

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin der
I. Medizinischen Klinik

Prof. Dr. med. A.W. Lohse

Calprotectin als Surrogatmarker der entzündlichen Aktivität chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Ann Kristin Klüver
aus Hamburg

Hamburg 2018

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.03.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Andrea Pace

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Andreas de Weerth

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	5
1.1.1 Klassifikationssysteme	6
1.1.2 Epidemiologie.....	8
1.1.3 Pathogenese	9
1.1.4 Klinik und Komplikationen	11
1.1.5 Diagnostik.....	14
1.2 Fäkaler Entzündungsmarker Calprotectin	20
1.3 Zielsetzung	21
2 Material und Methoden	23
2.1 Patienten.....	23
2.2 Eingesetzte Diagnostik	23
2.3 Auswertung der Diagnostik.....	23
2.4 Statistik.....	30
3 Ergebnisse.....	31
3.1 Geschlechterverteilung und Differenzierung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	31
3.2 Datenkollektiv.....	32
3.3 Korrelationsberechnungen.....	35
3.3.1 Korrelation zwischen Calprotectin und CRP.....	35
3.3.2 Korrelation zwischen Calprotectin und Leukozyten	36
3.4 Korrelationen mit den Befunden der Koloskopien	37
3.4.1 Zusammenhang zwischen Calprotectin und dem makroskopisch ermittelten Entzündungsgrad	37
3.4.2 Zusammenhang zwischen Calprotectin und dem histologisch ermittelten Entzündungsgrad	38
3.4.3 Zusammenhang zwischen Leukozyten und dem makroskopisch ermittelten Entzündungsgrad	39
3.4.4 Zusammenhang zwischen Leukozyten und dem histologisch ermittelten Entzündungsgrad	40
3.4.5 Zusammenhang zwischen CRP und dem makroskopisch ermittelten Entzündungs- grad	41
3.4.6 Zusammenhang zwischen CRP und dem histologisch ermittelten Entzündungsgrad.....	42
4 Diskussion.....	43

5 Zusammenfassung	51
6 Summary	52
7 Abkürzungsverzeichnis	53
8 Literaturverzeichnis	54
9 Danksagung	67
10 Lebenslauf	68
11 Eidesstattliche Erklärung	69

1 Einleitung

1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind rezidivierend verlaufende Entzündungen des Gastrointestinaltrakts. Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind die wichtigsten Vertreter der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Sie sind charakterisiert durch eine chronische Inflammation der intestinalen Mukosa, die in unterschiedlicher Ausprägung jeden Abschnitt des Gastrointestinaltrakts betreffen kann.

Die Klinik von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa kann sich sehr ähneln, was eine Differenzierung zwischen den Entitäten oft erschwert. Die Leitsymptome sind Diarrhoe, abdominelle Schmerzen und, bei Colitis ulcerosa häufiger als beim Morbus Crohn, perianaler Blutabgang.

Die Colitis ulcerosa betrifft die oberflächlichen Schleimhautschichten des Kolons und Rektums, wobei sie sich kontinuierlich von rektal nach proximal ausbreitet. Sie wird endoskopisch kategorisiert in Proktitis, Proktosigmoiditis, Linksseitenkolitis und Pankolitis (Langan et al., 2007). Die häufigste Lokalisation stellt der isolierte Rektumsigmoidbefall dar (50%). Ist das Ileum mitbetroffen, spricht man von einer „Backwash ileitis“ (10-20%) (Heuschen et al., 2001).

Der Morbus Crohn ist durch eine transmurale Entzündung, die diskontinuierlich den gesamten Magen-Darm-Trakt betreffen kann, gekennzeichnet. Komplizierend können Strikturen, Fibrosen und Stenosen auftreten. Die häufigste Lokalisation des Morbus Crohn ist das proximale Kolon und das terminale Ileum (20% isolierter Kolon-Befall, 30% isolierter Dünndarm-Befall, 50% Dün- und Dickdarmbefall) (Khanna et al., 2016). Extraintestinale Manifestationen können bei beiden Erkrankungen das klinische Bild erschweren.

Zur differenzierten Einteilung unterschiedlicher Phänotypen unter den Morbus Crohn Patienten wurde 2000 die Klassifikation von Vienna etabliert (Gasche et al., 2000), die 2008 von der Montreal-Klassifikation abgelöst wurde (Tab. 1) (Silverberg et al., 2005). Letztere inkludiert auch ein Klassifizierungssystem für die Colitis ulcerosa (Tab. 2) (Silverberg et al., 2005).

Die Diagnose wird basierend auf der Zusammenschau von klinischen, laborchemischen, endoskopischen, histologischen und radiologischen Untersuchungen gestellt.

1.1.1 Klassifikationssysteme

Tabelle 1: Klinische Subgruppen beim Morbus Crohn: die Vienna- und Montreal-Klassifikation (Silverberg et al., 2005)

	Vienna	Montreal
Alter bei Diagnose	A1 < 40 Jahre A2 > 40 Jahre	A1 ≤ 16 Jahre A2 zwischen 17 und 40 Jahre A3 > 40 Jahre
Lokalisation des MC	L1 Ileum L2 Kolon L3 Ileum und Kolon L4 oberer GI-Trakt	L1 Ileum L2 Kolon L3 Ileum und Kolon L4 isoliert oberer GI-Trakt*
Verlauf des MC	B1 keine Stenosen, keine Fisteln B2 Stenosen B3 Fisteln	B1 keine Stenosen, keine Fisteln B2 Stenosen B3 Fisteln p perianale Krankheit**

** L4 kann mit L1-L3 kombiniert werden, ** p wird zu B1-B3 hinzugefügt, wenn eine perianale Krankheit gleichzeitig auftritt*

Tabelle 2: Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa (Silverberg et al., 2005)

Ausdehnung der CU	
E1 ulcerative Proktitis	limitierter Befall des Rektums bis zum rektosigmoidalen Übergang
E2 distale CU (linksseitige CU)	Ausbreitung der Entzündung vom Rektum übergreifend auf das linke Kolon bis zur linken Kolonflexur
E3 Pankolitis	die Entzündung hat die linke Kolonflexur überschritten
Schweregrad der CU	
S0 klinische Remission	asymptomatisch
S1 milde CU	≥ 4x Stuhlgang/Tag (mit oder ohne Blut); keine weiteren systemischen Krankheitssymptome und normale Entzündungsparameter (BSG)
S2 mäßige CU	≥ 4x Stuhlgang/Tag mit minimalen Zeichen systemischer Beteiligung
S3 schwere CU	mindestens 6x blutiger Stuhlgang/Tag, HF >90/min, Temperatur >37,5°C, Hb <10,5g/100ml und BSG >30mm/h

1.1.2 Epidemiologie

1875 wurde die erste chronisch entzündliche Darmerkrankung Colitis ulcerosa von Sir Walter Wilks (Wilks S, 1875) und 1932 Morbus Crohn durch Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg und Gordon Oppenheimer benannt (Crohn BB Oppenheimer GD, 1932; Kaplan and Ng, 2016).

Die Inzidenz und Prävalenz der CED stiegen im 20. Jahrhundert in den westlichen Ländern kontinuierlich an. Initial war Colitis ulcerosa führend, im Verlauf stieg ebenso die Inzidenzrate von Morbus Crohn an (Guariso et al., 2014; Molodecky et al., 2012).

Zum Ende des 20. und zu Beginn des 21. Jahrhundert sind zunehmend steigende Inzidenzraten in neu industrialisierten Ländern Asiens, Afrikas und Südamerikas zu verzeichnen. Dadurch änderte sich das initial charakteristische Nord-Süd und West-Ost-Gefälle. Gleichzeitig beginnen zwar die Inzidenzraten in den westlichen Ländern zu stagnieren, teilweise sogar abzunehmen, die Prävalenz nimmt jedoch weiter zu. Es wird von einer Globalisierung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gesprochen (Ng et al., 2017).

Die Diagnosestellung in jungen Jahren bei einem Krankheitsverlauf mit niedriger Mortalitätsrate und langer Lebenserwartung führen neben anderen Faktoren auch bei stagnierender Inzidenz zur fortwährenden Zunahme der Prävalenz (Kaplan and Ng, 2017). Doch auch der Fortschritt in der medizinischen Technologie und dem Gesundheitssystem sowie ein erhöhtes Krankheitsbewusstsein und verbessertes Krankheitsregister nehmen hierauf Einfluss. Ein systematischer Review über den Zeitraum von 1990 bis 2016 bezüglich der aktuellen weltweiten Inzidenz und Prävalenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bestätigte diese Veränderungen (Karlinger et al., 2000; Ng et al., 2017).

Die höchsten Prävalenzen werden derzeit in Norwegen (CU 505/100.000 Einwohner), Deutschland (MC 322/100.000 Einwohner), Nordamerika (CU 286/100.000 Einwohner) und Kanada (MC 319/100.000 Einwohner) erfasst (Ng et al., 2017).

Neben geographischen Unterschieden in der Prävalenz sind auch signifikante Unterschiede in verschiedenen ethnischen Gruppen zu verzeichnen (Kurata et al., 1992). Besonders betroffen sind die Ashkenazy Juden (Yang et al., 1993).

Die geographischen und ethnischen Unterschiede sind bedeutsam, da sie für eine genetische Komponente sowie umweltbedingte Einflüsse, wie Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil, in der Pathogenese sprechen (Benchimol et al., 2015; Bernstein et al., 1999; Karlinger et al., 2000; Ng et al., 2017).

Die Prävalenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen in Deutschland wurde anhand einer Kohortenstudie für das Jahr 2010 mit 744/100.000 Einwohnern berechnet, davon waren 322/100.000 Morbus Crohn und 412/100.000 Colitis Ulcerosa Diagnosen (Hein et al., 2014). Der relative Anstieg der Prävalenz in Deutschland innerhalb der zurückliegenden zehn Jahre (2001 bis 2010) wurde mit 42% berechnet. Dabei war die Prävalenz von Morbus Crohn um 43% angestiegen und die von Colitis ulcerosa um 28% (Hein et al., 2014). Dieses Ergebnis könnte, auch wie die für Deutschland berechneten Inzidenzraten, auf eine Veränderung der Krankheitsverteilung mit Zunahme des Morbus Crohn in Deutschland hinweisen.

Die Inzidenzrate in Deutschland ist mit 6,6/100.000 Einwohnern für Morbus Crohn und 3,9/100.000 Einwohner für Colitis ulcerosa beziffert worden (Ott et al., 2008). Global betrachtet ist vielerorts weiterhin die Inzidenz von Colitis ulcerosa höher als die von Morbus Crohn (Burisch et al., 2013; Molodecky et al., 2012; Ng et al., 2017; Shivananda et al., 1996; Vind et al., 2006). Nur wenige Studien weisen ebenfalls ein häufigeres Auftreten von Morbus Crohn auf (Farrokhyar et al., 2001; Lucendo et al., 2014).

Die höchsten Inzidenzraten liegen im 3. Lebensjahrzehnt (Loftus et al., 2007; Ott et al., 2008). Einige Studien berichten auch von einem zweiten Altersgipfel (Molodecky et al., 2012). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied besteht nicht (Dignass et al., 2012; Molodecky et al., 2012).

1.1.3 Pathogenese

Die Ätiologie der Erkrankungen ist nicht vollständig geklärt. Eine multifaktorielle Genese wird postuliert, in der genetische Disposition, immunologische Dysregulation, Umwelteinflüsse und die mikrobielle Darmflora zusammenwirken.

Bezüglich der genetischen Prädisposition gibt es Unterschiede bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: In europäischen Zwillingsstudien konnte festgestellt werden, dass im Falle des Morbus Crohn bei monozygoten Zwillingen eine Konkordanz von 20 – 50% und bei dizygoten Zwillingen, die den gleichen Umweltbedingungen ausgesetzt waren, eine Konkordanz unter 10% besteht. Bei Colitis ulcerosa ist der genetische Einfluss weniger ausgeprägt. Die Konkordanz monozygoter Zwillinge liegt bei 16% und die dizygoter Zwillinge bei ca. 4%. (Halfvarson et al., 2003; M. Orholm, V. Binder, T. I. A. Søre, 2000; Thompson et al., 1996; Tysk et al., 1988). Eine positive Familienanamnese ist dementsprechend bei Morbus Crohn häufiger vorzufinden. Des weiteren weist diese

inkomplette genetische Manifestationswahrscheinlichkeit darauf hin, dass weitere Faktoren eine entscheidende Rolle in der Pathogenese spielen (Halme et al., 2006).

Der größte Risikofaktor für die Entstehung einer CED ist ein erkrankter Verwandter (Halme et al., 2006). Die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Nachkommen zweier betroffener Eltern liegt bei >30%, bei einem Geschwisterkind bei 5 % und bei Kindern eines betroffenen Elternteils bei 10% (Halme et al., 2006; Kaser et al., 2010). Eine familiäre Beteiligung liegt in ca. 5 – 10% vor, die restlichen Erkrankungen treten sporadisch auf (Halme et al., 2006).

Entsprechend der postulierten Hypothese kommt es durch ein Zusammenspiel aus genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen zu einer Überstimulation des Immunsystems mit darauf folgender Schädigung des Darmepithels und damit auch Veränderung des Mikrobioms. Dabei führen verschiedene Defekte bei der Bakterienerkennung, der Autophagie, der Monozytenfunktion und des endoplasmatischen Retikulum-Stresses zur Störung der antimikrobiellen Abwehr (Wehkamp et al., 2016, 2005a). Durch die so entstehende Störung der Schleimhautbarriere können vermehrt Bakterien in das Darmepithel einwandern und dort eine Entzündungsreaktion hervorrufen. Im Laufe der Krankheitsentstehung kommt es schließlich zu einer überschießenden Immunreaktion des angeborenen (Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen) sowie auch des adaptiven Immunsystems (T-Zellen) (Zundler and Neurath, 2015). Der genaue Auslöser der übermäßigen Immunreaktion ist noch nicht abschließend geklärt.

Ein primär mit der Pathogenese des Morbus Crohn assoziierte Gen ist das NOD2-Risikogen, von dem inzwischen 3 Varianten bekannt sind (Kaser et al., 2010). NOD2 kodiert für die Proteine Alpha Defensin 5 und 6, deren Aufgabe die Detektion und Bindung von Bakterienbestandteilen in den Zellen ist, im Sinne eines intrazellulären Sensors für Bakterien. Ist das NOD2-Gen mutiert, wird folglich weniger Defensin exprimiert (Wehkamp et al., 2005b). Ca. 30 - 40% der Morbus Crohn Patienten sind Träger eines NOD2 Polymorphismus auf mindestens einem Allel (Kaser et al., 2010). Neben dem NOD2-Gen sind inzwischen über 160 weitere Prädispositions-Loci identifiziert worden, die mit MC, CU oder beiden Erkrankungen assoziiert sind und eine tragende Rolle in der Interaktion zwischen dem gastrointestinalen Immunsystem und dem intestinalen Mikrobiom spielen (Cleynen et al., 2016; Jostins et al., 2012; Knoflach, 2014). Einige der mit Morbus Crohn assoziierten Gene spielen auch eine Rolle in der Entstehung anderer Autoimmunerkrankungen (Xavier and Podolsky, 2007).

In einer großen epidemiologischen Studie, durchgeführt von Rodriguez et. al., konnte festgestellt werden, dass das Risiko an einer CED zu erkranken, nach einer Gastroenteritis

im Vergleich zu der Kontrollkohorte deutlich erhöht ist. Unter den pathogenen Erregern der Gastroenteritis wurden am häufigsten Campylobacter, Salmonellen und Shigellen gefunden (Garcia Rodriguez et al., 2006). Mehrere Studien zeigen ein gehäuft verändertes Mikrobiom bei CED-Patienten (Frank et al., 2007). Die Dysbiose trägt zu einer verminderten Abwehrfähigkeit gegenüber pathogenen Keimen bei (Bartosch et al., 2004; Macfarlane and Macfarlane, 2004).

Der Nikotinkonsum hat nach aktueller Datenlage unterschiedliche Auswirkungen auf Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Die MC-Prävalenz ist unter Rauchern nachweislich erhöht. Die Krankheit nimmt im Gegensatz zu Nichtrauchern einen progredienteren Verlauf mit erhöhtem Bedarf an medikamentösen und operativen Therapien, häufigeren Krankheitsschüben und einer längeren Krankenhausverweildauer. Die Beendigung des Nikotinkonsums kann den Krankheitsverlauf wieder verbessern (Lunney et al., 2015). Bei Colitis ulcerosa hingegen wird dem Rauchen bezüglich der Krankheitsentstehung ein protektiver Einfluss zugesprochen. Das Krankheitsbild tritt bei Nichtrauchern häufiger auf. In einer Studie von Lunney et al. wurde sogar ein milderer Verlauf der CU bei Rauchern beschrieben. Durch das Sistieren des Nikotinkonsums erhöht sich wiederum für die CU das Erkrankungsrisiko (Higuchi et al., 2012; Lunney et al., 2015). Die Wahrscheinlichkeit extraintestinale Manifestationen (EIM) zu entwickeln, steigt durch den Nikotinkonsum bei MC an. Ein Zusammenhang mit EIM und Nikotinkonsum bei CU konnte nicht nachgewiesen werden (Ott et al., 2014).

Das Unterlassen des Stillens bei Neugeborenen, virale Infektionen, orale Kontrazeptiva, Antibiotika, diätische Faktoren, übermäßige Hygiene, Luftverschmutzung, Stress, Vitamin D-Mangel, Mikroorganismen und die Appendektomie sind ebenfalls diskutierte Risikofaktoren, jedoch ohne einheitliche Studienlage (Frolkis et al., 2013; Snapper SB, 2013).

1.1.4 Klinik und Komplikationen

Das klinische Erscheinungsbild kann sehr heterogen sein. Diarrhoe für mehr als 6 Wochen und abdomineller Schmerz sind die häufigsten Symptome bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa und dienen auch zur Differenzierung von anderen entzündlichen Durchfallerkrankungen (Roussomoustakaki et al., 1997; Sands, 2004).

Bei der Colitis ulcerosa ist die Entzündung auf die oberflächliche Schicht des Kolons und Rektums beschränkt. Sie hat ihren Ausgangspunkt im Rektum und breitet sich kontinuierlich nach proximal aus. Die Colitis ulcerosa ist in mehr als 90% der Fälle durch

hochfrequente Diarrhoe mit rektalem Blutabgang gekennzeichnet (Lennard-Jones and Shivananda, 1997). Liegt eine schwere Entzündung vor, wird neben Blut auch über Eiter im Stuhl sowie über häufigen und nächtlichen Stuhldrang und Tenesmen berichtet. Perianale Läsionen und Fisteln können auftreten, sind aber eher selten (Lennard-Jones and Shivananda, 1997).

Beim Morbus Crohn liegt eine transmurale Entzündung vor. Die Patienten berichten in über 70% der Fälle über abdominellen Schmerz und Gewichtsverlust. Blut und Eiter im Stuhl sind bei ca. 40 - 50% vorzufinden (Lennard-Jones and Shivananda, 1997). Perianale Fisteln sind eine typische Komplikation und bei ca. einem Drittel der Patienten vorzufinden (Schwartz et al., 2002; Williams et al., 1981). Mit einem Dünn- und Dickdarmpfaffall geht auch häufig ein Befall des oberen Gastrointestinaltrakts einher. Ein isolierter Dünndarmpfaffall kann in bis zu 30% der Fälle vorkommen (Wagtmans et al., 1997b, 1997a).

Sind andere Organsysteme außerhalb des Gastrointestinaltrakts betroffen, spricht man von extraintestinalen Manifestationen. Am häufigsten treten muskuloskeletale, kutane, okuläre sowie hepatobiliäre Erkrankungen auf (Tab. 4) (Dignass et al., 2011; Preiß et al., 2014), diese werden von assoziierten Autoimmunerkrankungen unterschieden (Tab. 4) (Baumgart, 2009). Die Häufigkeit extraintestinaler Manifestationen bei CED wird laut Studien mit bis zu 30% beziffert (Greenstein et al., 1976; Van Assche et al., 2013, 2010b). Sie können unabhängig vom klinischen Verlauf auftreten und die Morbidität und Lebensqualität zusätzlich beeinflussen (Laass et al., 2014; Van Assche et al., 2010b). Verminderte Leistungsfähigkeit, Unwohlsein und Fieber können bei beiden Entitäten vorkommen. Die Zerstörung der Mukosa kann zu Malabsorption, Maldigestion und Gewichtsverlust führen (Lakatos et al., 2005; Lennard-Jones and Shivananda, 1997; Veloso et al., 2001).

Gefürchtete Komplikationen bei schwerem Krankheitsverlauf der CU sind das toxische Megakolon, Perforationen und Hämorrhagien (Dignass et al., 2011). Sowohl MC- wie auch CU-Patienten haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Dieses Risiko ist bei CU höher als bei MC (Söderlund et al., 2009). Fisteln, Abszesse und Stenosen mit folgendem mechanischen Ileus können den Krankheitsverlauf bei MC verkomplizieren (Thia et al., 2010; Van Assche et al., 2010b). Auch besteht bei MC-Patienten ein erhöhtes Risiko an einem Dünndarmkarzinom zu erkranken, aufgrund der Seltenheit wird hier jedoch keine allgemeine Vorsorge empfohlen (Preiß et al., 2014).

Tabelle 3: Differenzialdiagnose von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (Baumgart, 2009)

TABELLE 1		
Differenzialdiagnose von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (1)		
	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Epidemiologie		
Geschlechterverhältnis (m : w)	1 : 1	2 : 1
Nikotin	kann Erkrankung verhindern*	löst Erkrankung bzw. Schub aus
genetische Komponente	ja, aber weniger als bei M. Crohn	ja
Klinische Symptome		
Hämatochezie	häufig	selten
Abgang von Blut und Schleim	häufig	selten
Dünndarmbefall	nein (außer bei „backwash ileitis“)	ja
Befall des oberen GI-Traktes	nein	ja
abdominelle Raumforderung	selten	manchmal im rechten unteren Quadranten
extraintestinale Manifestationen	häufig	häufig
Dünndarmileus	selten	häufig
Kolonobstruktion	selten	häufig
perianale Fisteln	nein	häufig
Biochemisch		
ANCA-positiv	häufig	selten
ASCA-positiv	selten	häufig
Histopathologie		
transmurale Entzündung der Mukosa	nein	ja
gestörte Kryptenarchitektur	ja	ungewöhnlich
Kryptitis und Kryptenabszesse	ja	ja
Granulome	nein	ja, aber selten in mukosalen Biopsien vom Darm
Fissuren o. sogenannte „skip lesions“	selten	häufig

* jedoch nicht im pharmakologischen Sinn; Therapiestudien negativ; GI, gastrointestinal; ANCA, anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper; ASCA, Anti-saccharomyces-cerevisiae Antikörper

Tabelle 4: Extraintestinale Manifestationen und assoziierte Autoimmunerkrankungen (Baumgart, 2009)

TABELLE 2	
Extraintestinale Manifestationen und assoziierte Autoimmunerkrankungen (9, 10)	
Extraintestinale Manifestationen	Assoziierte Autoimmunerkrankungen
Muskuloskeletale Manifestationen	Morbus Addison
– periphere Arthritis	autoimmunhämolytische Anämie
(Typ-1-Pauciartikuläre Arthritis)	idiopathisch thrombozytopenische Purpura (ITP)
(Typ-2-Polyarthritis)	Myasthenia gravis
– axiale Arthropathien	multiple Sklerose
(ankylosierende Spondylitis-M. Bechterew mit Sacroiliitis/Enthesitis)	systemischer Lupus erythematoses
Dermatologische Manifestationen	Psoriasis
– Pyoderma gangraenosum	Zöliakie
– Erythema nodosum	Polymyalgia rheumatica
Okuläre Manifestationen	Asthma
– anteriore/posteriore Uveitis	Thyreoiditis
– Episkleritis/Skleritis	Autoimmunpankreatitis
Hepatobiliäre Manifestationen	Pericarditis
– primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	Nephritis
– Autoimmunhepatitis (AIH)	Bronchitis
– Overlap-Syndrom/Autoimmuncholeangitis	Diabetes mellitus Typ 1

1.1.5 Diagnostik:

Die Erstdiagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wird basierend auf der Zusammenschau von klinischen und pathomorphologischen Kriterien gestellt, zu denen die Anamnese, die körperliche Untersuchung sowie laborchemische, bildgebende, endoskopische und pathohistologische Befunde zählen.

Bei Anamneseerhebung sollten Dauer der Symptomatik, Stuhlgewohnheiten, Bauchschmerzen, rektaler Blutabgang, nächtliche Diarrhö, Nikotinkonsum, kürzlich zurückliegende Reisen, Lebensmittelunverträglichkeiten, Familienanamnese und aktuelle Medikation erfragt werden. Begleiterkrankungen, insbesondere das Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), sollten erfragt und dokumentiert werden, da bei CED-Patienten mit PSC ein erhöhtes Kolonkarzinom-Risiko nachgewiesen wurde (Lutz et al., 2013).

Bei der körperlichen Untersuchung ist der Allgemeinzustand, Herzfrequenz, Blutdruck, Temperatur und Gewicht zu erheben sowie das Abdomen auf Distensionen zu palpieren. Eine orale und perianale Inspektion, eine digital-rektale Untersuchung und eine Begutachtung der Haut, Gelenke und Augen auf extraintestinale Manifestationen sollten durchgeführt werden (Dignass et al., 2012; Van Assche et al., 2010b). Bei Patienten mit mildem Erkrankungsbild kann die körperliche Untersuchung unauffällig sein (Dignass et al., 2012).

Die initiale Labordiagnostik sollte ein Blutbild, Nierenretentionsparameter, Elektrolyte, Leberenzyme, Cholestaseparameter, Eisen- und Vitamin B12-Status sowie Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), umfassen (Dignass et al., 2012; Van Assche et al., 2010b). Der Stuhl sollte auf Blutbeimengungen getestet werden. Weiter wird die mikrobiologische Untersuchung des Stuhls auf pathogene Keime empfohlen. Clostridium difficile Toxin A und B, Campylobacter spp. und Escherichia coli sollten eingeschlossen werden, um eine Infektion auszuschließen (Frisch et al., 2001).

Im Blutbild können eine Thrombozytose als Zeichen der chronischen Entzündung, eine auf die Schwere der Entzündung hinweisende Anämie und eine Leukozytose im Rahmen einer möglichen infektiösen Komplikation nachgewiesen werden (Dignass et al., 2012). Diese typischen Blutbildveränderungen finden sich bei ca. 70% der Patienten bei Diagnosestellung (Mack et al., 2007). Eine erhöhte BSG liegt bei 65 – 75%, ein erhöhtes CRP bei 85 % der Patienten vor (Beattie et al., 1995; Mack et al., 2007). Beide Entzündungsparameter sind für die Detektion eines MC sensitiver als für die einer CU.

Das CRP hat eine höhere Sensitivität als die BSG (Beattie et al., 1995). Ein niedriger Albuminwert, als Zeichen der Malnutrition, kann zudem bei ca. 40% der Patienten festgestellt werden (Mack et al., 2007).

Wie in Tabelle 3 ersichtlich, gibt es serologische Marker, die mit dem Auftreten von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa assoziiert sind. Die Konstellation von positivem ASCA (Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper) und negativem ANCA (Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper) spricht für das Vorliegen eines Morbus Crohn, wohingegen negative ASCA und positive ANCA auf das Vorliegen einer Colitis ulcerosa hinweisen (Peeters et al., 2001; Plevy et al., 2013). In Ergänzung zu weiteren Untersuchungen können die serologischen Marker bei der Differenzierung zwischen CU und MC und der Kategorisierung einer intermittierenden Krankheitsform hilfreich sein, aufgrund geringer Sensitivität und Ungenauigkeit der verfügbaren Tests finden sie jedoch keine Anwendung in der klinischen Routine (Dignass et al., 2012; Van Assche et al., 2010a).

Zur bildgebenden Diagnostik stehen Sonographie-, Röntgen-, CT- und MRT-Untersuchungen sowie Ileokoloskopie, Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) und Kapselendoskopie zur Verfügung.

Im Rahmen der Primärdiagnostik soll eine hochauflösende Sonographie Dick- und Dünndarmentzündungen detektieren. Die Sensitivität der Untersuchung wird durch orale Kontrastierung verbessert (Dignass et al., 2011; Parente et al., 2004; Preiß et al., 2014). Bei MC und CU ist eine entzündlich bedingte Verdickung der Darmwand vorzufinden. Auch Abszesse, Fisteln oder das Kokarden-Phänomen können sonographisch dargestellt werden und weisen auf das Vorliegen eines MC hin.

Für die sichere Diagnosestellung und Klassifizierung des Befallmusters ist eine Endoskopie mit Biopsien notwendig (Annese et al., 2013; Coremans et al., 1984). Die Koloskopie sollte das terminale Ileum mit einschließen (Ileokoloskopie) und es sollten mindestens zwei Proben von sechs Segmenten (terminales Ileum, C. ascendens, C. transversum, C. descendens, C. sigmoideum und Rektum) entnommen werden (Annese et al., 2013). Die endoskopischen und histopathologischen Ergebnisse sind richtungsweisend für die Differenzierung zwischen MC und CU (Annese et al., 2013; Coremans et al., 1984). Typisch für die CU sind eine ödematöse Schleimhautschwellung, der Verlust der feinen Gefäßzeichnung, eine körnige Beschaffenheit der Mukosa, spontane Blutungen, Erytheme und Ulzera. Durch den Verlust des Faltenreliefs und der Haustrierungen entstehen Pseudopolypen, wodurch das Erscheinungsbild einem „Fahrradschlauch“ ähnelt (Dignass et al., 2011). Histologisch können Irregularitäten der Kryptenarchitektur, eine panmukosale chronische Entzündung, eine basale Plasmazytose, Panethzell-Metaplasien distal der

rechten Kolonflexur und eine Reduktion der Anzahl von Becherzellen vorliegen (Dignass et al., 2011). Anders als bei Morbus Crohn sind bei der Colitis ulcerosa keine Granulome vorzufinden. Der makroskopische Aspekt wird häufig als „wet sandpaper“ beschrieben. Die Ausbreitung verläuft von anal-rektal kontinuierlich nach proximal (Waye, 1977). In Ausnahmefällen wurde ein „rectal sparing“, eine Aussparung des Rektums, und ein „cecal patch“, eine fokale Inflammation um das Zäkum herum, beschrieben (Bernstein et al., 1995; D’Haens et al., 1997). Pseudopolypen sind zwar nicht spezifisch für die CU, treten hier aber häufiger, in ca. 20% der Fälle, auf (Waye, 1977). Eine Einteilung in Proktitis, Linksseitenkolitis und Pankolitis soll entsprechend der Ausdehnung der Erkrankung erfolgen, da dies einen Einfluss auf die Therapiewahl und die Karzinomvorsorge hat (Dignass et al., 2011).

Typisch für MC sind aphtöse Ulzera als Charakteristikum frischer Läsionen. Tiefere Ulzerationen können die ganze Darmwand betreffen und in Abwechslung mit entzündeten Arealen zu dem Erscheinungsbild „Kopfsteinpflasterrelief“ führen. Ebenfalls typisch ist eine längliche Anordnung der Ulzera, sogenannte „Schnecken Spuren“. Durch Verkleben entzündlich veränderter Darmabschnitte können Konglomerattumore entstehen. In den diskontinuierlich und transmural verlaufenden Läsionen weisen Epitheloidzellgranulome, mehrkernige Riesenzellen, Fissuren und hyperplasierte Lymphknoten in den angrenzenden Gebieten auf das Vorliegen eines MC hin. Neben der Diskontinuität sind die Aussparung des Rektums, der isolierte Ileum-Befall und das Vorfinden normaler Schleimhaut sowie Vaskularisation zwischen geschädigtem Epithel für MC kennzeichnend (Lennard-Jones and Shivananda, 1997; Van Assche et al., 2010b). Pseudopolypen können wie auch bei der CU vorkommen, sind jedoch seltener (Sands, 2004) (Abb. 1 und Tab. 3).

Zur Klassifizierung des Endoskopie-Befundes gibt es verschiedene Scoring-Systeme: Die makroskopische Beurteilung der Mukosa bei MC-Patienten wird nach dem Crohn’s disease endoscopic index of severity (CDEIS), oder vereinfacht nach dem Simple endoscopic score for Crohn’s disease (SES-CD), eingestuft. Anhand des Mayo Endoscopic Subscore und des Rachemilewitz Endoscopic Index wird die Klassifizierung des Endoskopie-Befundes bei Colitis ulcerosa durchgeführt (D’Haens et al., 2007; Daperno et al., 2004; Khanna et al., 2016; Schroeder et al., 1987). Die Einteilungen finden vor allem in Studien Anwendung und sind im klinischen Alltag von untergeordneter Relevanz.

Eine Diagnostik des oberen Gastrointestinaltrakts sollte bei Verdacht auf Morbus Crohn mittels ÖGD und Biopsie erfolgen. Das Ergebnis trägt zur Differenzierung zwischen MC und CU bzw. zur Etablierung der Diagnose MC bei fehlendem Dünn- oder Dickdarmbefall bei (Lemberg et al., 2005).

CT- und MRT-Untersuchungen haben sich im Laufe der Zeit gegen altbewerte Verfahren wie die Magen-Darm-Passage und die Doppelkontrastuntersuchung des Dünndarms als Röntgen-Enteroklyse nach Sellink durchgesetzt (Preiß et al., 2014). Im Hinblick auf die Strahlenbelastung wird das MRT dem CT bevorzugt (Rimola et al., 2011). Die S3-Leitlinie zur Diagnostik des Morbus Crohn von 2014 empfiehlt die Durchführung einer MRT-Enterographie zur initialen Dünndarmdiagnostik (Preiß et al., 2014). In der S3-Leitlinie zur Diagnostik der Colitis ulcerosa von 2011 tragen bildgebenden Verfahren wie Röntgen, CT und MRT eine untergeordnete Rolle. Ausnahme stellt eine Kolonstenose dar, die eine endoskopische Passage verhindert. In diesem Fall sollten unbedingt Probiopsien entnommen werden und eine weitere Diagnostik mittels CT- oder MRT zur Dignitätsabklärung erfolgen (Dignass et al., 2011).

MRT und Sonographie können ebenfalls Hinweise auf extramurale Komplikationen wie Fisteln und Abszesse liefern. Diese diagnostischen Hilfsmittel finden auch in der Verlaufskontrolle Anwendung, wobei primär die Sonographie eingesetzt werden sollte. Bei schlechten Schallbedingungen können zur Aktivitätsbeurteilung, je nach Lokalisation, die Endoskopie und die MRT eingesetzt werden (Preiß et al., 2014)

Lässt sich ein klinisch und laborchemisch starker Verdacht auf einen Morbus Crohn mit isoliertem Dünndarmbefall nicht mittels Ileokoloskopie, ÖGD und MRT bestätigen, kann eine Kapselendoskopie zum Einsatz kommen. Diese sollte jedoch nur durchgeführt werden, wenn Strikturen und Stenosen ausgeschlossen wurden, um eine Kapselretention zu verhindern (Preiß et al., 2014).

Des Weiteren stehen Aktivitätsindices zur Evaluierung des Krankheitszustandes zur Verfügung: Crohn's Disease Activity Index (CDAI) und der Harvey-Bradshaw-Index (HWI) als vereinfachte Version des CDAI für MC sowie der Mayo-Score für die CU. Auch diese Scoring-Systeme sind hauptsächlich für Studien von Bedeutung (Best, 2006; Best et al., 1976; Lewis et al., 2008).

Von zunehmender Relevanz in der Diagnosefindung und Differenzierung zwischen CED und funktionellen gastrointestinalen Beschwerden sind fäkale Biomarker (Dabritz et al., 2014; Kennedy et al., 2015). Die entzündlich veränderte, hyperpermeable intestinale Mukosa sezerniert vermehrt Proteine wie Zytokine und Marker neutrophiler Aktivität. Lactoferrin, Polymorphonukleare Elastase (PMN) und Myeloperoxidase (MPO) als Marker neutrophiler Degranulation; Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-Tumornekrosefaktor, Lysozyme, Marker eosinophiler Degranulation und weitere sowie Proteine der S100-Familie u.a. Calprotectin und S100A12 wurden mit oben genanntem Fokus in Hinblick auf die Korrelation mit der intestinalen Inflammation und der klinischen Anwendbarkeit

untersucht. Dabei brachte keiner der o.g. Marker ein vergleichbar gutes Ergebnis wie die Proteine der S100-Familie hervor (Dabritz et al., 2014; Smith and Gaya, 2012; Sugi et al., 1996).

Calprotectin wird ein großes Potential in der Diagnostik der CED zugesprochen und soll in dieser Arbeit weiter untersucht werden (Dabritz et al., 2014; Sipponen and Kolho, 2015).

