

Aus der Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss von Mangelernährung und Inflammation auf den  
klinischen Verlauf bei Morbus Crohn:  
Evaluation neuer kombinierter Screening- und  
Assessmentverfahren

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Irene Jansen

aus Göttingen

Datum der Promotion: 10.03.2017

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>Abstrakt .....</b>	<b>5</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Morbus Crohn.....</b>	<b>8</b>
1.1.1 Epidemiologie.....	8
1.1.2 Ätiologie.....	8
1.1.3 Klinik.....	10
<b>1.2 Mangelernährung .....</b>	<b>12</b>
1.2.1 Definitionen .....	12
1.2.2 Ursachen und Folgen bei Morbus Crohn .....	12
1.2.3 Methoden zur Detektion .....	13
1.2.4 Prävalenz .....	15
1.2.5 Entzündung und Mangelernährung.....	16
<b>1.3 Herleitung der Aufgabenstellung.....</b>	<b>17</b>
<b>2. METHODIK.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Rekrutierung des Patientenkollektivs .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2 Studiendesign.....</b>	<b>19</b>
<b>2.3 Anamnese .....</b>	<b>20</b>
<b>2.4 Krankheitsverlauf.....</b>	<b>21</b>
<b>2.5 Klinische Erfassung der Krankheitsaktivität.....</b>	<b>22</b>
2.5.1 Crohn's Disease Activity Index (CDAI).....	22
2.5.2 Harvey Bradshaw-Index (HBI).....	23
<b>2.6 Laboranalysen .....</b>	<b>23</b>
2.6.1 Blutanalysen.....	23
2.6.2 Stuhlanalysen (Fäkales Calprotectin).....	23
<b>2.7 Ernährungszustand.....</b>	<b>24</b>
2.7.1 Subjective Global Assessment (SGA).....	24
2.7.2 Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) .....	25
2.7.3 ESPEN Kriterien für Mangelernährung .....	26
2.7.4 Das neue Malnutrition Inflammation Risk Screening (MIRS) .....	26
2.7.5 Das neue Malnutrition Inflammation Risk Tool (MIRT).....	28
2.7.6 Anthropometrie.....	28
2.7.7 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA).....	28
2.7.8 Waist-To-Hip Ratio (WHR) .....	30
2.7.9 Handkraft.....	30

2.8 Lebensqualität (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).....	30
2.9 Statistische Auswertung .....	31
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>32</b>
<b>3.1 Patientencharakteristika.....</b>	<b>32</b>
<b>3.3 Mangelernährung .....</b>	<b>34</b>
3.3.1 Prävalenzen .....	34
3.2.2 Mangelernährung und Körperzusammensetzung .....	38
3.7.1 Mangelernährung und Handkraft.....	40
3.9.1 Mangelernährung und Krankheitsaktivität .....	41
3.5.1 Mangelernährung und Entzündung .....	42
3.8.1 Mangelernährung und Lebensqualität.....	45
<b>3.6 Krankheitsverlauf .....</b>	<b>47</b>
3.6.1 Prospektiver Krankheitsverlauf.....	47
3.6.1.1 Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf .....	48
3.6.1.2 Die Prädiktoren MIRS, MIRT, Gewichtsverlust, CRP und FC .....	49
3.6.1.4 Einfluss von Unter-und Übergewicht auf den Krankheitsverlauf .....	51
3.6.2 Retrospektiver Krankheitsverlauf .....	52
3.6.2.1 Einflussfaktoren auf die Verlaufsdifferenz .....	52
<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>54</b>
<b>4.1 Studienkollektiv .....</b>	<b>54</b>
<b>4.2 Studiendesign und Methoden .....</b>	<b>55</b>
<b>4.3 Mangelernährung .....</b>	<b>56</b>
4.3.1 Prävalenzen und Verfahren.....	56
4.3.2 Körperzusammensetzung und Handkraft.....	57
4.3.3 Krankheitsaktivität und Lebensqualität.....	58
<b>4.4 Klinischer Krankheitsverlauf.....</b>	<b>59</b>
4.4.1 Malnutrition Inflammation Risk Screening (MIRS).....	59
4.4.2 Malnutrition Inflammation Risk Tool (MIRT) .....	60
4.4.3 Gewichtsverlust .....	61
4.4.4 CRP und Fäkales Calprotectin .....	61
4.4.5 Handkraft, MUST, SGA und BIA .....	63
4.4.6 Rauchverhalten und Montreal-Klassen .....	63
4.4.7 Adipositas und Morbus Crohn .....	64
<b>4.5 Limitationen der Studie .....</b>	<b>65</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>67</b>

<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>69</b>
<b>7. ANHANG .....</b>	<b>81</b>
<b>7.1 Abkürzungen .....</b>	<b>81</b>
<b>7.2 Tabellen .....</b>	<b>83</b>
<b>7.3 Abbildungen .....</b>	<b>84</b>
<b>7.4 Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>85</b>
<b>7.5 Publikationsliste .....</b>	<b>86</b>
<b>7.6 Lebenslauf.....</b>	<b>87</b>
<b>7.7 Danksagung .....</b>	<b>88</b>

# Abstrakt

## Deutsch

**Einleitung:** Mangelernährung ist ein häufiges Problem bei Patienten mit Morbus Crohn, welches oft unerkannt bleibt und zu erheblichen Komplikationen im weiteren Krankheitsverlauf führt. Ziel dieser Arbeit war es, diesbezüglich neue Screening- und Assessmentverfahren zu entwickeln, die den aktuellen Empfehlungen der ernährungsmedizinischen Fachgesellschaften folgen und Parameter zu Mangelernährung und Entzündung kombinieren.

**Methoden:** In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 55 Patienten mit Morbus Crohn in Remission (Crohn's disease activity index (CDAI) <200) nach 0, 3 und 6 Monaten untersucht. Erhoben wurden Krankheitsaktivität (CDAI, Harvey-Bradshaw Index (HBI)), Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP), fäkales Calprotectin (FC)), Ernährungsstatus (Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Subjective Global Assessment (SGA), Serumalbumin, Mangelernährungskriterien der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN), Handkraft), Körperzusammensetzung (Bioelektrische Impedanzanalyse) und Lebensqualität (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Wir berechneten das von uns entwickelte „Malnutrition Inflammation Risk Screening“ (MIRS) sowie das „Malnutrition Inflammation Risk Tool“ (MIRT; bestehend aus Body Mass Index (BMI), ungewolltem Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten und CRP). Alle Parameter wurden hinsichtlich ihrer Prädiktionskraft in Bezug auf den Krankheitsverlauf evaluiert. Dieser wurde anhand eines Composite scores erhoben, der u.a. Schübe, Krankenhausaufenthalte und Veränderungen in der Medikation beinhaltet.

**Ergebnisse:** