denken Sie auch nicht zu sehr über die einzelnen Fragen nach, sondern antworten Sie spontan.

Selbstverständlich werden alle Ihre Angaben streng vertraulich behandelt. Sie unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet.

Vielen Dank!

**SOZIODEMOGRAPHISCHE DATEN**

Bitte geben Sie einige Daten zu Ihrer Person an:

**Alter:** ..... (Jahre)

**Körpergröße:** ..... (m)

**Gewicht:** ..... (kg)

**Geschlecht:** .....

**Wie ist Ihr Familienstand?**

<sub>0</sub> ledig / allein lebend

<sub>1</sub> Ehepartner / Partner

<sub>2</sub> geschieden / getrennt lebend

<sub>3</sub> verwitwet

**Welche Schulbildung haben Sie?**

<sub>0</sub> ohne Abschluss

<sub>1</sub> Hauptschule / Volksschule

<sub>2</sub> Realschule / Mittlere Reife

<sub>3</sub> Abitur / Fachabitur (ohne anschließendes Studium)

<sub>4</sub> Abitur / Fachabitur mit nicht abgeschlossenem Studium

<sub>5</sub> Hochschul- / Fachhochschulabschluss

**Sind Sie berufstätig?**

<sub>0</sub> in Vollzeit

<sub>1</sub> in Teilzeit

<sub>2</sub> gelegentlich / unregelmäßig

<sub>3</sub> ja, derzeit aber krankgeschrieben

<sub>4</sub> arbeitslos

<sub>5</sub> berentet, altersbedingt

<sub>6</sub> berentet, vorzeitig aus gesundheitlichen Gründen

<sub>7</sub> Hausfrau / Hausmann

<sub>8</sub> in Ausbildung

Wenn Sie berentet, krankgeschrieben oder arbeitslos sind, seit wann?

.....

Welchen Beruf üben / übten Sie aus (genaue Angaben)?

.....

**Haben Sie zur Zeit einen Antrag auf Rente (EU, BU) / Erwerbsminderung / Schwerbehinderung gestellt, der noch nicht entschieden ist, oder beabsichtigen Sie eine Antragstellung?**

<sub>0</sub> nein

<sub>1</sub> ja (wenn ja, wegen: .....) )

**Klinischer Aktivitätsindex (CAI) - Interview**

Anzahl der Stühle pro Woche (Durchschnitt letzte 7 Tage)	<18	[ 0 ]
	19-35	[ 1 ]
	36-60	[ 2 ]
	> 60	[ 3 ]
Blutbeimengung im Stuhl (Durchschnitt letzte 7 Tage)	keine	[ 0 ]
	wenig	[ 2 ]
	viel	[ 4 ]
Selbstbeurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes (Colitisbedingt)	gut	[ 0 ]
	durchschnittlich	[ 1 ]
	schlecht	[ 2 ]
	sehr schlecht	[ 3 ]
Krampfartige Bauchschmerzen	keine	[ 0 ]
	leicht	[ 1 ]
	mäßig stark	[ 2 ]
	stark	[ 3 ]
Temperatur (Colitisbedingt)	37-38°C	[ 0 ]
	>38°C	[ 3 ]
Extraintestinale Manifestation (Colitisbedingt)	Iritis	[ 3 ]
	Erythema nodosum	[ 3 ]
	Arthritis	[ 3 ]
Laborwerte (Colitisbedingt)	BSG > 50 mm (erste Stunde)	[ 1 ]
	BSG > 100 mm (erste Stunde)	[ 2 ]
	Hb < 100g/L	[ 4 ]
Gesamtscore (CAI > 4 = akuter Schub)		

### Lebensqualität (IDBQ)

Dieser Fragebogen wurde erstellt, um herauszufinden, wie Sie sich in den vergangenen zwei Wochen gefühlt haben. Sie werden über Beschwerden im Zusammenhang mit Ihrer Darmerkrankung befragt, wie Sie sich ganz allgemein gefühlt haben und wie Ihre Stimmung war.

Der Fragebogen enthält 32 Fragen. Jede Frage hat mit (1) bis (7) nummerierte abgestufte Antwortmöglichkeiten. Bitte lesen Sie jede Frage aufmerksam und kreuzen Sie die Antwort an, die am besten beschreibt, wie Sie sich während der letzten zwei Wochen gefühlt haben.

**1. Wie häufig hatten Sie während der letzten zwei Wochen Stuhlgang? Geben Sie bitte an, wie häufig Sie während der letzten zwei Wochen Stuhlgang hatten, indem Sie eine der folgenden Aussagen auswählen:**

[ 1 ]	Stuhlgang so häufig wie noch nie
[ 2 ]	extrem häufig
[ 3 ]	sehr häufig
[ 4 ]	mäßige Zunahme der Häufigkeit
[ 5 ]	gewisse Zunahme der Häufigkeit
[ 6 ]	geringe Zunahme der Häufigkeit
[ 7 ]	keine Zunahme der Häufigkeit

**2. Wie oft haben Sie während der letzten zwei Wochen unter dem Gefühl, erschöpft oder müde zu sein gelitten? Bitte geben Sie an, wie oft das Gefühl von Erschöpfung oder Müdigkeit ein Problem für Sie während der letzten zwei Wochen darstellte, indem Sie eine der folgenden Aussagen auswählen:**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**3. Wie oft fühlten Sie sich während der letzten zwei Wochen frustriert, ungeduldig oder ruhelos?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**4. Wie oft waren Sie während der letzten zwei Wochen wegen Ihrer Darmerkrankung unfähig, zur Schule zu gehen oder Ihre tägliche Arbeit zu verrichten?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**5. Wie oft war Ihr Stuhlgang während der letzten zwei Wochen sehr weich oder dünnflüssig?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**6. Wieviel Energie haben Sie während der letzten zwei Wochen gehabt?**

[ 1 ]	überhaupt keine Energie
[ 2 ]	sehr wenig Energie
[ 3 ]	wenig Energie

[ 4 ]	etwas Energie
[ 5 ]	mäßig viel Energie
[ 6 ]	eine Menge Energie
[ 7 ]	voller Energie

**7. Wie oft haben Sie sich während der letzten zwei Wochen Sorgen darüber gemacht, dass Sie wegen Ihrer Darmerkrankung operiert werden müssen?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**8. Wie häufig mussten Sie während der letzten zwei Wochen einen sozialen Kontakt wegen Ihrer Darmerkrankung verschieben oder absagen?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**9. Wie oft wurden Sie während der letzten zwei Wochen durch Bauchkrämpfe beeinträchtigt?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**10. Wie oft haben Sie sich während der letzten zwei Wochen allgemein unwohl gefühlt?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**11. Wie oft waren Sie während der letzten zwei Wochen beunruhigt, weil Sie Angst hatten, keine Toilette finden zu können?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**12. Wieviel Schwierigkeiten hatten Sie aufgrund Ihrer Darmerkrankung, Freizeitbetätigungen oder sportliche Aktivitäten durchzuführen, die Sie während der letzten zwei Wochen gerne unternommen hätten?**

[ 1 ]	sehr große Schwierigkeiten; Aktivitäten unmöglich
[ 2 ]	große Schwierigkeiten
[ 3 ]	ziemliche Schwierigkeiten
[ 4 ]	etwas Schwierigkeiten
[ 5 ]	geringe Schwierigkeiten
[ 6 ]	kaum Schwierigkeiten
[ 7 ]	keine Schwierigkeiten; die Darmerkrankung hat die Freizeit- oder Sportaktivität nicht eingeschränkt