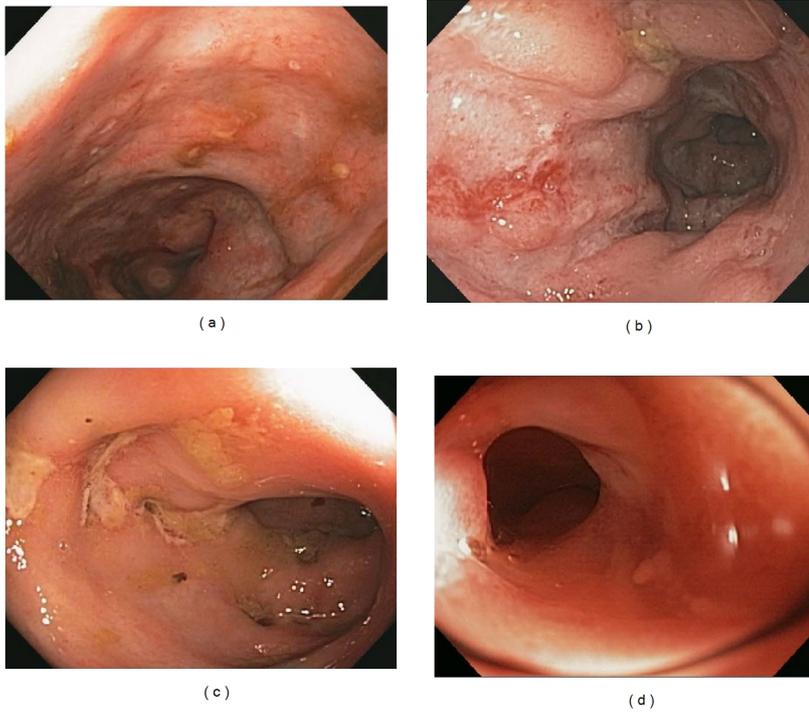


Abb. 1: Endoskopische Merkmale von Morbus Crohn mit typischen Befunden: Aphtöse Ulzera (a), „Kopfsteinpflasterrelief“ (b), serpiginöse Ulcera (c) und Strikturen im terminalen Ileum (d) (Hamilton, 2012)

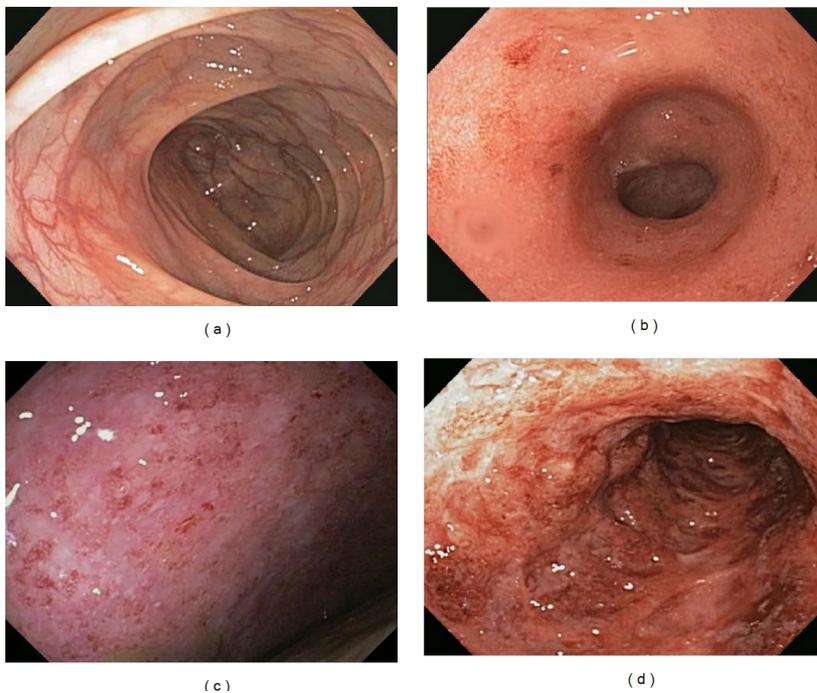


Abb. 2: Endoskopische Merkmale der Colitis Ulcerosa mit unterschiedlichen Entzündungsgraden werden im Vergleich zu einem normalen Kolon (a) gezeigt. Milde Inflammation (b), moderate Inflammation (c) und schwere Inflammation (d) (Hamilton, 2012)

1.2 Fäkaler Entzündungsmarker Calprotectin

Die aktive Entzündungsreaktion im Darm ist mit einer Akute-Phase-Reaktion sowie Migration von Leukozyten in das Darmlumen verbunden. Das führt zu einer Produktion von verschiedenen Proteinen, die im Stuhl oder im Serum detektiert werden können (Bischoff et al., 1997).

Die Erstbeschreibung von Calprotectin unter dem Namen L1-Protein erfolgte von Fagerhol et al. 1980 (Fagerhol et al., 1980). Weitere Namen für das Protein waren MRP-8/14 (Odink et al., 1987), Calgranulin (Wilkinson et al., 1988) und cystic fibrosis antigen (Dorin et al., 1987).

Das Protein setzt sich aus dem S100A8-Protein (auch L1 light chain, MRP8, Calgranulin A) und S100A9-Protein (L1 heavy chain, MRP 14, Calgranulin B) zusammen. Es bildet aus zwei schweren Ketten (L1H) und einer leichten Kette (L1L) einen Heterokomplex mit einer molekularen Masse von 36kDA (Berntzen and Fagerhol, 1990).

Aufgrund der Kalzium-bindenden und antimikrobiellen Eigenschaften wurde es schließlich in Calprotectin umbenannt (Steinbakk et al., 1990).

Calprotectin kann in Plasma, Urin, zerebrospinaler Flüssigkeit, Stuhl, Synovialflüssigkeit, Speichel und in Kolonbiopsien detektiert werden (Johne et al., 1997).

Es ist klassifiziert als ein damage associated molecular pattern protein (DAMP). Vermittelt durch das angeborene Immunsystem werden die DAMPs von beschädigten oder aktivierten Zellen des Immunsystems freigesetzt. Die Freisetzung von Calprotectin verläuft extrazellulär und wird u.a. durch Zell-Stress-Situationen getriggert (Smith and Gaya, 2012).

Calprotectin macht ca. 60% des Zytosols von neutrophilen Granulozyten aus. Zu einem kleineren Teil kommt es auch in Monozyten und Makrophagen vor. Damit besteht eine starke Korrelation zu der Einwanderung neutrophiler Granulozyten in das Lumen des Gastrointestinaltrakts.

Es kann mittels eines enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) quantifiziert werden und stellt damit eine günstige, nicht-invasive Methode zur Bestimmung des Entzündungsgrads dar. Weitere Vorteile von Calprotectin sind dessen, durch u.a. Bindung von Mikronährstoffen wie Zink, Eisen oder Mangan, antibakterielle und antimykotische Eigenschaften auf extrazellulärer Basis (Steinbakk et al., 1990). Durch die Bindung von Calcium-Ionen trägt es intrazellulär zur Stabilisierung von Zytoskelettelementen bei (Vogl et al., 2004). Calprotectin kann bis zu einer Woche im Stuhl bei Raumtemperatur nachgewiesen werden (Roseth et al., 1992).

1.3 Zielsetzung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind weltweit auftretende Erkrankungen mit steigender Inzidenz in neu-industrialisierten Ländern und einer Prävalenz von über 0,3% in westlichen Ländern (Ng et al., 2017). Es handelt sich hierbei um rezidivierende Erkrankungen, die potentiell den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen können und in Perioden aus aktiver Entzündung und Remission verlaufen. Die Krankheitsschübe gehen mit einer erhöhten entzündlichen Aktivität der Schleimhaut einher. Für die Etablierung der Diagnose und als Therapiemonitoring ist eine Endoskopie unumgänglich. Laborchemische Tests werden additiv eingesetzt. Als Therapieziel werden die Reduktion der Entzündung und die Prävention der Krankheitsprogression angestrebt, da eine Heilung derzeit weder medikamentös noch operativ möglich ist.

Eine Schlüsselfunktion spielt hierbei die mukosale Heilung (MH). Sie geht nachweislich mit einem günstigeren Langzeitverlauf einher. Die MH gilt weiter als Surrogatparameter für steroidfreie Remission und für Vermeidung von Hospitalisierung, Operationen, post-operativen Rezidiven und Kolon-Karzinomen (Neurath and Travis, 2012). Demnach stellt die endoskopische Schleimhautbeurteilung einen wichtigen Faktor in der Gesamttherapieplanung und -steuerung dar.

Von zunehmender Relevanz in der Beurteilung des Mukosazustandes sind fäkale Biomarker (Dabritz et al., 2014; Kennedy et al., 2015). Die entzündlich veränderte, hyperpermeable intestinale Mukosa sezerniert vermehrt Proteine, wie Zytokine und Marker neutrophiler Aktivität, deren Bestimmung Informationen über die intestinale Entzündungsreaktion bietet.

Calprotectin gelangt als Bestandteil der polymorphkernigen Granulozyten im Rahmen eines Entzündungsprozesses von mukosalen Epithelzellen ins Darmlumen und kann so als Marker eines zellulären entzündlichen Prozesses gesehen und einfach im Stuhl bestimmt werden. Calprotectin wird unter den fäkalen Markern bislang das beste diagnostische Potential zugesprochen. Sipponen et Kolho postulierten 2015, dass Calprotectin ein objektiver Biomarker mukosaler Heilung ist, der mit der Krankheitsaktivität bei MC und CU korreliert und bei der Differenzierung zwischen organischen und nicht-organischen intestinalen Erkrankungen helfen kann (Sipponen and Kolho, 2015).

Der Fokus der hier vorgelegten Dissertation liegt auf dem Vergleich der Endoskopie- und Histologie-Befunde mit dem Calprotectin-Wert, um zu evaluieren, ob Calprotectin als Surrogatparameter der entzündlichen Aktivität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden kann. Zudem wird Calprotectin auf eine Korrelation mit den serologischen Entzündungsmarkern CRP und Leukozyten untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In dieser klinisch retrospektiv angelegten Querschnittsstudie wurden 79 Patienten aus der Spezialsprechstunde für chronisch entzündliche Darmerkrankungen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) und 21 Patienten aus der Klinik für Gastroenterologie des Friedrich-Ebert-Krankenhauses Neumünster (FEK) eingeschlossen. Das Gesamtkollektiv von 100 Patienten setzte sich aus 49 Morbus Crohn und 51 Colitis ulcerosa Patienten zusammen.

Aufgenommen wurden die Daten der Patienten bzgl. Alter, Geschlecht, Endoskopie und Histologie, Calprotectin, CRP und Leukozyten. Der Zeitraum der Datenakquirierung schließt das Jahr 2010 ein und endet Dezember 2014. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war das Vorliegen eines Calprotectinwerts und/oder eines Endoskopie/Histologie-Befundes, die zusammen mit den serologischen Entzündungsparametern CRP und Leukozyten innerhalb eines Monats bestimmt worden sein mussten.

2.2 Eingesetzte Diagnostik

Die Koloskopien wurden sowohl am UKE wie auch im FEK mit denen in der klinischen Routine verwendeten Koloskopen durchgeführt. Die Datenakquirierung geschah über das Soarian®-System am UKE und aus Patientenakten am FEK. Die Laboruntersuchungen wurden durch das Labor Lademannbogen in Hamburg durchgeführt, Ausnahmen waren eingesendete Blutwerte von überweisenden Ärzten. Das fäkale Calprotectin wurde mit einem Antigen-Antikörper ELISA Test (Firma Immundiagnostik AG) bestimmt.

Die Biopsien wurden in der hausinternen Pathologie befundet.

2.3 Auswertung der Untersuchungen

Für die Beurteilung der Koloskopien wurden der endoskopische Mayo-Subscore bei den Colitis ulcerosa-Patienten und der SES-CD bei den Morbus Crohn-Patienten verwendet.

Der Mayo-Score setzt sich aus vier sowohl klinischen wie auch endoskopischen Komponenten zusammen. Zu den klinischen Aspekten gehört die Anzahl der Stühle pro

Tag, rektaler Blutabgang und eine globale Beurteilung des Arztes. Die vierte Komponente, der endoskopische Mayo-Subscore, ist der endoskopische Befund, der wiederum die Schwere der Colitis in vier Grade einteilt: Grad 0 entspricht einem normalen Befund oder einer inaktiven Erkrankung. Grad 1 beinhaltet milde Inflammation, Erytheme und eine leicht spröde Mukosa. Eine moderate Entzündung mit deutlichem Erythem, Erosionen und Schwund des Gefäßmusters ist Grad 2 zuzuordnen. Sind bereits Ulzerationen zu sehen und es kommt zu spontanem Blutabgang liegt eine schwere Colitis, Grad 3 vor (Tab. 5 + 6).

Der SES-CD schließt bestimmte endoskopisch beurteilbare Charakteristika (Größe und prozentuale Ausdehnung von Ulzerationen, Ausdehnung von Läsionen, Stenosen) ein und teilt ihnen ein Punktwert von 0 bis 3 für fünf verschiedene ileokolische Bereiche (Ileum, C. ascendens, C. transversum, C. descendens, Rektum) zu. 0 bis 2 Punkte gehen mit einer Remission, 3 bis 6 mit milder endoskopischer Aktivität, 7 bis 15 mit moderater endoskopischer Aktivität und über 15 mit schwerer endoskopischer Aktivität einher (Assche, 2007; Daperno et al., 2004) (Tab. 7 + 8).

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Querschnittsstudie handelt, waren nicht alle Endoskopiebefunde entsprechend den Scoring-Systemen erhoben worden. Die Scoring-Systeme finden vornehmlich in Studien Anwendung, im klinischen Alltag sind sie von geringerer Relevanz. Bei der Mehrzahl der Untersuchungen lagen ein schriftlicher deskriptiver Befund sowie eine Fotodokumentation vor, die angepasst an die Scoring-Systeme in Normalbefund, Befund mit milder Colitis, moderater Colitis oder schwerer Colitis entsprechend Grad 0 bis 3 eingestuft wurden. Die histologischen Befunde wurden ebenso in vier Stufen eingeteilt: Normalbefund, keine Inflammation (Grad 0), milde entzündliche Aktivität (Grad 1), moderate (Grad 2) und schwere entzündliche Aktivität (Grad 3).

Calprotectin wurde den Ergebnissen der endoskopischen und histologischen Aufarbeitung zum Zeitpunkt der Befunderhebung bis spätestens innerhalb eines Monats sowie den CRP- und Leukozyten-Werten gegenübergestellt und auf Korrelation überprüft. Auch CRP und Leukozyten wurden im selben zeitlichen Rahmen mit den Ergebnissen der Endoskopie und Histologie auf eine Korrelation untersucht.

Tabelle 5: Aktivitätsbeurteilung bei Colitis ulcerosa, der Mayo-Score (Lewis et al., 2008)

Kriterium	Punkte
Stuhlfrequenz pro Tag	<ul style="list-style-type: none"> • normal: 0 • 1-2 Stühle: 1 • 3-4 Stühle: 2 • > 5 Stühle: 3
Rektaler Blutabgang	<ul style="list-style-type: none"> • kein Blut: 0 • Blutstreifen bei weniger als 50% der Stühle: 1 • Deutliche Blutbeimengung meistens: 2 • Auch Blut ohne Stuhl: 3
Endoskopischer Befund	<ul style="list-style-type: none"> • normaler Befund oder inaktive Erkrankung: 0 • milde Colitis (Erythem, leicht spröde Schleimhaut): 1 • moderate Colitis (deutliches Erythem, Erosionen, Gefäßmuster verschwunden): 2 • schwere Colitis (Ulzerationen, spontane Blutungen): 3
Globale Beurteilung des Arztes	<ul style="list-style-type: none"> • normal: 0 • milde Erkrankung: 1 • moderate Erkrankung: 2 • schwere Erkrankung: 3

Tabelle 6: Endoskopischer Mayo-Subscore: Einteilung der Schwere der Entzündung anhand des Endoskopie-Befundes (Grad 0 bis 3) (Hamilton, 2012)

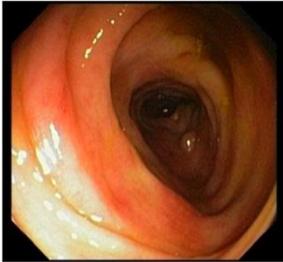
Krankheitszustand		Endoskopisches Korrelat
0	normal oder inaktiv	
1	mild	
2	moderat	
3	schwer	

Tabelle 7: Aktivitätsbeurteilung bei Morbus Crohn, der SES-CD (Daperno et al., 2004)

	Größe Ulzerationen	Ausdehnung Ulzerationen	Ausdehnung Läsionen	Stenosen
Ileum	0-3	0-3	0-3	0-3
Colon ascendens	0-3	0-3	0-3	0-3
Colon transversum	0-3	0-3	0-3	0-3
Colon descendens	0-3	0-3	0-3	0-3
Rektum	0-3	0-3	0-3	0-3

Größe Ulzeration: keine Ulzera - 0; Aphten - 1; größere Ulzera (bis 2 cm) - 2; sehr große Ulzera (>2 cm) - 3

Ausdehnung Ulzeration: keine Ulzera - 0; <10% - 1; 10-30% - 2; >30% - 3

Ausdehnung Läsionen: Segment nicht betroffen - 0; <50% - 1; 50-75% - 2; >75% - 3

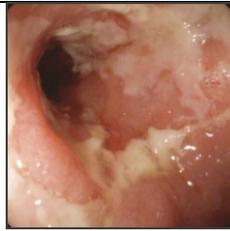
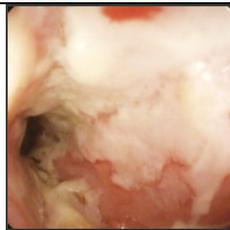
Stenosen: keine - 0; eine, passierbar - 1; multiple, passierbar - 2; nicht passierbare Stenose - 3

Die Unterpunkte sind zu addieren und wie folgt zu bewerten: 0-2: Remission, 3-6: milde Entzündung, 7-15: moderate Entzündung, über 15 schwere Entzündung.

Tabelle 8: Befundbeispiele SES-CD

(Quelle: <http://www.igibdscores.it/en/info-sescd.html>)

Krankheitszustand		Endoskopisches Korrelat	
Ulcera:	keine		
	aphtöse Ulzera (< 0,5cm)		
	große Ulzera (0,5 – 2cm)		
	sehr große Ulzera (> 2cm)		
Ausdehnung Läsionen:	0%		
	< 10%		

	10 - 30%		
	> 30%		
Stenosen	nicht passierbar		
	eine Stenose, passierbar		

2.4 Statistik

Quantitative Größen wurden anhand von Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie den Quartilen beschreibend dargestellt und mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft, so dass anschließend parametrische Tests zur Analyse verwendet werden konnten.

Um Abhängigkeiten zwischen zwei quantitativen Parametern zu untersuchen, wobei es mehrere Messpaare je Patient, also abhängige Beobachtungen gab, wurde ein gemischt lineares Modell eingesetzt.

Anschließend wurde zusätzlich eine Korrelationsanalyse nach Pearson auf je einen Wert pro Laborparameter pro Patient gerechnet und dies anhand von Streudiagrammen visualisiert.

Abhängigkeiten zwischen Entzündungsparametern und ordinalskalierten Größen wie Histologie und Kolonbefall wurden anhand gruppierter deskriptiver Statistiken und Boxplots dargestellt. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den Untergruppen erfolgte kein Test auf signifikante Unterschiede in den einzelnen Untergruppen. Um dennoch auf eine Abhängigkeit zu prüfen, wurde eine Kendalls-Tau-Korrelationsberechnung durchgeführt, die auch bei ordinalskalierten Werten angewendet werden kann.

Die statistischen Tests erfolgten zweiseitig und es wurde ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt. Eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen fand nicht statt, die Ergebnisse haben demnach explorativen und beschreibenden Charakter. Für die Durchführung der statistischen Berechnungen wurde IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, IL) eingesetzt. Die Datenanalyse und Statistik erfolgte durch das Unternehmen Medistat – medizinische Statistik, Kiel.

3 Ergebnisse

3.1 Geschlechterverteilung und Differenzierung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Hinsichtlich der verschiedenen Entitäten der Darmerkrankungen zeigte sich eine Aufteilung der 100 Patienten auf 51 Colitis ulcerosa und 49 Morbus Crohn-Patienten.

Das Patientenkollektiv der MC-Gruppe setzt sich aus 29 (58%) Frauen und 19 (42%) Männern, mit einem Altersdurchschnitt von 42,2 und einem Median von 39 bei einer Spannweite von 21 bis 73 Jahren zum Zeitpunkt der Datenerhebung, zusammen (Tab. 9).

Das Patientenkollektiv der CU-Gruppe setzt sich aus 27 (53%) Frauen und 24 (47%) Männern zusammen, mit einem Altersdurchschnitt von 40,7 und einem Median von 36 bei einer Spannweite von 18 bis 76 Jahren zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Tab. 9).

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung hat keine Beachtung gefunden. Alle Patienten wurden individuell therapiert.

Tabelle 9: Gruppenbeschreibung der Patienten

	Gesamtanzahl	Frauen (Anzahl, Anteil)	Männer (Anzahl, Anteil)	Altersdurchschnitt (Jahre)
Morbus Crohn	49	29 (58%)	19 (42%)	42,2
Colitis ulcerosa	51	27 (53%)	24 (47%)	40,7

3.2 Datenkollektiv

I. Die Korrelationsberechnung zwischen Calprotectin und CRP erfolgte nach Pearson. Hierzu wurde jeweils die erste Messung pro Patient berücksichtigt. Von den insgesamt 51 CU-Patienten konnten so 21 Calprotectin- mit 21 CRP-Werten in der CU-Gruppe und jeweils 24 Werte in der MC-Gruppe miteinander verglichen werden.

Zur Analyse der Korrelation zwischen Calprotectin und den Leukozyten standen jeweils 43 Werte in der CU-Gruppe und 46 in der MC-Gruppe zur Verfügung (Tab. 10).

II. Für den Vergleich mit den histologischen Befunden konnten in der CU-Gruppe insgesamt 24 Calprotectin-, 22 Leukozyten- und 13 CRP-Werte von den 51 Patienten verwendet werden. In der MC-Gruppe waren dies 16 Calprotectin-, 15 Leukozyten- und 10 CRP-Werte von den 49 Patienten, die in die Berechnung mit eingingen (Tab. 11).

III. Für den Vergleich mit dem Endoskopie-Befund wurden 26 Calprotectin-, 24 Leukozyten- und 14 CRP-Werte in der CU-Gruppe und 23 Calprotectin-, 17 Leukozyten- und 12 CRP-Werte in der MC-Gruppe herangezogen (Tab. 12).

Tabelle 10: Deskriptive Statistik zum Datenkollektiv für die Korrelation zwischen Calprotectin und CRP sowie Calprotectin und Leukozyten bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

		Deskriptive Statistiken							
CED		N	Mittelwert	Standardab- weichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Colitis Ulcerosa	Calprotectin µg/g	48	400,81	393,269	1	1200	18,50	278,50	817,00
	Leukozyten 1000/µl	45	8,318	2,4340	3,6	15,3	6,500	8,200	9,900
	CRP [mg/l]	23	32,087	33,7853	4,0	130,0	12,000	20,000	36,000
Morbus Crohn	Calprotectin µg/g	47	238,72	259,770	1	840	38,00	98,00	386,00
	Leukozyten 1000/µl	46	8,707	3,2556	3,4	15,9	6,250	8,650	10,400
	CRP [mg/l]	24	35,750	40,5229	6,0	160,0	9,250	12,500	61,750

Tabelle 11: Deskriptive Statistik für das Datenkollektiv zum Vergleich von Calprotectin, Leukozyten und CRP mit der Ausprägung des histologischen Befundes

		Deskriptive Statistiken								
							Perzentile			
CED		N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	25.	50. (Median)	75.	
Colitis Ulcerosa	kein (0)	Calprotectin µg/g	7	129,57	299,963	1	808	1,00	12,00	64,00
		Leukozyten 1000/µl	4	7,150	1,4271	5,5	8,7	5,750	7,200	8,500
		CRP [mg/l]	1	7,000		7,0	7,0			
	mäßig (1)	Calprotectin µg/g	9	380,00	507,698	5	1200	18,50	54,00	921,00
		Leukozyten 1000/µl	9	8,222	1,7915	5,4	10,6	6,750	8,900	9,750
		CRP [mg/l]	4	19,750	13,9134	5,0	36,0	6,750	19,000	33,500
	ausgeprägt (2)	Calprotectin µg/g	3	960,00	207,846	840	1200	840,00	840,00	1200,00
		Leukozyten 1000/µl	3	7,733	,5774	7,4	8,4	7,400	7,400	8,400
		CRP [mg/l]	3	35,000	16,4621	25,0	54,0	25,000	26,000	54,000
	hochgradig (3)	Calprotectin µg/g	5	643,60	203,487	302	840	481,00	678,00	789,00
		Leukozyten 1000/µl	6	9,433	1,5693	7,1	11,6	7,925	9,900	10,325
		CRP [mg/l]	5	35,400	46,5167	4,0	116,0	4,500	20,000	74,000
Morbus Crohn	kein (0)	Calprotectin µg/g	6	81,50	126,003	1	331	7,00	30,00	148,75
		Leukozyten 1000/µl	5	10,560	4,9611	5,2	15,6	5,650	10,400	15,550
		CRP [mg/l]	3	60,667	86,0252	11,0	160,0	11,000	11,000	160,000
	mäßig (1)	Calprotectin µg/g	6	354,83	344,643	45	840	69,00	237,50	729,00
		Leukozyten 1000/µl	6	10,400	2,0229	7,6	13,4	8,500	10,650	11,825
		CRP [mg/l]	4	54,500	31,8381	8,0	80,0	21,750	65,000	76,750
	ausgeprägt (2)	Calprotectin µg/g	3	455,67	100,007	355	555	355,00	457,00	555,00
		Leukozyten 1000/µl	3	7,333	2,1572	5,8	9,8	5,800	6,400	9,800
		CRP [mg/l]	2	86,500	40,3051	58,0	115,0	43,500	86,500	88,700
	hochgradig (3)	Calprotectin µg/g	1	302,00		302	302			
		Leukozyten 1000/µl	1	10,200		10,2	10,2			
		CRP [mg/l]	1	82,000		82,0	82,0			

Tabelle 12: Deskriptive Statistik für das Datenkollektiv zum Vergleich von Calprotectin, Leukozyten und CRP mit der Ausprägung des makroskopischen Befundes

		Deskriptive Statistiken								
CED			N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
								25.	50. (Median)	75.
Colitis Ulcerosa	kein (0)	Calprotectin µg/g	6	323,00	496,123	5	1200	9,50	40,00	781,50
		Leukozyten 1000/µl	5	8,160	1,9360	5,5	10,6	6,300	8,700	9,750
		CRP [mg/l]	1	36,000		36,0	36,0			
	mäßig (1)	Calprotectin µg/g	9	255,89	367,592	1	840	3,00	27,00	681,50
		Leukozyten 1000/µl	6	7,217	1,7792	5,4	10,3	5,700	6,950	8,500
		CRP [mg/l]	3	15,000	9,8489	7,0	26,0	7,000	12,000	26,000
	ausgeprägt (2)	Calprotectin µg/g	9	684,78	413,676	26	1200	278,50	840,00	1020,00
		Leukozyten 1000/µl	11	8,555	1,5326	6,5	11,6	7,100	8,400	9,800
		CRP [mg/l]	9	36,889	38,4397	4,0	116,0	5,000	25,000	65,500
	hochgradig (3)	Calprotectin µg/g	2	708,00	42,426	678	738	508,50	708,00	556,13
		Leukozyten 1000/µl	2	9,900	0,0000	9,9	9,9	7,425	9,900	10,050
		CRP [mg/l]	1	32,000		32,0	32,0			
Morbus Crohn	kein (0)	Calprotectin µg/g	6	112,00	145,734	1	386	7,00	61,50	211,25
		Leukozyten 1000/µl	5	9,880	3,8278	6,1	15,5	6,300	10,400	13,200
		CRP [mg/l]	3	32,667	41,0406	7,0	80,0	7,000	11,000	80,000
	mäßig (1)	Calprotectin µg/g	4	246,75	396,079	25	840	30,00	61,00	649,25
		Leukozyten 1000/µl	4	8,225	2,5382	5,2	11,3	5,800	8,200	10,675
		CRP [mg/l]	3	28,667	33,2315	8,0	67,0	8,000	11,000	67,000
	ausgeprägt (2)	Calprotectin µg/g	5	353,80	216,623	89	692	195,50	331,00	523,50
		Leukozyten 1000/µl	5	11,200	3,4957	6,4	15,6	8,300	10,400	14,500
		CRP [mg/l]	4	90,750	47,3101	58,0	160,0	59,250	72,500	140,500
	hochgradig (3)	Calprotectin µg/g	3	403,33	184,451	198	555	198,00	457,00	555,00
		Leukozyten 1000/µl	3	8,733	2,5716	5,8	10,6	5,800	9,800	10,600
		CRP [mg/l]	2	62,500	74,2462	10,0	115,0	7,500	62,500	88,900

3.3 Korrelationsberechnungen

3.3.1 Korrelation zwischen Calprotectin und CRP

Abbildung 3 zeigt die Streuung der Werte bei den CU- und den MC-Patienten. Es konnte eine schwache positive Korrelation zwischen Calprotectin und CRP in der CU-Gruppe festgestellt werden, die jedoch nicht signifikant ist ($R=0,394$, $p=0,078$). In der MC-Gruppe war ebenfalls ein schwach positiver, nicht signifikanter Zusammenhang darstellbar ($R=0,272$, $p=0,199$).

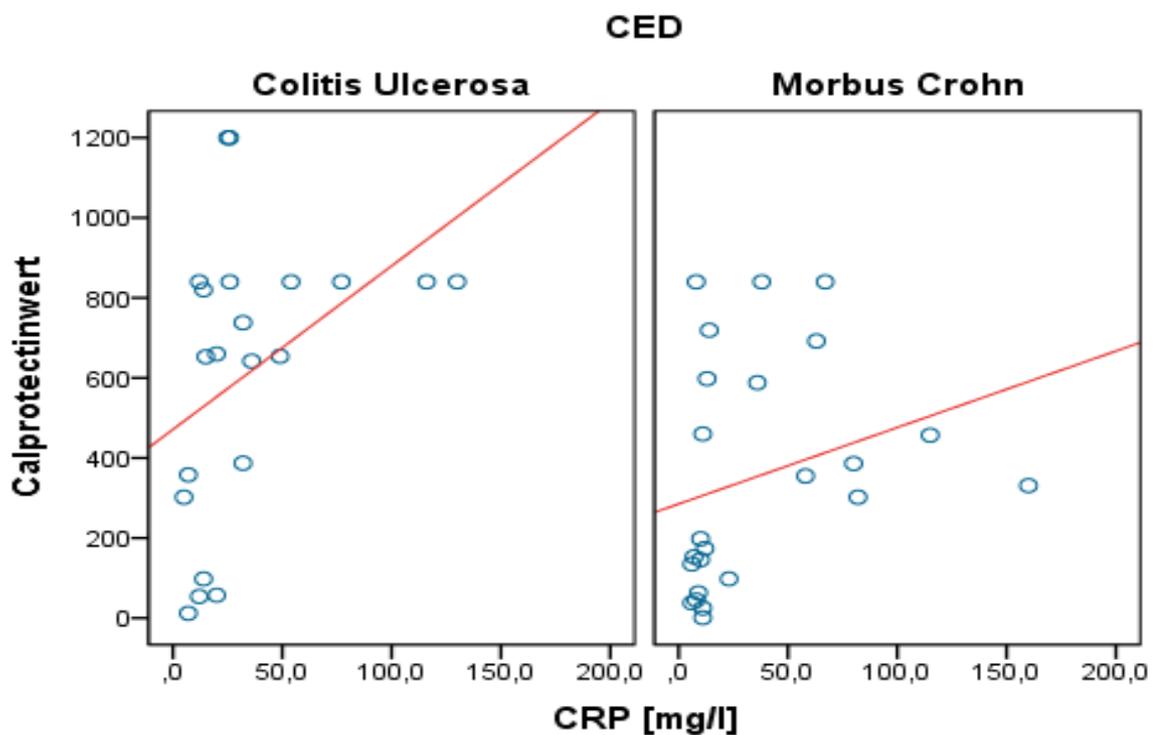


Abbildung 3: Korrelation zwischen Calprotectin ($\mu\text{g/g}$) und CRP (mg/l) bei MC- und CU-Patienten

3.3.2 Korrelation zwischen Calprotectin und Leukozyten

Zwischen Calprotectin und Leukozyten konnte ein schwach positiver, nicht signifikanter Zusammenhang bei den CU-Patienten ermittelt werden ($R=0,189$, $p=0,225$) (Abb. 4). Bei den MC-Patienten ließ sich ebenfalls nur eine sehr schwach positive Korrelation zeigen, die nicht signifikant war ($R=0,121$, $p=0,428$) (Abb. 4).

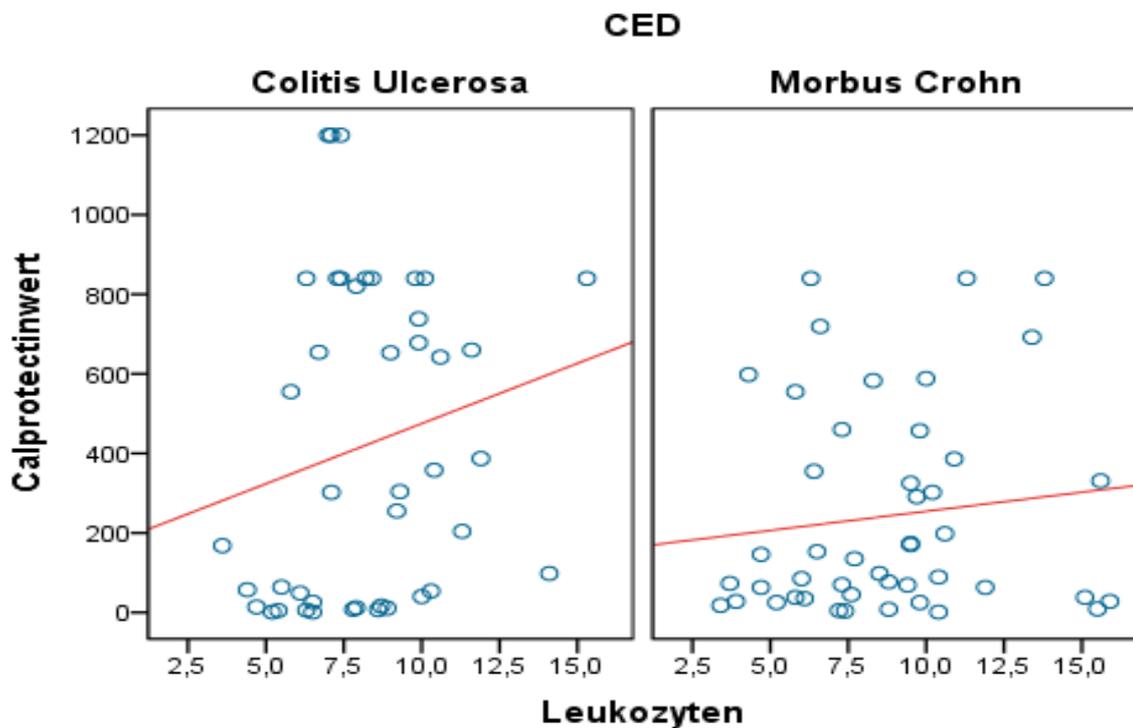


Abbildung 4: Korrelation zwischen Calprotectin ($\mu\text{g/g}$) und Leukozyten ($1000/\mu\text{l}$) bei MC- und CU-Patienten

3.4 Korrelationen mit den Befunden der Koloskopien

3.4.1 Zusammenhang zwischen Calprotectin und dem makroskopisch ermittelten Entzündungsgrad

Sowohl in der CU- wie auch in der MC-Gruppe konnte eine Korrelation zwischen der Höhe des Calprotectin-Wertes und dem makroskopischen Entzündungsgrad beobachtet werden, die bei MC deutlicher ausfiel als bei CU. Die mittels Kendalls-Tau berechnete positive, signifikante Korrelation war bei CU: $R=0,326$, $p=0,038$ und bei MC: $R=0,437$, $p=0,020$ (Abb. 5).