**13. Wie oft wurden Sie während der letzten zwei Wochen von Bauchschmerzen beeinträchtigt?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**14. Wie oft hatten Sie während der letzten zwei Wochen Probleme, erholsam zu schlafen, oder waren gestört durch nächtliches Aufwachen?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**15. Wie oft haben Sie sich während der letzten zwei Wochen niedergeschlagen oder entmutigt gefühlt?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**16. Wie oft mussten Sie während der letzten zwei Wochen die Teilnahme an Veranstaltungen vermeiden, bei denen keine Toilette in der Nähe war?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**17. Insgesamt gesehen, wieviel Probleme hatten Sie während der letzten zwei Wochen mit dem Abgehenlassen von Winden (Blähungen)?**

[ 1 ]	ein sehr großes Problem
[ 2 ]	ein großes Problem
[ 3 ]	ein deutliches Problem
[ 4 ]	ein mäßiges Problem
[ 5 ]	ein geringes Problem
[ 6 ]	kaum ein Problem
[ 7 ]	kein Problem

**18. Insgesamt gesehen, wieviel Probleme hatten Sie während der letzten zwei Wochen, Ihr gewünschtes Gewicht zu halten oder zu erreichen?**

[ 1 ]	ein sehr großes Problem
[ 2 ]	ein großes Problem
[ 3 ]	ein deutliches Problem
[ 4 ]	ein mäßiges Problem
[ 5 ]	ein geringes Problem
[ 6 ]	kaum ein Problem
[ 7 ]	kein Problem

**19.** Viele Patienten mit Darmerkrankungen haben oft Sorgen und Ängste, die im Zusammenhang mit ihrer Krankheit stehen. Dazu zählt die Sorge, Krebs zu bekommen, die Befürchtung, dass es ihnen nie wieder besser gehen werde und die Sorge, dass sie einen Rückfall erleiden werden. Allgemein gesehen, wie oft waren Sie während der letzten zwei Wochen besorgt oder ängstlich?

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**20.** Wie oft wurden Sie während der letzten zwei Wochen durch das Gefühl beeinträchtigt, dass Ihr Bauch aufgebläht ist?

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**21.** Wie oft haben Sie sich während der letzten zwei Wochen gelassen und entspannt gefühlt?

[ 7 ]	[ 6 ]	[ 5 ]	[ 4 ]	[ 3 ]	[ 2 ]	[ 1 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**22.** Wie oft hatten Sie während der letzten zwei Wochen ein Problem mit Blutungen aus dem Enddarm beim Stuhlgang?

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**23.** Wie oft fühlten Sie sich während der letzten zwei Wochen infolge Ihrer Darmerkrankung in Verlegenheit?

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**24.** Wie häufig waren sie während der letzten zwei Wochen dadurch beeinträchtigt, dass Sie trotz leerem Darm das Gefühl hatten, zur Toilette gehen zu müssen?

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**25.** Wie oft fühlten Sie sich während der letzten zwei Wochen den Tränen nah oder aus dem Gleichgewicht gebracht? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**26.** Wie oft waren Sie während der letzten zwei Wochen durch die versehentliche Beschmutzung Ihrer Unterwäsche beeinträchtigt?

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie



**27. Wie häufig waren Sie während der letzten zwei Wochen aufgrund Ihrer Darmprobleme verärgert?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**28. Inwieweit hat Ihre Darmerkrankung während der letzten zwei Wochen Ihre sexuelle Aktivität eingeschränkt?**

[ 1 ]	kein Sex infolge der Darmerkrankung
[ 2 ]	wesentliche Einschränkung infolge der Darmerkrankung
[ 3 ]	mäßige Einschränkung infolge der Darmerkrankung
[ 4 ]	etwas Einschränkung infolge der Darmerkrankung
[ 5 ]	wenig Einschränkung infolge der Darmerkrankung
[ 6 ]	fast keine Einschränkung infolge der Darmerkrankung
[ 7 ]	keine Einschränkung infolge der Darmerkrankung