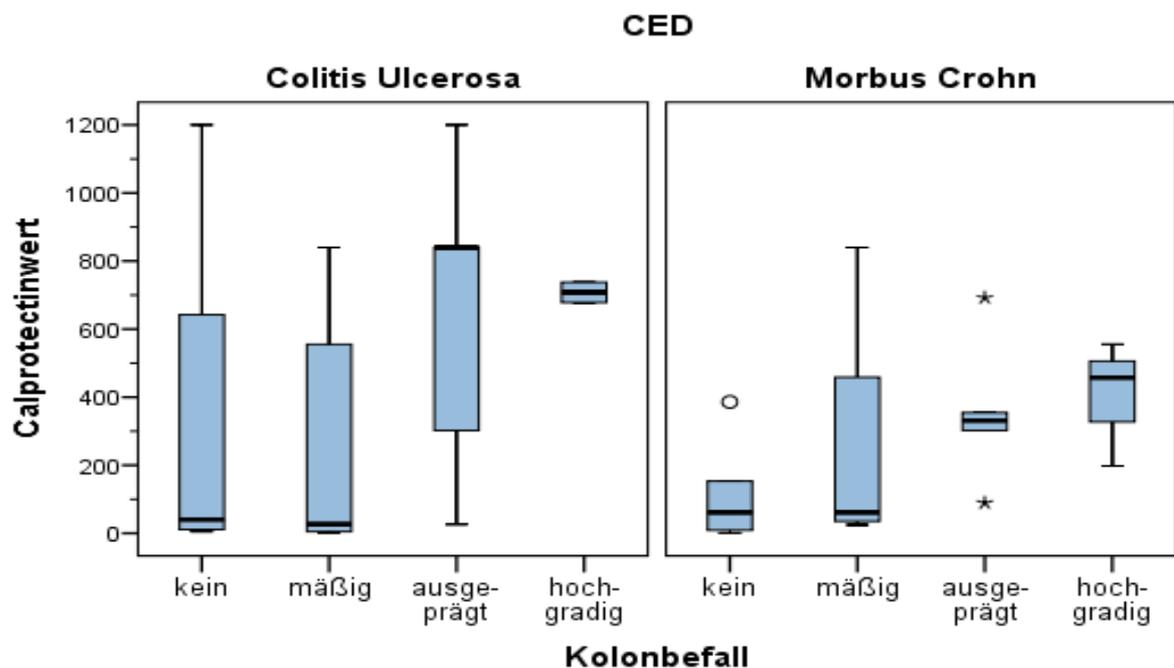


Abbildung 5: Korrelation zwischen Calprotectin ($\mu\text{g/g}$) und dem makroskopisch ermittelten Entzündungsgrad (0-3)

3.4.2 Zusammenhang zwischen Calprotectin und dem histologisch ermittelten Entzündungsgrad

Bei dem Vergleich der Ausprägung des histologischen Befundes mit der Höhe des Calprotectin-Werts war ebenfalls eine Korrelation nachweisbar. Es liegt auch hier eine positive, signifikante Korrelation bei den CU-Patienten ($R=0,447$, $p=0,006$) und den MC-Patienten ($R=0,480$, $p=0,019$) vor (Abb. 6).

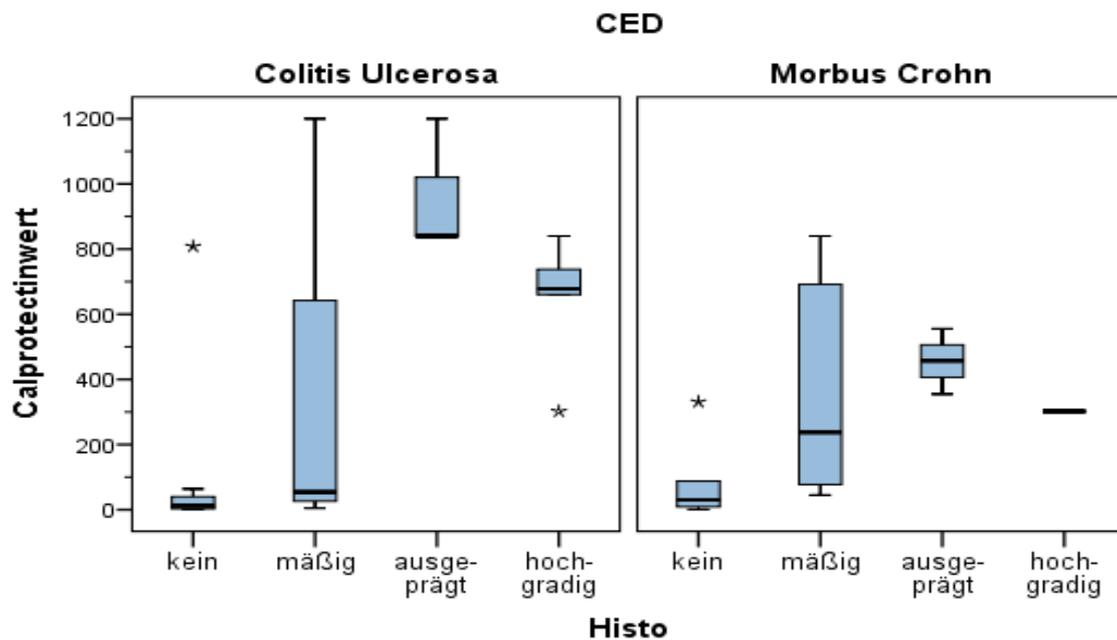


Abbildung 6: Korrelation zwischen Calprotectin ($\mu\text{g/g}$) und dem histologisch ermittelten Entzündungsgrad (0-3)

3.4.3 Zusammenhang zwischen Leukozyten und dem makroskopisch ermittelten Entzündungsgrad

Die Leukozyten zeigen eine schwache, nicht signifikante Korrelation mit dem makroskopisch ermittelten Entzündungsgrad in der CU-Gruppe ($R=0,244$, $p=0,136$). In der MC-Gruppe ist gar keine Korrelation vorhanden ($R=0,00$, $p=1,00$) (Abb. 7).

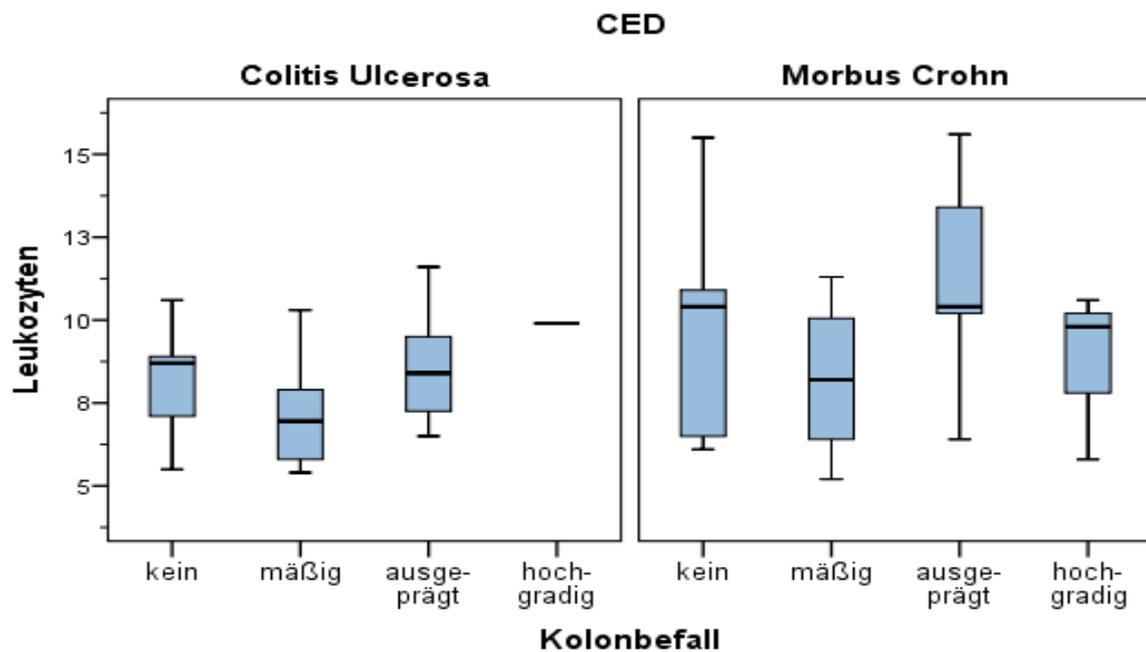


Abbildung 7: Korrelation zwischen Leukozyten (1000/μl) und dem makroskopisch ermittelten Entzündungsgrad (0-3)

3.4.4 Zusammenhang zwischen Leukozyten und dem histologisch ermittelten Entzündungsgrad

Die Leukozyten zeigen eine schwach positive, jedoch nicht signifikante, Korrelation mit der Ausprägung der histologischen Befunde in der CU-Gruppe ($R=0,321$, $p=0,06$). In der MC-Gruppe liegt eine schwach negative, nicht signifikante Korrelation der Leukozyten mit dem histologisch ermittelten Grad der Entzündung vor ($R=-0,201$, $p=0,342$) (Abb. 8).

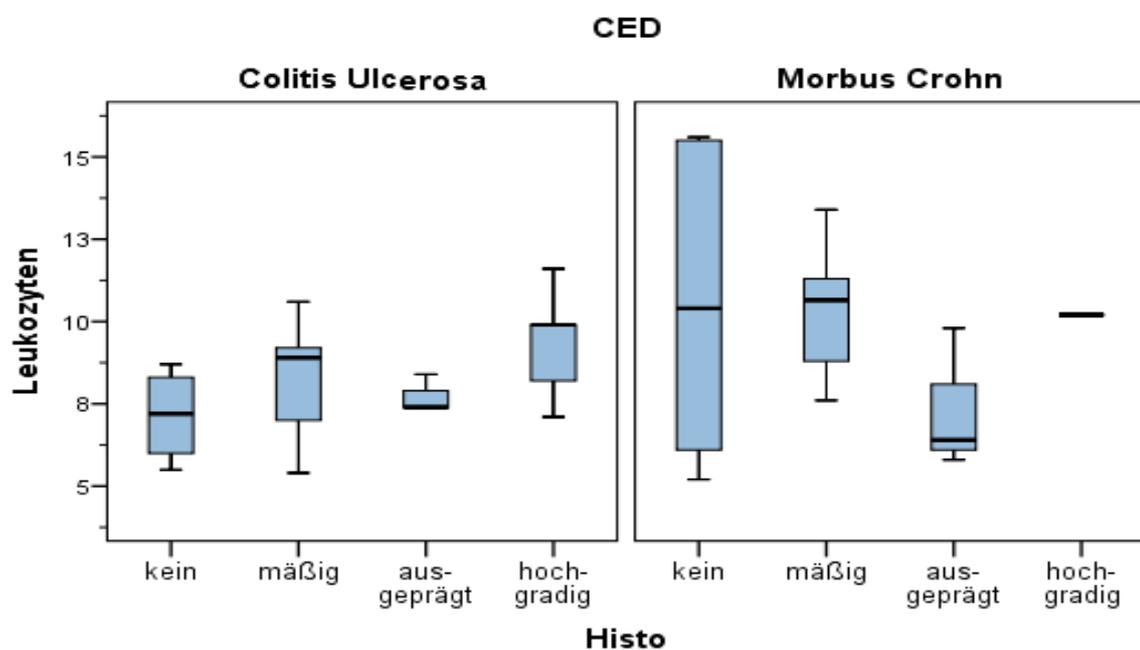


Abbildung 8: Korrelation zwischen Leukozyten (1000/ μ l) und dem histologisch ermittelten Entzündungsgrad (0-3)

3.4.5 Zusammenhang zwischen CRP und dem makroskopisch ermittelten Entzündungsgrad

Ein Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und dem makroskopisch ermittelten Entzündungsgrad ist in der CU-Gruppe nicht zu verzeichnen. ($R=0,044$, $p=0,845$). In der MC-Gruppe ist eine schwach positive, nicht signifikante Korrelation zu beobachten ($R=0,307$, $p=0,197$) (Abb. 9).

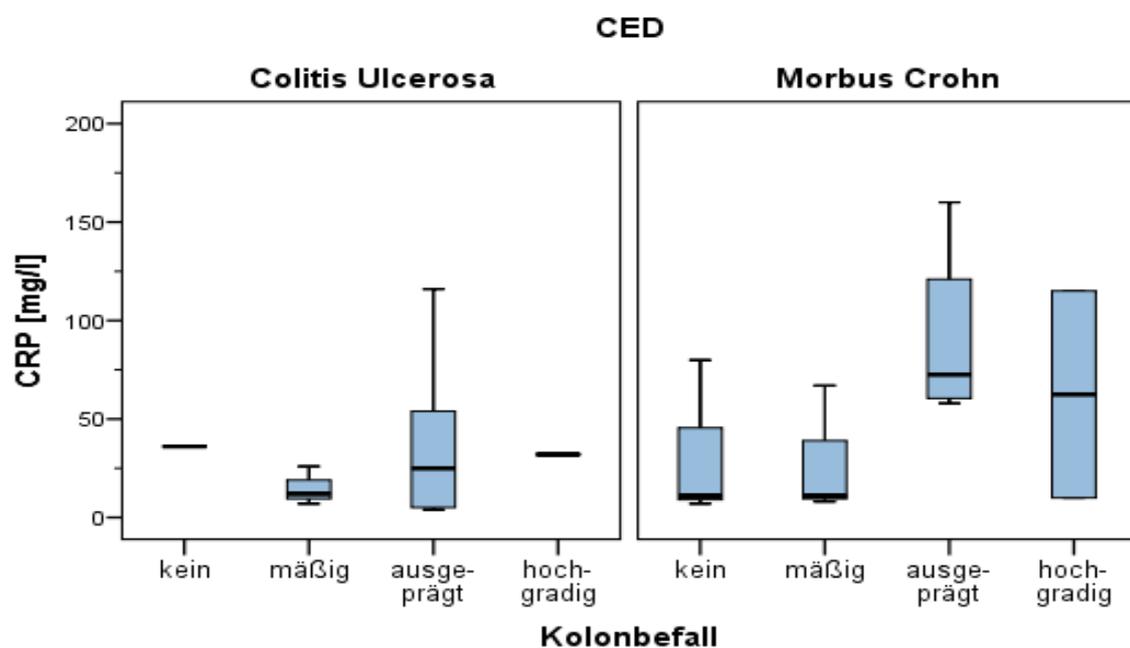


Abbildung 9: Korrelation zwischen CRP (mg/l) und dem makroskopisch ermittelten Entzündungsgrad (0-3)

3.4.6 Zusammenhang zwischen CRP und dem histologisch ermittelten Entzündungsgrad

Auch zwischen CRP und dem histologisch ermittelten Entzündungsgrad liegt in der CU-Gruppe keine Korrelation vor ($R=0,075$, $p=0,746$). In der MC-Gruppe ist eine schwach positive, nicht signifikante Korrelation zu beobachten ($R=0,229$, $p=0,393$) (Abb. 10).

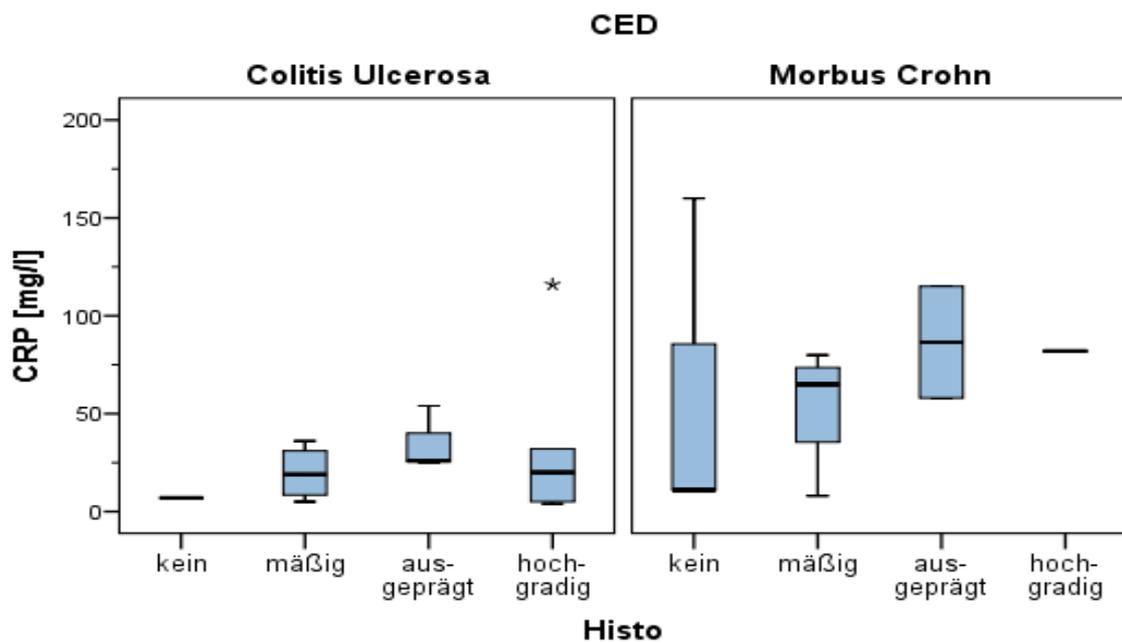


Abbildung 10: Korrelation zwischen CRP (mg/l) und dem histologisch ermittelten Entzündungsgrad (0-3)

4 Diskussion

Ein in den letzten Jahren untersuchtes und in den Vordergrund getretenes Therapieziel der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die mukosale Heilung. Studien haben gezeigt, dass fäkale Biomarker zur Ermittlung des mukosalen Aktivitätszustandes in der Diagnostik eingesetzt werden können. Ein in aktuellen Studien im Fokus stehender fäkaler Biomarker ist das Calprotectin.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Validität von Calprotectin als Surrogatmarker entzündlicher Aktivität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Um eine Korrelation von Calprotectin und dem entzündlichen Zustand der intestinalen Mukosa zu überprüfen, wurde es zum einen mit den histologischen und makroskopischen Befunden der Koloskopien und zum anderen mit den serologischen Entzündungsparametern CRP und Leukozyten verglichen. Zum Vergleich wurden zusätzlich CRP und Leukozyten jeweils mit den histologischen und makroskopischen Befunden auf eine Korrelation untersucht.

Eine signifikante Korrelation konnte zwischen der Höhe des Calprotectins und der Ausprägung des histologischen Befundes sowie des makroskopischen Befundes jeweils für beide Patientengruppen gezeigt werden.

Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte sich zwischen Calprotectin und CRP sowie Calprotectin und Leukozyten eine schwach positive Korrelation.

Zwischen sowohl CRP, als auch den Leukozyten und den histologischen und makroskopischen Befunden ergab sich keine signifikante Korrelation.

Der wie oben beschriebene Nachweis einer signifikanten Korrelation zwischen Calprotectin und den histologischen und makroskopischen Koloskopie-Befunden für beide Patientenkollektive steht im Einklang mit der bestehenden Datenlage. Es gibt mehrere Studien, die eine Assoziation zwischen Calprotectin und der intestinalen Inflammation gezeigt haben (Dignass et al., 2012; Gecse et al., 2015; Lee et al., 2017; Preiß et al., 2014; Sipponen and Kolho, 2015; Smith and Gaya, 2012; Van Assche et al., 2010a; van Rheenen et al., 2010).

Bei dem Vergleich der diagnostischen Genauigkeit von Calprotectin und CRP in Bezug zur endoskopischen Krankheitsaktivität, wird dem fäkalen Biomarkern eine deutliche Überlegenheit gegenüber dem CRP in der Sensitivität zugesprochen (Lin et al., 2014; Mosli et al., 2015). Trotz der vermeintlich geringeren Aussagekraft wird das CRP, nicht zuletzt aus Praktikabilitätsgründen, in der Klinik zur Evaluation der Krankheitsaktivität bei

CED eingesetzt. Die aktuelle Leitlinie zur Diagnostik und Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankung führt an, dass CRP in der Diagnostik des MC zur Therapieentscheidung und Verlaufskontrolle bzw. Risikoabschätzung eines Rezidivs herangezogen werden kann (Preiß et al., 2014). So konnte z.B. in der Sonic Studie nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem erhöhten CRP besser auf Biologica ansprachen, als Patienten ohne CRP-Erhöhung (Colombel et al., 2010). Problematisch bei der klinischen Anwendung des CRP ist dessen niedriger negativer prädiktiver Wert. Eine relevante Zahl an MC Patienten weist trotz Entzündungsaktivität ein niedriges CRP auf (Preiß et al., 2014). Auch im Rahmen der Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa findet das CRP Einsatz. Der CRP-Anstieg ist jedoch deutlich niedriger als bei Morbus Crohn Patienten. Bei distalem Befallmuster und nur milder oder moderater Colitis kann das CRP normal ausfallen. Keine Veränderungen der Entzündungsparameter sind, trotz Krankheitsaktivität, bei einer Proktitis zu erwarten (Dignass et al., 2011).

Entgegen dem in den oben angeführten Studien bestätigten Zusammenhang von CRP und der intestinalen Inflammation sowie auch CRP und Calprotectin (Limburg et al., 2000; Sipponen et al., 2008b; Yang et al., 2015), konnten wir weder eine signifikante Korrelation zwischen CRP und Calprotectin, noch zwischen CRP und der kolorektalen Inflammation nachweisen.

Dies könnte unter anderem daran liegen, dass es eine Diskrepanz des Anstiegs von Calprotectin zwischen Ileum- und Koloninflammation gibt. Ist die Entzündungsreaktion bei Morbus Crohn Patienten im Kolon lokalisiert, steigt Calprotectin stärker an als bei einer Entzündung im Ileum (Foell et al., 2008; Schoepfer et al., 2010; Sipponen et al., 2008a). In einer Studie von Schoepfer et al. mit nach Befallmuster des Morbus Crohn aufgeteilten Patientengruppen, wurde die höchste Korrelation mit Calprotectin beim Ileozäkalfall ermittelt, wohingegen der Anstieg des Calprotectins beim isolierten Ileumbefall deutlich niedriger ausfiel (Schoepfer et al., 2010). Beim Auftreten einer Proktitis kann unabhängig vom Entzündungsgrad sowohl das CRP wie auch das Calprotectin im Normbereich liegen. Der lokalisationsbedingte Unterschied der Reaktion des Calprotectins auf die Inflammation könnte einen Erklärungsansatz für die schwache, nicht signifikante Korrelation zwischen CRP und Calprotectin in der Studie der vorliegenden Arbeit bieten, denn eine differenzierte Betrachtung des Calprotectins bezüglich der Lokalisation der Inflammation ist hier nicht mit eingegangen.

In einer jüngsten Studie von Yang et al. wurde auch eine Abhängigkeit des CRP-Anstiegs von der Lokalisation der Entzündung nachgewiesen. Ein CRP-Anstieg war bei Ileum-Befall in 55,3%, bei ileozäkalem Befall in 85,7% und bei Kolon-Befall in 90% zu verzeichnen (Yang et al., 2015). Der Vergleich der Ergebnisse der beiden zuletzt genannten Studien kann als weiterer Erklärungsansatz für die Diskrepanz von CRP und Calprotectin dienen. Der höchste Anstieg des CRP ist bei Kolonbefall und der höchste Anstieg des Calprotectins bei ileozäkaler Entzündungsreaktion zu verzeichnen.

Einige wenige Studien zeigten hingegen keine Differenz in der Sensitivität von Calprotectin zwischen Dünndarm- und Dickdarmbeteiligung (Jensen et al., 2011) sowie auch keine lokalisationspezifische Sensibilität des CRP beim Morbus Crohn (Henriksen et al., 2008).

Es ist zusätzlich anzuführen, dass fehlende Standards, z.B. unterschiedliche Cut-off-Werte, Vergleichsparameter und Endoskopie-Scores den Vergleich von Studien zu fäkalen Biomarkern erschweren.

Auch wenn in der hier vorliegenden Arbeit die Korrelation zwischen Calprotectin und CRP in beiden Patienten-Gruppen nicht signifikant war, besteht ein Trend für eine stärkere Korrelation bei den CU-Patienten.

Eine Diskrepanz des CRP-Anstiegs zwischen beiden Krankheitsentitäten wurde in mehreren Studien beobachtet. Anders als bei unserem Ergebnis wird in den meisten Fällen jedoch ein deutlicherer CRP-Anstieg bei MC-Patienten verzeichnet. Dieser soll sowohl bei Diagnosestellung als auch im Verlauf ausgeprägter ausfallen. Bei CU-Patienten steigt das CRP nicht so stark an und bleibt teilweise sogar im Normbereich (Henriksen et al., 2008).

Die Entzündung ist bei CU auf die Mukosa beschränkt, wohingegen bei MC eine transmurale Inflammation vorliegt. CRP ist ein Akute-Phase-Protein, das primär von Hepatozyten gebildet wird. Die Ausschüttung des Proteins wird durch Mediatoren wie Interleukin 6 (IL6, IL1b und TNF α) reguliert. Es wurde nachgewiesen, dass MC-Patienten im Gegensatz zu CU-Patienten sowohl höhere CRP- als auch IL6-Werte haben (Gross et al., 1992). Ein wichtiger Faktor in der Synthese von IL6 und TNF α ist mesenteriales Fett (Desreumaux et al., 1999). Es wurde eine Assoziation zwischen CRP, IL6, TNF α und dem Body-Mass-Index (BMI) bei gesunden Menschen (Maachi et al., 2004) sowie eine Akkumulation von intraabdominalem Fett bei MC-Patienten beobachtet (Desreumaux et al., 1999).

So ließe sich die unterschiedliche CRP-Produktion bei CU- und MC-Patienten erklären, abschließend ist diese Differenz jedoch noch nicht ausreichend verstanden (Lewis, 2011).

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns der vorliegenden Arbeit ist ein Vergleich mit den genannten Studien erschwert.

Hinzu kommt, dass CRP ebenso im Rahmen anderer inflammatorischer Erkrankungen erhöht sein kann. Stress, Neoplasien sowie bakterielle, fungale und schwere virale Infektionen können zu einer CRP-Erhöhung führen (Vermeire et al., 2004). Bei einigen Individuen, den sogenannten CRP-Non-Respondern, bleibt ein CRP-Anstieg, trotz systemischer Entzündung, aus. (Henderson et al., 2015; Jones et al., 2008; Kathiresan et al., 2006).

Auch die Leukozyten weisen weder mit Calprotectin noch mit den makroskopischen und histologischen Endoskopie-Befunden in der hier vorliegenden Arbeit eine statistisch signifikante Korrelation auf.

So wie das CRP zählen auch die Leukozyten zu den serologischen Entzündungsmarkern, die keine Spezifität für den Gastrointestinaltrakt aufweisen, sondern eine systemische Entzündung widerspiegeln. Das fäkale Calprotectin hat im Vergleich eine höhere Spezifität, da es proportional mit dem Einstrom von Neutrophilen in das Darmlumen ansteigt (Dabritz et al., 2014; Sipponen et al., 2008b). Weitere Studien bestätigten die Überlegenheit von Calprotectin in der diagnostischen Genauigkeit gegenüber serologischen Entzündungsparametern wie CRP und Leukozyten (Kawashima et al., 2017; Langhorst et al., 2008; Moein et al., 2017; Schoepfer et al., 2010).

Betrachtet man die Korrelationsanalysen der Leukozyten mit Calprotectin und mit den Ausprägungen der endoskopischen und histologischen Befunde, muss erwähnt werden, dass Patienten ggfs. zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine immunmodulierende oder steroidhaltige Therapie bekamen, wodurch eine Veränderung im Blutbild hervorgerufen worden sein könnte (Schoepfer et al., 2010). Beispielsweise kann durch eine Therapie mit Glukokortikoiden eine Leukozytose (Naumann et al., 2008) und durch eine Therapie mit Thiopurinen eine schwere Leukopenie entstehen (Dignass et al., 2011). Das von den Hepatozyten gebildete CRP wird hingegen nicht durch eine Medikamenteneinnahme beeinflusst. Diese Tatsache, zusammen mit dem schnellen Anstieg des CRP und der relativ kurzen Halbwertszeit von 19 Stunden, hatten bislang dem CRP zu seiner Vorrangstellung als Entzündungsparameter in der Diagnostik der CED verholfen (Vermeire et al., 2004).

Eine Medikamentenanamnese war nicht Bestandteil dieser Studie. Über mögliche Interaktionen kann daher nur spekuliert werden.

Auch andere Faktoren haben einen Einfluss auf die Leukozyten: Stress, körperliche Anstrengung, Schwangerschaft, der Genuss bestimmter Lebensmittel und Rauchen können wie auch Infektionen, chronische Entzündungen anderer Genese, myeloproliferative Erkrankungen, Infarkte oder akute Blutungen zu einer Leukozytose führen (Naumann et al., 2008).

Schoepfer et al. untersuchten ebenfalls die Korrelation von Calprotectin, CRP und Leukozyten und CDAI mit der endoskopischen Aktivität gemessen am SES-CD bei Morbus Crohn Patienten. Analog zu den Ergebnissen in der hier vorliegenden Arbeit eignete sich Calprotectin am besten zur Krankheitsevaluation. Es korrelierten zwar alle Parameter signifikant mit der endoskopischen Krankheitsaktivität, doch nur Calprotectin vermochte zwischen einer inaktiven, milden, moderaten und hoch aktiven Krankheitsaktivität zu unterscheiden und erwies sich somit als diagnostisch wertvollster Parameter. Das CRP lies ebenfalls eine Differenzierung zwischen milder und moderater und moderater und hoher Aktivität zu, konnte jedoch nicht zwischen inaktiver und milder Aktivität unterscheiden. Anhand der Leukozyten konnte nur zwischen einer moderaten und hohen Krankheitsaktivität unterschieden werden. Am schlechtesten korrelierte der CDAI mit dem SES-CD (Schoepfer et al., 2010).

Bei Schoepfer et al. erfolgte die Bestimmung des Calprotectins, des CRP und der Leukozyten innerhalb der letzten 72 Stunden vor der Endoskopie. Der zeitliche Rahmen für die Diagnostik von einem Monat begünstigte in unserer Studie ggfs. eine Verzerrung der Korrelationen. Zwischen Endoskopie-Befund und Leukozyten-Bestimmung könnten potentiell 30 Tage vergangen sein. Die neutrophilen Granulozyten, die den Hauptanteil der Leukozyten ausmachen und eine entscheidende Rolle bei der Immunabwehr spielen, haben eine Lebensdauer von ca. 1 bis 4 Tagen und zirkulieren etwa nur 10 Stunden in den Blutgefäßen. Daher kann sich eine Veränderung der systemischen Entzündungsaktivität, beispielsweise durch eine begonnene Therapie, innerhalb kürzester Zeit durch einen Anstieg oder Abfall der Leukozyten bemerkbar machen. Die Leukozytenzahl spiegelt demzufolge nicht unmittelbar den intestinalen Inflammationszustand wider.

Auch der Calprotectin-Wert kann durch andere Faktoren beeinflusst werden. Es wurde nachgewiesen, dass die Einnahme von NSAR und Protonenpumpen-Hemmern, gastrointestinale Infektionen wie z.B. eine bakterielle oder virale Gastroenteritis sowie eine Helicobacter-pylori-positive Gastritis, Tumorleiden und andere gastrointestinale Erkrankungen wie eine Zöliakie, Refluxkrankheit, zystische Fibrose oder mikroskopische

Colitis zu einem Anstieg des fäkalen Calprotectins führen können. (Smith and Gaya, 2012; Tibble et al., 1999; van Rheeën et al., 2010).

Zusätzlich sind die Maximalwerte für die Calprotectinbestimmung in den Laboren des FEK und UKE unterschiedlich festgelegt. Am UKE wurde der Calprotectin-Wert bis maximal 840 µg/g bestimmt, am FEK bis 1200 µg/g und bei einem extern erhobenen Befund bis 2500 µg/g. Hieraus ergibt sich potentiell ein weiterer Einflussfaktor für die Korrelationsberechnungen.

Bei der genauen Betrachtung der Korrelationsanalyse von Calprotectin und der kolorektalen Inflammation fällt auf, dass bei dem Vergleich mit der Ausprägung der histologischen Befunde beide Patientengruppen in etwa gleich abschneiden, wohingegen bei dem Vergleich der Ausprägung des makroskopischen Befundes und Calprotectin, die Korrelation bei den Morbus Crohn Patienten etwas besser ausfällt.

Viele Studien evaluierten die Einsatzfähigkeit von Calprotectin in der Diagnostik der CED gemeinsam oder jeweils einzeln für Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa (de Suray et al., 2012; Dignass et al., 2012; Kennedy et al., 2015; Lee et al., 2017; Schoepfer et al., 2010; Van Assche et al., 2010a). In einigen Veröffentlichungen kristallisiert sich jedoch eine gewisse Überlegenheit des Calprotectins in der Diagnostik bei Colitis ulcerosa heraus. Es wird postuliert, dass Calprotectin bei CU präziser die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit als bei MC vorhersagt (Costa et al., 2005) und dass bei MC diesbezüglich nur eine Korrelation bei reinem Kolonbefall signifikant ist (D’Inca et al., 2008; Smith and Gaya, 2012). Auch die Spezifität von Calprotectin soll laut einer großen Meta-Analyse und systematischem Review bei CU etwas höher sein als bei MC (Mosli et al., 2015), wie auch die Korrelation mit der Krankheitsaktivität (Gisbert and McNicholl, 2009; Moein et al., 2017).

Besonders bei den Analysen der Korrelationen von Calprotectin und der endoskopischen Krankheitsaktivität ist zu bedenken, dass hier ein enzymatisch bestimmter Wert mit einem subjektiv bestimmten Wert verglichen wird. Es gibt zwar Scoring-Systeme, die die Beurteilung des makroskopischen Zustands der Mukosa standardisieren und damit die inter- und intra-Beobachter-Variabilität reduzieren sollen (Mayo-Scoring-System, CDEIS, SES-CD). Eine gewisse Subjektivität bei der Bewertung der Endoskopie-Befunde kann jedoch nicht ganz ausgeschlossen werden und ist bei der Einordnung der Studienergebnisse zu berücksichtigen.

Die Validität der endoskopischen Scores für MC und CU wurde in einigen Studien untersucht (Bewtra et al., 2014; Daperno et al., 2014; Khanna et al., 2016; Paine, 2014; Samaan et al., 2014). Daperno et al. untersuchten dabei auf die Interrater Reliabilität. Die nach Kappa berechnete Beobachterübereinstimmung für den endoskopischen Mayo-Subscore war 0,53 für die Experten und 0,71 für die Nicht-Experten-Gruppe. Der Intraclass correlation coefficient (ICC) war für die SES-CD 0,93 für die Experten und 0,67 für die Nicht-Experten. In unserer Studie kamen der SES-CD und der Mayo-Subscore zur Anwendung. Möglicherweise lässt sich anhand der schlechteren Beobachterübereinstimmung beim Mayo-Subscore die schwächere Korrelation von Calprotectin und den makroskopischen Befunden bei den CU-Patienten gegenüber den MC-Patienten in unserer Studie erklären.

Zu berücksichtigen ist auch, dass die oben genannten Scoring Systeme vornehmlich in Studien Anwendung finden und für den klinischen Alltag meist als zu aufwendig empfunden werden. Da es sich bei unserer Studie um eine retrospektive Querschnittsstudie handelt, konnte folglich nicht gewährleistet werden, dass alle Endoskopien entsprechend den Scoring Systemen beurteilt wurden. In der Mehrzahl der Fälle wurde nachträglich anhand der Endoskopie-Bilder und der schriftlichen Befunde ein Entzündungsgrad festgelegt, wodurch ein Spielraum für Abweichungen im Hinblick auf die Beurteilung entsteht.

Zur Verbesserung der Interrater-Reliabilität bei den CU-Patienten wäre es zu empfehlen, in zukünftigen Studien den UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) anzuwenden, der sich in den letzten Jahren gegenüber dem Mayo-Subscore als diagnostisch genauer erwiesen hat (Lee et al., 2017).

Die Einteilung der Histologie-Befunde erfolgte entsprechend dem vom Pathologen beschriebenen Entzündungsgrad in vier Stufen (0-3). Es lag, anders als bei der makroskopischen Beurteilung, kein Scoring-System als Grundlage vor. Der Nancy Index oder der Robarts Histopathology Index für CU (Mosli et al., 2017) sowie der Naini und Cortina Score für MC (Novak et al., 2017) sind verfügbare Scoring Systeme. Eine ausreichende Validierung existiert für diese bislang noch nicht. Die fehlende Standardisierung der histologischen Befunde erschwert daher zusätzlich die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse.

Die in dieser Arbeit nachgewiesene, signifikant positive Korrelation von Calprotectin und dem mukosalen Entzündungsgrad lässt auf eine Rolle des Calprotectins in der Verlaufskontrolle zur Früherkennung von Rezidiven spekulieren.

Es wird postuliert, dass bei den sich in Remission befindenden CED-Patienten durchgehend eine schwache inflammatorische Aktivität vorliegt und die klinischen Symptome erst nach Aufflammen des Entzündungsprozesses folgen (Saverymuttu, 1986). Da es sich bei der Entzündungsaktivität um einen kontinuierlichen Prozess handelt, könnte die regelmäßige Calprotectin-Bestimmung, mit Rückschluss auf den mukosalen Entzündungszustand, frühzeitig auf ein Rezidiv hindeuten.

Es wurden bereits einige Studien zur Korrelation zwischen Calprotectin und der inflammatorischen Aktivität der Darmschleimhaut im Hinblick auf die Früherkennung von Rezidiven durchgeführt (Costa et al., 2005; D’Inca et al., 2008; Mao et al., 2012; Tibble et al., 2000). Es konnten hierbei Rezidive sowohl endoskopisch, als auch anhand eines Calprotectin-Anstiegs erkannt werden (Mao et al., 2012; Tibble et al., 2000).