**29. Wie oft wurden Sie während der letzten zwei Wochen durch Übelkeit oder Brechreiz beeinträchtigt?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**30. Wie oft fühlten Sie sich während der letzten zwei Wochen reizbar?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**31. Wie oft fühlten Sie während der letzten zwei Wochen einen Mangel an Verständnis von anderen?**

[ 1 ]	[ 2 ]	[ 3 ]	[ 4 ]	[ 5 ]	[ 6 ]	[ 7 ]
immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	fast nie	nie

**32. Wie zufrieden, glücklich oder froh waren Sie mit Ihrem persönlichen Leben während der letzten zwei Wochen?**

[ 1 ]	sehr unzufrieden, meistens unglücklich
[ 2 ]	im allgemeinen unzufrieden, unglücklich
[ 3 ]	etwas unzufrieden, unglücklich
[ 4 ]	im allgemeinen zufrieden, froh
[ 5 ]	meistens zufrieden, glücklich
[ 6 ]	meistens sehr zufrieden, glücklich
[ 7 ]	äußerst zufrieden, hätte nicht glücklicher oder froher sein können

**LEBENSQUALITÄT**

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte kreuzen Sie für jede der folgenden Fragen die Antwortmöglichkeit an, die am besten auf Sie zutrifft.

	ausge- zeichnet	sehr gut	gut	weniger gut	schlecht
Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

- |   |
|---|
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> derzeit viel besser als vor einem Jahr      |
| <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> derzeit etwas besser als vor einem Jahr     |
| <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> etwa so wie vor einem Jahr                  |
| <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr |
| <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> derzeit viel schlechter als vor einem Jahr  |

Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei nachfolgenden Tätigkeiten eingeschränkt?

	ja, stark eingeschränkt	ja, etwas eingeschränkt	nein, über- haupt nicht eingeschränkt
bei anstrengenden Tätigkeiten (wie z.B. schwere Gegenstände heben, schnell laufen, anstrengender Sport, ...)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
bei mittelschweren Tätigkeiten (wie z.B. einen Tisch verschieben, Staub saugen, kegeln, Golf spielen,...)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
einen Treppenabsatz steigen	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
sich beugen, knien, bücken	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
mehr als einen Kilometer zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
eine Straßenkreuzung weit zu Fuß zu gehen	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
sich baden oder anziehen	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>

Wie oft hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	ja	nein
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>

Wie oft hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	ja	nein
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>

	überhaupt nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr	
Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	
	keine Beschwerden	sehr leicht	leicht	mäßig	stark	sehr stark
Wie stark waren Ihre Beschwerden in den vergangenen 4 Wochen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
	gar nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr	
Inwieweit haben die Beschwerden Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	

Bezogen auf die letzten 4 Wochen, wie fühlten Sie sich? Wie oft waren Sie...

	immer	meistens	oft	manchmal	selten	nie
voller Leben?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
sehr nervös?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
so niedergeschlagen, dass nichts Sie aufheitern konnte?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
voller Energie?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
entmutigt und traurig?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
erschöpft?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
glücklich?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
müde?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>

	immer	meistens	manchmal	selten	nie
Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft gar nicht zu
Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
Ich bin genauso gesund wie andere Menschen, die ich kenne	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
Ich erwarte, dass mein Gesundheitszustand sich verschlechtert	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
Mein Gesundheitszustand ist ausgezeichnet	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

SF-36

**WOHLBEFINDEN**

Bitte beurteilen Sie Ihr allgemeines Wohlbefinden. Beantworten Sie dazu bitte jede Frage und zwar so, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrif bzw. zutrifft.

<p><b>Ich fühle mich angespannt oder überreizt.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> meistens  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> oft  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> von Zeit zu Zeit / gelegentlich  <input type="checkbox"/><sub>0</sub> überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> fast immer  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> sehr oft  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> manchmal  <input type="checkbox"/><sub>0</sub> überhaupt nicht</p>
<p><b>Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> ja, tatsächlich sehr  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> ziemlich  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> nicht sehr  <input type="checkbox"/><sub>0</sub> überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich fühle mich glücklich.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> überhaupt nicht  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> selten  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> manchmal  <input type="checkbox"/><sub>0</sub> meistens</p>
<p><b>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> ja, sehr stark  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> ja, aber nicht allzu stark  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> etwas, aber es macht mir keine Sorgen  <input type="checkbox"/><sub>0</sub> überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>0</sub> ja, so viel wie immer  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> nicht mehr ganz so viel  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> inzwischen viel weniger  <input type="checkbox"/><sub>3</sub> überhaupt nicht</p>
<p><b>Ich habe ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>0</sub> überhaupt nicht  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> gelegentlich  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> ziemlich oft  <input type="checkbox"/><sub>3</sub> sehr oft</p>	<p><b>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> ja, stimmt  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum  <input type="checkbox"/><sub>0</sub> ich kümmere mich so viel darum wie immer</p>
<p><b>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> einen Großteil der Zeit  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> verhältnismäßig oft  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft  <input type="checkbox"/><sub>0</sub> nur gelegentlich / nie</p>	<p><b>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>0</sub> ganz genau so  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> nicht ganz so sehr  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> nur noch ein wenig  <input type="checkbox"/><sub>3</sub> kaum oder gar nicht</p>
<p><b>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> ja, tatsächlich oft  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> ziemlich oft  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> nicht sehr oft  <input type="checkbox"/><sub>0</sub> überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich blicke mit Freude in die Zukunft.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>0</sub> ja, sehr  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> eher weniger als früher  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> viel weniger als früher  <input type="checkbox"/><sub>3</sub> kaum bis gar nicht</p>
<p><b>Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>0</sub> ja, natürlich  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> gewöhnlich schon  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> nicht oft  <input type="checkbox"/><sub>3</sub> überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen.</b></p> <p><input type="checkbox"/><sub>0</sub> oft  <input type="checkbox"/><sub>1</sub> manchmal  <input type="checkbox"/><sub>2</sub> eher selten  <input type="checkbox"/><sub>3</sub> sehr selten</p>

HADS © Herrmann et al., 1995

**STRESSEMPFINDEN**

<b>Fragen zum Thema STRESS (PSS-10)</b>					
Die folgenden Fragen beschäftigen sich damit, wie häufig Sie sich während des letzten Monats durch Stress belastet fühlten. (Bitte kreuzen Sie <b>pro</b> Aussage <b>eine</b> Antwort an)	<b>nie</b> 1	<b>selten</b> 2	<b>manchmal</b> 3	<b>häufig</b> 4	<b>sehr oft</b> 5
1 Wie oft hatten Sie sich im letzten Monat darüber aufgeregt, dass etwas völlig Unerwartetes eingetreten ist?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, wichtige Dinge in Ihrem Leben nicht beeinflussen zu können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Wie oft hatten Sie sich im letzten Monat nervös und „gestresst“ gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Wie oft hatten Sie sich im letzten Monat sicher im Umgang mit persönlichen Aufgaben und Problemen gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass sich die Dinge nach Ihren Vorstellungen entwickeln?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, mit all den anstehenden Aufgaben und Problemen nicht richtig umgehen zu können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, mit Ärger in Ihrem Leben klar zu kommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, alles im Griff zu haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Wie oft hatten Sie sich im letzten Monat darüber geärgert, wichtige Dinge nicht beeinflussen zu können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass sich die Probleme so aufgestaut haben, dass Sie diese nicht mehr bewältigen können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sie sind jetzt am Ende des Fragebogens angelangt. Bitte prüfen Sie Ihre Angaben noch einmal auf Vollständigkeit! **Herzlichen Dank** für die Beantwortung der Fragen.

## 10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-ASA	5-aminosalicylic acid = 5-Aminosalicylsäure
AAT	Alpha 1-Antitrypsin
AUC	Area under the curve = Fläche unter der Kurve
B. dorei	Bacteroides dorei
B. adolescentis	Bifidobacterium adolescentis
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAI	Clinical Activity Index = klinischer Aktivitätsindex
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
DCCV	Deutsche Morbus Crohn/Colitis Ulcerosa Vereinigung
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonucleic acid = Desoxyribonukleinsäure
ED	Erstdiagnose
EI	Endoskopie Index
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FC	Fäkales Calprotectin
FL	Fäkales Lactoferrin
g	Gramm
GBA	Gut-brain axis, Darm-Hirn Achse
GCP	Good clinical practice = gute klinische Praxis
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HBD2	Humanes Betadefensin 2
HRQOL	Health-related quality of life = krankheitsspezifische Lebensqualität
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
KEM	Evangelische Kliniken Essen-Mitte

---

kg	Kilogramm
L	Liter
Max	Maximum
MBM	Mind-Body-Medizin
MCS	Magnifying colonoscopy = Vergrößerungskoloskopie
MD	Median
MDS	Multidimensionale Skalierung
mg	Milligramm
Min	Minimum
mm	Millimeter
MW	Mittelwert
µg	Mikrogramm
n	Anzahl
n. a.	Not available = nicht verfügbar
ng	Nanogramm
nl	Nanoliter
Nr.	Nummer
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs = Nichtsteroidale Antiphlogistika
OTU	operational taxonomic units = taxonomische Einheiten
pANCA	Perinuclear antineutrophil cytoplasmatic antibodies = perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
PMN-Elastase	Polymorphonukleäre Elastase
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PSS-10	Perceived Stress Scale (10 Item Variante)
(r)RNA	(ribosomal) Ribonucleic acid = (ribosomale) Ribonukleinsäure
SCFA	Short chain fatty acids = kurzkettige Fettsäuren
SD	Standard deviation = Standardabweichung
SF-36	Short Form 36 Health Survey Questionnaire
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZPEM	Zentrum für Pathologie Essen-Mitte

---

## 11 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben.

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jost Langhorst für die Möglichkeit der Promotion, dem Bereitstellen der Thematik und der konstruktiven Kritik an meiner Dissertation danken. Trotz der geographischen Distanz zwischen Essen und Bamberg ermöglichte er die Fertigstellung dieser Dissertation.

Ich danke meiner Betreuerin Frau Dr. rer. nat. Anna Katharina Koch für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und der kritischen Auseinandersetzung mit meinem Manuskript. Sie stand mir jederzeit für sämtliche Fragen zur Verfügung und hat maßgeblich zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen.

Frau Dr. med. Margarita Schöls, Frau Annette Tengemann, Frau Denise Eisenbarth-Wiener und dem restlichen Team der Klinik für Naturheilkunde und Integrative Medizin der Evangelischen Kliniken Essen-Mitte möchte ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Ursprungsstudie MBM\_COL danken. Ebenso gilt mein Dank meinen Mitdoktorandinnen Ronja Eilert und Zehra Cinar für die gegenseitige Unterstützung bei der Dateneingabe und den Visiten.

Ich bedanke mich bei Herrn Mohamed Ahmed und Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dirk Haller vom Wissenschaftszentrum Weihenstephan der Technischen Universität München für die Analyse des Mikrobioms und die Einführung in diese Thematik.

Frau Tabea Faßnacht und Frau Lysanne Maul danke ich für das konstruktive Korrekturlesen meines Manuskripts. Zudem bedanke ich mich bei meinen Freunden für die zahlreichen Aufmunterungen und den regen Ideenaustausch zur Bewältigung der Doppelbelastung von Studium/Beruf und Promotion. Meinen Eltern und meinem Ehemann Sebastian Maul möchte ich für den moralischen Beistand danken. Ohne den fortwährenden Zuspruch und ihre Unterstützung wäre weder mein Studium noch diese Dissertation möglich gewesen.



## **12 LEBENSLAUF**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.