Eine regelmäßige Calprotectin-Bestimmung im Stuhl ermögliche demnach ein engmaschiges Monitoring der Entzündungsaktivität. In Ergänzung zu der als Goldstandard angesehenen Koloskopie könnte hiermit ein Rezidiv frühzeitig erkannt und eine gezielte Therapie zeitnah eingeleitet werden. Dadurch wären potentiell geringere Nebenwirkungen der Therapie, eine Stabilisierung der Remission und die Verhinderung eines Rezidivs zu erreichen (Tibble et al., 2000).

Abschließend kann die Frage nach der Validität von Calprotectin als Surrogatmarker entzündlicher Aktivität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen durch die signifikante Korrelation von Calprotectin mit dem mukosalen Entzündungszustand, gemessen an den histologischen und makroskopischen Endoskopie-Befunden, positiv beantwortet werden.

Daher und aufgrund der vorteilhaften Eigenschaften im klinischen Alltag, ist die Bestimmung des fäkalen Calprotectins in der Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zu empfehlen.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Validität von Calprotectin als Surrogatmarker entzündlicher Aktivität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu überprüfen. Dafür wurde Calprotectin mit dem mukosalen Erkrankungszustand, gemessen an endoskopischen und histologischen Befunden, korreliert. Des Weiteren wurde Calprotectin mit den serologischen Markern CRP und Leukozyten als auch die serologischen Marker mit den Endoskopie- und Histologie-Befunden auf Korrelationen untersucht.

Wir konnten mit dieser Studie eine positive signifikante Korrelation von Calprotectin mit der kolorektalen Entzündungsaktivität nachweisen. Für CRP und Leukozyten bestand keine signifikante Korrelation.

Eine Limitation dieser Studie ist der retrospektive Charakter, der mitunter die Vergleichbarkeit der Parameter erschwerte.

Diese Arbeit unterstreicht, dass Calprotectin aufgrund seiner positiven Eigenschaften ein hilfreiches Mittel in der Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen darstellt.

In der Zusammenschau der Ergebnisse und der aktuellen Studienlage etabliert sich die nicht-invasive Calprotectin-Bestimmung im Stuhl als Ergänzung der Endoskopie in der Diagnostik und Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.

6 Summary

Goal of this study was to verify the validation of Calprotectin as a surrogate marker for inflammatory activity in inflammatory bowel diseases. Therefore a correlation between Calprotectin and the mucosal disease activity, as measured by endoscopic and histologic findings, was performed. In addition correlations between Calprotectin and the serological markers CRP and Leucocytes were examined as well as between the serological markers and the endoscopic and histologic findings.

With this study we could demonstrate a positive, significant correlation between Calprotectin and the colorectal inflammatory activity. For CRP and Leucocytes there was no significant correlation.

A limitation of this study was its retrospective character, which led to difficulties when comparing the parameters.

This work underlines, that Calprotectin is due to its positive characteristics a useful tool in the diagnostic of inflammatory bowel disease. In accordance with the present state of scientific knowledge, this study endorses the non-invasive faecal examination of Calprotectin as an addition to the endoscopy in the diagnostic and therapy of inflammatory bowel disease.

7 Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
ASCA	Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörper
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDEIS	Crohn's disease endoscopic index of severity
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis Ulcerosa
DAMP	Damage associated molecular pattern protein
EIM	Extraintestinale Manifestation
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FEK	Friedrich Ebert Krankenhaus
g	Gramm
ICC	Intra-class correlation coefficient
IL1b	Interleukin 1b
IL6	Interleukin 6
kDA	Kilo Dalton
l	Liter
MC	Morbus Crohn
mg	Milligramm
MRP-8/14	Myeloid-related protein-8/14
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
SES-CD	Simple endoscopic score for Crohn's disease
TNF-α	Tumornekrose-Faktor alpha
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

8 Literaturverzeichnis

- A. DIGNASS¹, J. C. P., D. E. AUST³, F. AUTSCHBACH⁴, A. BALLAUFF⁵, G. BARRETTON³, B. BOKEMEYER⁶, S. FICHTNER-FEIGL⁷, S. HAGEL⁸, K. R. H., G. JANTSCHKEK¹⁰, A. KROESEN¹¹, W. KRUIS¹², T. KUCHARZIK¹³, J. LANGHORST¹⁴, M. REINSHAGEN¹⁵, G. ROGLER¹⁶, D. S., C. SCHMIDT⁸, S. SCHREIBER¹⁸, H. SCHULZE¹, E. STANGE⁹, M. ZEITZ², J. C. HOFFMANN¹⁷, & STALLMACH, A. 2011. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 –Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz.
- ANNESE, V., DAPERNO, M., RUTTER, M. D., AMIOT, A., BOSSUYT, P., EAST, J., FERRANTE, M., GOTZ, M., KATSANOS, K. H., KIESSLICH, R., ORDAS, I., REPICI, A., ROSA, B., SEBASTIAN, S., KUCHARZIK, T. & ELIAKIM, R. 2013. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 7, 982-1018.
- ASSCHE, D. N. M. D. G. V. 2007 Defining and validating cut-offs for the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease. *Gastroenterology*.
- BARTOSCH, S., FITE, A., MACFARLANE, G. T. & MCMURDO, M. E. 2004. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol*, 70, 3575-81.
- BAUMGART, D. C. 2009. Diagnostik und Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *Deutsches Ärzteblatt*, 106, 123-33.
- BEATTIE, R. M., WALKER-SMITH, J. A. & MURCH, S. H. 1995. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child*, 73, 354-5.
- BENCHIMOL, E. I., MACK, D. R., GUTTMANN, A., NGUYEN, G. C., TO, T., MOJAVERIAN, N., QUACH, P. & MANUEL, D. G. 2015. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*, 110, 553-63.
- BERNSTEIN, C. N., BLANCHARD, J. F., RAWSTHORNE, P. & WAJDA, A. 1999. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol*, 149, 916-24.
- BERNSTEIN, C. N., SHANAHAN, F., ANTON, P. A. & WEINSTEIN, W. M. 1995. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc*, 42, 232-7.
- BERNTZEN, H. B. & FAGERHOL, M. K. 1990. L1, a major granulocyte protein; isolation of high quantities of its subunits. *Scand J Clin Lab Invest*, 50, 769-74.
- BEST, W. R. 2006. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis*, 12, 304-10.

- BEST, W. R., BECKTEL, J. M., SINGLETON, J. W. & KERN, F., JR. 1976. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, 70, 439-44.
- BEWTRA, M., BRENSINGER, C. M., TOMOV, V. T., HOANG, T. B., SOKACH, C. E., SIEGEL, C. A. & LEWIS, J. D. 2014. An optimized patient-reported ulcerative colitis disease activity measure derived from the Mayo score and the simple clinical colitis activity index. *Inflamm Bowel Dis*, 20, 1070-8.
- BISCHOFF, S. C., GRABOWSKY, J. & MANNS, M. P. 1997. Quantification of inflammatory mediators in stool samples of patients with inflammatory bowel disorders and controls. *Dig Dis Sci*, 42, 394-403.
- CLEYNEN, I., BOUCHER, G., JOSTINS, L., SCHUMM, L. P., ZEISSIG, S., AHMAD, T., ANDERSEN, V., ANDREWS, J. M., ANNESE, V., BRAND, S., BRANT, S. R., CHO, J. H., DALY, M. J., DUBINSKY, M., DUERR, R. H., FERGUSON, L. R., FRANKE, A., GEARRY, R. B., GOYETTE, P., HAKONARSON, H., HALFVARSON, J., HOV, J. R., HUANG, H., KENNEDY, N. A., KUPCINSKAS, L., LAWRENCE, I. C., LEE, J. C., SATSANGI, J., SCHREIBER, S., THEATRE, E., VAN DER MEULEN-DE JONG, A. E., WEERSMA, R. K., WILSON, D. C., PARKES, M., VERMEIRE, S., RIOUX, J. D., MANSFIELD, J., SILVERBERG, M. S., RADFORD-SMITH, G., MCGOVERN, D. P., BARRETT, J. C. & LEES, C. W. 2016. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*, 387, 156-67.
- COREMANS, G., RUTGEERTS, P., GEBOES, K., VAN DEN OORD, J., PONETTE, E. & VANTRAPPEN, G. 1984. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*, 30, 167-72.
- COSTA, F., MUMOLO, M. G., CECCARELLI, L., BELLINI, M., ROMANO, M. R., STERPI, C., RICCHIUTI, A., MARCHI, S. & BOTTAL, M. 2005. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*, 54, 364-8.
- CROHN BB, G. L., OPPENHEIMER GD 1932. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *Jama*.
- D'HAENS, G., GEBOES, K., PEETERS, M., BAERT, F., ECTORS, N. & RUTGEERTS, P. 1997. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol*, 92, 1275-9.
- 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, 763-86.
- D'INCA, R., DAL PONT, E., DI LEO, V., BENAZZATO, L., MARTINATO, M., LAMBOGLIA, F., OLIVA, L. & STURNIOLO, G. C. 2008. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol*, 103, 2007-14.
- DABRITZ, J., MUSCI, J. & FOELL, D. 2014. Diagnostic utility of faecal biomarkers in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 20, 363-75.

- DAPERNO, M., COMBERLATO, M., BOSSA, F., BIANCONE, L., BONANOMI, A. G., CASSINOTTI, A., COSINTINO, R., LOMBARDI, G., MANGIAROTTI, R., PAPA, A., PICA, R., RIZZELLO, F., D'INCA, R. & ORLANDO, A. 2014. Inter-observer agreement in endoscopic scoring systems: preliminary report of an ongoing study from the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Dig Liver Dis*, 46, 969-73.
- DAPERNO, M., D'HAENS, G., VAN ASSCHE, G., BAERT, F., BULOIS, P., MAUNOURY, V., SOSTEGNI, R., ROCCA, R., PERA, A., GEVERS, A., MARY, J. Y., COLOMBEL, J. F. & RUTGEERTS, P. 2004. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*, 60, 505-12.
- DESREUMAUX, P., ERNST, O., GEBOES, K., GAMBIEZ, L., BERREBI, D., MULLER-ALOUF, H., HAFRAOUI, S., EMILIE, D., ECTORS, N., PEUCHMAUR, M., CORTOT, A., CAPRON, M., AUWERX, J. & COLOMBEL, J. F. 1999. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 117, 73-81.
- DIGNASS, A., ELIAKIM, R., MAGRO, F., MAASER, C., CHOWERS, Y., GEBOES, K., MANTZARIS, G., REINISCH, W., COLOMBEL, J. F., VERMEIRE, S., TRAVIS, S., LINDSAY, J. O. & VAN ASSCHE, G. 2012. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*, 6, 965-90.
- DORIN, J. R., NOVAK, M., HILL, R. E., BROCK, D. J., SECHER, D. S. & VAN HEYNINGEN, V. 1987. A clue to the basic defect in cystic fibrosis from cloning the CF antigen gene. *Nature*, 326, 614-7.
- EHMS H, M. B., BORCHARD F, WIENBECK M, STROHMEYER G 1977. Endoskopische und histologische Befunde im oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit Morbus Crohn. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin*, 83, 455-459.
- FAGERHOL, M. K., DALE, I., ANDERSON, T. 1980. Release and Quantitation of Leucocyte Derived Protein (L1). *Scandinavian Journal of Haematology*, 24, 393-398.
- FIELDING, J. F. 1986. The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn's disease patients. *J Clin Gastroenterol*, 8, 655-7.
- FOELL, D., WITTKOWSKI, H., REN, Z., TURTON, J., PANG, G., DAEBRITZ, J., EHRCHEN, J., HEIDEMANN, J., BORODY, T., ROTH, J. & CLANCY, R. 2008. Phagocyte-specific S100 proteins are released from affected mucosa and promote immune responses during inflammatory bowel disease. *J Pathol*, 216, 183-92.
- FRANK, D. N., ST AMAND, A. L., FELDMAN, R. A., BOEDEKER, E. C., HARPAZ, N. & PACE, N. R. 2007. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 13780-5.
- FRISCH, M., JOHANSEN, C., MELLEMKJAER, L., ENGELS, E. A., GRIDLEY, G., BIGGAR, R. J. & OLSEN, J. H. 2001. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery*, 130, 36-43.

- FROLKIS, A., DIELEMAN, L. A., BARKEMA, H. W., PANACCIONE, R., GHOSH, S., FEDORAK, R. N., MADSEN, K. & KAPLAN, G. G. 2013. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*, 27, e18-24.
- GARCIA RODRIGUEZ, L. A., RUIGOMEZ, A. & PANES, J. 2006. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 130, 1588-94.
- GASCHE, C., SCHOLMERICH, J., BRYNSKOV, J., D'HAENS, G., HANAUER, S. B., IRVINE, E. J., JEWELL, D. P., RACHMILEWITZ, D., SACHAR, D. B., SANDBORN, W. J. & SUTHERLAND, L. R. 2000. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*, 6, 8-15.
- GECSE, K. B., BRANDSE, J. F., VAN WILPE, S., LOWENBERG, M., PONSIOEN, C., VAN DEN BRINK, G. & D'HAENS, G. 2015. Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 1-7.
- GRANDBASTIEN, B., PEETERS, M., FRANCHIMONT, D., GOWER-ROUSSEAU, C., SPECKEL, D., RUTGEERTS, P., BELAICHE, J., CORTOT, A., VLIETINCK, R. & COLOMBEL, J. F. 1998. Anticipation in familial Crohn's disease. *Gut*, 42, 170-4.
- GREENSTEIN, A. J., JANOWITZ, H. D. & SACHAR, D. B. 1976. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*, 55, 401-12.
- GROSS, V., ANDUS, T., CAESAR, I., ROTH, M. & SCHOLMERICH, J. 1992. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 102, 514-9.
- GUARISO, G., GASPARETTO, M., DAY, A. S. & HENDERSON, P. 2014. Epidemiology and Natural History of IBD in the Paediatric Age. *Gastroenterol Res Pract*, 2014, 432807.
- HALME, L., PAAVOLA-SAKKI, P., TURUNEN, U., LAPPALAINEN, M., FARKKILA, M. & KONTULA, K. 2006. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 12, 3668-72.
- HAMILTON, M. J. 2012. The valuable role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Diagn Ther Endosc*, 2012, 467979.
- HEIN, R., KOSTER, I., BOLLSCHWEILER, E. & SCHUBERT, I. 2014. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol*, 49, 1325-35.
- HENDERSON, P., KENNEDY, N. A., VAN LIMBERGEN, J. E., CAMERON, F. L., SATSANGI, J., RUSSELL, R. K. & WILSON, D. C. 2015. Serum C-reactive protein and CRP genotype in pediatric inflammatory bowel disease: influence on phenotype, natural history, and response to therapy. *Inflamm Bowel Dis*, 21, 596-605.

- HENRIKSEN, M., JAHNSEN, J., LYGREN, I., STRAY, N., SAUAR, J., VATN, M. H. & MOUM, B. 2008. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*, 57, 1518-23.
- HEUSCHEN, U. A., HINZ, U., ALLEMEYER, E. H., STERN, J., LUCAS, M., AUTSCHBACH, F., HERFARTH, C. & HEUSCHEN, G. 2001. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 120, 841-7.
- HIGUCHI, L. M., KHALILI, H., CHAN, A. T., RICHTER, J. M., BOUSVAROS, A. & FUCHS, C. S. 2012. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*, 107, 1399-406.
- HORSTHUIS, K., BIPAT, S., BENNINK, R. J. & STOKER, J. 2008. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*, 247, 64-79.
- IG-IBD - The Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease Scores – Calculators in Gastroenterology, SES-CD – Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease. [Online im Internet.] URL: <https://www.igibdscores.it/en/info-scescd.html> [Stand: 18.08.2018, 13:00].
- JENSEN, M. D., KJELDSEN, J. & NATHAN, T. 2011. Fecal calprotectin is equally sensitive in Crohn's disease affecting the small bowel and colon. *Scand J Gastroenterol*, 46, 694-700.
- JOHNE, B., FAGERHOL, M. K., LYBERG, T., PRYDZ, H., BRANDTZAEG, P., NAESS-ANDRESEN, C. F. & DALE, I. 1997. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol*, 50, 113-23.
- JONES, J., LOFTUS, E. V., JR., PANACCIONE, R., CHEN, L. S., PETERSON, S., MCCONNELL, J., BAUDHUIN, L., HANSON, K., FEAGAN, B. G., HARMSSEN, S. W., ZINSMEISTER, A. R., HELOU, E. & SANDBORN, W. J. 2008. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6, 1218-24.

JOSTINS, L., RIPKE, S., WEERSMA, R. K., DUERR, R. H., MCGOVERN, D. P., HUI, K. Y., LEE, J. C., SCHUMM, L. P., SHARMA, Y., ANDERSON, C. A., ESSERS, J., MITROVIC, M., NING, K., CLEYNEN, I., THEATRE, E., SPAIN, S. L., RAYCHAUDHURI, S., GOYETTE, P., WEI, Z., ABRAHAM, C., ACHKAR, J. P., AHMAD, T., AMININEJAD, L., ANANTHAKRISHNAN, A. N., ANDERSEN, V., ANDREWS, J. M., BAIDOO, L., BALSCHUN, T., BAMPTON, P. A., BITTON, A., BOUCHER, G., BRAND, S., BUNING, C., COHAIN, A., CICHON, S., D'AMATO, M., DE JONG, D., DEVANEY, K. L., DUBINSKY, M., EDWARDS, C., ELLINGHAUS, D., FERGUSON, L. R., FRANCHIMONT, D., FRANSEN, K., GEARRY, R., GEORGES, M., GIEGER, C., GLAS, J., HARITUNIANS, T., HART, A., HAWKEY, C., HEDL, M., HU, X., KARLSEN, T. H., KUPCINSKAS, L., KUGATHASAN, S., LATIANO, A., LAUKENS, D., LAWRENCE, I. C., LEES, C. W., LOUIS, E., MAHY, G., MANSFIELD, J., MORGAN, A. R., MOWAT, C., NEWMAN, W., PALMIERI, O., PONSIOEN, C. Y., POTOENIK, U., PRESCOTT, N. J., REGUEIRO, M., ROTTER, J. I., RUSSELL, R. K., SANDERSON, J. D., SANS, M., SATSANGI, J., SCHREIBER, S., SIMMS, L. A., SVENTORAITYTE, J., TARGAN, S. R., TAYLOR, K. D., TREMELLING, M., VERSPAGET, H. W., DE VOS, M., WIJMENGA, C., WILSON, D. C., WINKELMANN, J., XAVIER, R. J., ZEISSIG, S., ZHANG, B., ZHANG, C. K., ZHAO, H., SILVERBERG, M. S., ANNESE, V., HAKONARSON, H., BRANT, S. R., RADFORD-SMITH, G., MATHEW, C. G., RIOUX, J. D., SCHADT, E. E., et al. 2012. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491, 119-24.

KAPLAN, G. G. & NG, S. C. 2016. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 1, 307-316.

KARLINGER, K., GYORKE, T., MAKO, E., MESTER, A. & TARJAN, Z. 2000. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*, 35, 154-67.

KASER, A., ZEISSIG, S. & BLUMBERG, R. S. 2010. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol*, 28, 573-621.

KATHIRESAN, S., LARSON, M. G., VASAN, R. S., GUO, C. Y., GONA, P., KEANEY, J. F., JR., WILSON, P. W., NEWTON-CHEH, C., MUSONE, S. L., CAMARGO, A. L., DRAKE, J. A., LEVY, D., O'DONNELL, C. J., HIRSCHHORN, J. N. & BENJAMIN, E. J. 2006. Contribution of clinical correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level. *Circulation*, 113, 1415-23.

KAWASHIMA, K., ISHIHARA, S., YUKI, T., FUKUBA, N., SONOYAMA, H., KAZUMORI, H., YAMASHITA, N., TADA, Y., KUSUNOKI, R., OKA, A., OSHIMA, N., MISHIMA, Y., MORIYAMA, I. & KINOSHITA, Y. 2017. Fecal Calprotectin More Accurately Predicts Endoscopic Remission of Crohn's Disease than Serological Biomarkers Evaluated Using Balloon-assisted Enteroscopy. *Inflamm Bowel Dis*, 23, 2027-2034.

KENNEDY, N. A., CLARK, A., WALKDEN, A., CHANG, J. C., FASCI-SPURIO, F., MUSCAT, M., GORDON, B. W., KINGSTONE, K., SATSANGI, J., ARNOTT, I. D. & LEES, C. W. 2015. Clinical Utility And Diagnostic Accuracy of Faecal Calprotectin For IBD At First Presentation To Gastroenterology Services In Adults Aged 16-50 Years. *J Crohns Colitis*, 9, 41-9.

- KHANNA, R., NELSON, S. A., FEAGAN, B. G., D'HAENS, G., SANDBORN, W. J., ZOU, G. Y., MACDONALD, J. K., PARKER, C. E., JAIRATH, V. & LEVESQUE, B. G. 2016. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd010642.
- KNOFLACH, P. 2014. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Neues zur Ätiopathogenese. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, 12, 7-10.
- KURATA, J. H., KANTOR-FISH, S., FRANKL, H., GODBY, P. & VADHEIM, C. M. 1992. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterology*, 102, 1940-8.
- LAASS, M. W., ROGGENBUCK, D. & CONRAD, K. 2014. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev*, 13, 467-71.
- LAKATOS, P. L., SZALAY, F., TULASSAY, Z., MOLNAR, T., KOVACS, A., GASZTONYI, B., PAPP, J. & LAKATOS, L. 2005. Clinical presentation of Crohn's disease. association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatogastroenterology*, 52, 817-22.
- LANGAN, R. C., GOTSCH, P. B., KRAFCZYK, M. A. & SKILLINGE, D. D. 2007. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*, 76, 1323-30.
- LANGHORST, J., ELSENBURCH, 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, 162-9.
- LEE, J. C. & LENNARD-JONES, J. E. 1996. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three or more affected first-degree relatives. *Gastroenterology*, 111, 587-96.
- LEE, S. H., KIM, M. J., CHANG, K., SONG, E. M., HWANG, S. W., PARK, S. H., YANG, D. H., KIM, K. J., BYEON, J. S., MYUNG, S. J., YANG, S. K. & YE, B. D. 2017. Fecal calprotectin predicts complete mucosal healing and better correlates with the ulcerative colitis endoscopic index of severity than with the Mayo endoscopic subscore in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*, 17, 110.
- LEMBERG, D. A., CLARKSON, C. M., BOHANE, T. D. & DAY, A. S. 2005. Role of esophagogastroduodenoscopy in the initial assessment of children with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 20, 1696-700.
- LENNARD-JONES, J. E. & SHIVANANDA, S. 1997. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 9, 353-9.
- LEWIS, J. D., CHUAI, S., NESSEL, L., LICHTENSTEIN, G. R., ABERRA, F. N. & ELLENBERG, J. H. 2008. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 14, 1660-6.

- LIMBURG, P. J., AHLQUIST, D. A., SANDBORN, W. J., MAHONEY, D. W., DEVENS, M. E., HARRINGTON, J. J. & ZINSMEISTER, A. R. 2000. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*, 95, 2831-7.
- LIN, J. F., CHEN, J. M., ZUO, J. H., YU, A., XIAO, Z. J., DENG, F. H., NIE, B. & JIANG, B. 2014. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis*, 20, 1407-15.
- LOFTUS, C. G., LOFTUS, E. V., JR., HARMSSEN, W. S., ZINSMEISTER, A. R., TREMAINE, W. J., MELTON, L. J., 3RD & SANDBORN, W. J. 2007. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis*, 13, 254-61.
- LUNNEY, P. C., KARIYAWASAM, V. C., WANG, R. R., MIDDLETON, K. L., HUANG, T., SELINGER, C. P., ANDREWS, J. M., KATELARIS, P. H. & LEONG, R. W. 2015. Smoking prevalence and its influence on disease course and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 42, 61-70.
- MAACHI, M., PIERONI, L., BRUCKERT, E., JARDEL, C., FELLAHI, S., HAINQUE, B., CAPEAU, J. & BASTARD, J. P. 2004. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNFalpha, leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28, 993-7.
- MACFARLANE, S. & MACFARLANE, G. T. 2004. Bacterial diversity in the human gut. *Adv Appl Microbiol*, 54, 261-89.
- MACK, D. R., LANGTON, C., MARKOWITZ, J., LELEIKO, N., GRIFFITHS, A., BOUSVAROS, A., EVANS, J., KUGATHASAN, S., OTLEY, A., PFEFFERKORN, M., ROSH, J., MEZOFF, A., MOYER, S., OLIVA-HEMKER, M., ROTHBAUM, R., WYLLIE, R., DELROSARIO, J. F., KELJO, D., LERER, T. & HYAMS, J. 2007. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*, 119, 1113-9.
- MAO, R., XIAO, Y. L., GAO, X., CHEN, B. L., HE, Y., YANG, L., HU, P. J. & CHEN, M. H. 2012. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*, 18, 1894-9.
- MOEIN, S., QUJEQ, D., VAGHARI TABARI, M., KASHIFARD, M. & HAJIAN-TILAKI, K. 2017. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin in assessing the severity of inflammatory bowel disease: From laboratory to clinic. *Caspian J Intern Med*, 8, 178-182.
- MOLODECKY, N. A., SOON, I. S., RABI, D. M., GHALI, W. A., FERRIS, M., CHERNOFF, G., BENCHIMOL, E. I., PANACCIONE, R., GHOSH, S., BARKEMA, H. W. & KAPLAN, G. G. 2012. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142, 46-54.e42; quiz e30.
- MONSEN, U., BROSTROM, O., NORDENVALL, B., SORSTAD, J. & HELLERS, G. 1987. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*, 22, 214-8.

- MOSLI, M. H., PARKER, C. E., NELSON, S. A., BAKER, K. A., MACDONALD, J. K., ZOU, G. Y., FEAGAN, B. G., KHANNA, R., LEVESQUE, B. G. & JAIRATH, V. 2017. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, Cd011256.
- 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, 802-19; quiz 820.
- NEURATH, M. F. & TRAVIS, S. P. 2012. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut*, 61, 1619-35.
- 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. 2017. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*.
- NOVAK, G., PARKER, C. E., PAI, R. K., MACDONALD, J. K., FEAGAN, B. G., SANDBORN, W. J., D'HAENS, G., JAIRATH, V. & KHANNA, R. 2017. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, Cd012351.
- ODINK, K., CERLETTI, N., BRUGGEN, J., CLERC, R. G., TARCSAY, L., ZWADLO, G., GERHARDS, G., SCHLEGEL, R. & SORG, C. 1987. Two calcium-binding proteins in infiltrate macrophages of rheumatoid arthritis. *Nature*, 330, 80-2.
- OTT, C., OBERMEIER, F., THIELER, S., KEMPTNER, D., BAUER, A., SCHOLMERICH, J., ROGLER, G. & TIMMER, A. 2008. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 20, 917-23.
- OTT, C., TAKSES, A., OBERMEIER, F., SCHNOY, E. & MULLER, M. 2014. Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 20, 12269-76.
- PAINE, E. R. 2014. Colonoscopic evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2, 161-8.
- PARENTE, F., GRECO, S., MOLTENI, M., ANDERLONI, A., SAMPIETRO, G. M., DANELLI, P. G., BIANCO, R., GALLUS, S. & BIANCHI PORRO, G. 2004. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut*, 53, 1652-7.
- PEETERS, M., JOOSSENS, S., VERMEIRE, S., VLIETINCK, R., BOSSUYT, X. & RUTGEERTS, P. 2001. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 96, 730-4.

- PLEVY, S., SILVERBERG, M. S., LOCKTON, S., STOCKFISCH, T., CRONER, L., STACHELSKI, J., BROWN, M., TRIGGS, C., CHUANG, E., PRINCEN, F. & SINGH, S. 2013. Combined serological, genetic, and inflammatory markers differentiate non-IBD, Crohn's disease, and ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis*, 19, 1139-48.
- PREIS, J. C., BOKEMEYER, B., BUHR, H.-J., DIGNAS, A., HÄUSER, W., HARTMANN, F., K.R., HERRLINGER, KALTZ, B., KIENLE, P., KRUIS, W., KUCHARZIK, T., LANGHORST, J., SCHREIBER, S., SIEGMUND, B., STALLMACH, A., STANGE, E. F., STEIN, J. & HOFFMANN, J. C. 2014. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des M. Crohn“ 2014.
- RIMOLA, J., ORDAS, I., RODRIGUEZ, S., GARCIA-BOSCH, O., ACEITUNO, M., LLACH, J., AYUSO, C., RICART, E. & PANES, J. 2011. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis*, 17, 1759-68.
- ROSETH, A. G., FAGERHOL, M. K., AADLAND, E. & SCHJONSBY, H. 1992. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol*, 27, 793-8.
- ROUSSOMOUSTAKAKI, M., SATSANGI, J., WELSH, K., LOUIS, E., FANNING, G., TARGAN, S., LANDERS, C. & JEWELL, D. P. 1997. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 112, 1845-53.
- SAMAAN, M. A., MOSLI, M. H., SANDBORN, W. J., FEAGAN, B. G., D'HAENS, G. R., DUBCENCO, E., BAKER, K. A. & LEVESQUE, B. G. 2014. A systematic review of the measurement of endoscopic healing in ulcerative colitis clinical trials: recommendations and implications for future research. *Inflamm Bowel Dis*, 20, 1465-71.
- SANDS, B. E. 2004. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*, 126, 1518-32.
- SATSANGI, J., GROOTSCHOLTEN, C., HOLT, H. & JEWELL, D. P. 1996. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut*, 38, 738-41.
- SAVERYMUTTU, S. H. 1986. Clinical remission in Crohn's disease--assessment using faecal ¹¹¹In granulocyte excretion. *Digestion*, 33, 74-9.
- SCHOEPFER, A. M., BEGLINGER, C., STRAUMANN, A., TRUMMLER, M., VAVRICKA, S. R., BRUEGGER, L. E. & SEIBOLD, F. 2010. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*, 105, 162-9.
- SCHROEDER, K. W., TREMAINE, W. J. & ILSTRUP, D. M. 1987. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*, 317, 1625-9.
- SCHWARTZ, D. A., LOFTUS, E. V., JR., TREMAINE, W. J., PANACCIONE, R., HARMSSEN, W. S., ZINSMEISTER, A. R. & SANDBORN, W. J. 2002. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 122, 875-80.

- SILVERBERG, M. S., SATSANGI, J., AHMAD, T., ARNOTT, I. D., BERNSTEIN, C. N., BRANT, S. R., CAPRILLI, R., COLOMBEL, J. F., GASCHÉ, C., GEBOES, K., JEWELL, D. P., KARBAN, A., LOFTUS, E. V., JR., PENA, A. S., RIDDELL, R. H., SACHAR, D. B., SCHREIBER, S., STEINHART, A. H., TARGAN, S. R., VERMEIRE, S. & WARREN, B. F. 2005. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*, 19 Suppl A, 5a-36a.
- SIPPONEN, T., KARKKAINEN, P., SAVILAHTI, E., KOLHO, K. L., NUUTINEN, H., TURUNEN, U. & FARKKILA, M. 2008a. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*, 28, 1221-9.
- SIPPONEN, T. & KOLHO, K. L. 2015. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 50, 74-80.
- SIPPONEN, T., SAVILAHTI, E., KOLHO, K. L., NUUTINEN, H., TURUNEN, U. & FARKKILA, M. 2008b. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*, 14, 40-6.
- SMITH, L. A. & GAYA, D. R. 2012. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 18, 6782-9.
- SNAPPER SB, P. D. 2013. Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.
- STEINBAKK, M., NAESS-ANDRESEN, C. F., LINGAAS, E., DALE, I., BRANDTZAEG, P. & FAGERHOL, M. K. 1990. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet*, 336, 763-5.
- SUGI, K., SAITOH, O., HIRATA, I. & KATSU, K. 1996. Fecal lactoferrin as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins. *Am J Gastroenterol*, 91, 927-34.
- THIA, K. T., SANDBORN, W. J., HARMSSEN, W. S., ZINSMEISTER, A. R. & LOFTUS, E. V., JR. 2010. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*, 139, 1147-55.
- 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.
- TIBBLE, J. A., SIGTHORSSON, G., FOSTER, R., SCOTT, D., FAGERHOL, M. K., ROSETH, A. & BJARNASON, I. 1999. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut*, 45, 362-6.

- VAN ASSCHE, G., DIGNASS, A., PANES, J., BEAUGERIE, L., KARAGIANNIS, J., ALLEZ, M., OCHSENKUHN, T., ORCHARD, T., ROGLER, G., LOUIS, E., KUPCINSKAS, L., MANTZARIS, G., TRAVIS, S. & STANGE, E. 2010a. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*, 4, 7-27.
- VAN ASSCHE, G., DIGNASS, A., REINISCH, W., VAN DER WOUDE, C. J., STURM, A., DE VOS, M., GUSLANDI, M., OLDENBURG, B., DOTAN, I., MARTEAU, P., ARDIZZONE, A., BAUMGART, D. C., D'HAENS, G., GIONCHETTI, P., PORTELA, F., VUCELIC, B., SODERHOLM, J., ESCHER, J., KOLETZKO, S., KOLHO, K. L., LUKAS, M., MOTTET, C., TILG, H., VERMEIRE, S., CARBONNEL, F., COLE, A., NOVACEK, G., REINSHAGEN, M., TSIANOS, E., HERRLINGER, K., OLDENBURG, B., BOUHNİK, Y., KIESSLICH, R., STANGE, E., TRAVIS, S. & LINDSAY, J. 2010b. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*, 4, 63-101.
- VAN RHEENEN, P. F., VAN DE VIJVER, E. & FIDLER, V. 2010. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *Bmj*, 341, c3369.
- VELOSO, F. T., FERREIRA, J. T., BARROS, L. & ALMEIDA, S. 2001. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis*, 7, 306-13.
- VOGL, T., LUDWIG, S., GOEBELER, M., STREY, A., THOREY, I. S., REICHEL, R., FOELL, D., GERKE, V., MANITZ, M. P., NACKEN, W., WERNER, S., SORG, C. & ROTH, J. 2004. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood*, 104, 4260-8.
- WAGTMANS, M. J., VAN HOGEZAND, R. A., GRIFFIOEN, G., VERSPAGET, H. W. & LAMERS, C. B. 1997a. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Neth J Med*, 50, S2-7.
- WAGTMANS, M. J., VERSPAGET, H. W., LAMERS, C. B. & VAN HOGEZAND, R. A. 1997b. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 92, 1467-71.
- WAYE, J. D. 1977. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*, 23, 150-4.
- WEHKAMP, J., FELLERMANN, K., HERRLINGER, K. R., BEVINS, C. L. & STANGE, E. F. 2005a. Mechanisms of disease: defensins in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2, 406-15.
- WEHKAMP, J., GOTZ, M., HERRLINGER, K., STEURER, W. & STANGE, E. F. 2016. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 72-82.
- WEHKAMP, J., SALZMAN, N. H., PORTER, E., NUDING, S., WEICHTHAL, M., PETRAS, R. E., SHEN, B., SCHAEFFELER, E., SCHWAB, M., LINZMEIER, R., FEATHERS, R. W., CHU, H., LIMA, H., JR., FELLERMANN, K., GANZ, T., STANGE, E. F. & BEVINS, C. L. 2005b. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 18129-34.

- WILKINSON, M. M., BUSUTTIL, A., HAYWARD, C., BROCK, D. J., DORIN, J. R. & VAN HEYNINGEN, V. 1988. Expression pattern of two related cystic fibrosis-associated calcium-binding proteins in normal and abnormal tissues. *J Cell Sci*, 91 (Pt 2), 221-30.
- WILKS S, M. W. 1875. Lectures on pathological anatomy, 2nd edn. *London: J&A Churchill*
- WILLIAMS, D. R., COLLER, J. A., CORMAN, M. L., NUGENT, F. W. & VEIDENHEIMER, M. C. 1981. Anal complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 24, 22-4.
- YANG, D. H., YANG, S. K., PARK, S. H., LEE, H. S., BOO, S. J., PARK, J. H., NA, S. Y., JUNG, K. W., KIM, K. J., YE, B. D., BYEON, J. S. & MYUNG, S. J. 2015. Usefulness of C-Reactive Protein as a Disease Activity Marker in Crohn's Disease according to the Location of Disease. *Gut Liver*, 9, 80-6.
- YANG, H., MCELREE, C., ROTH, M. P., SHANAHAN, F., TARGAN, S. R. & ROTTER, J. I. 1993. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*, 34, 517-24.
- ZUNDLER, S. & NEURATH, M. F. 2015. Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases: functional role of T cells and T cell homing. *Clin Exp Rheumatol*, 33, S19-28.

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Privatdozent Dr. med. Andrea Pace für die umfassende Betreuung und die Ausdauer bei der Fertigstellung meiner Dissertation.

Meinen Eltern möchte ich von ganzem Herzen für die Ermöglichung meiner Ausbildung sowie für ihr großes Vertrauen und die bedingungslose Unterstützung, die ich in jedem Abschnitt meines Lebens genießen durfte, danken.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei Johan für seine unerlässliche Geduld, die motivierenden Worte und Unterstützung bei der Vollendung meiner Dissertation bedanken.

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: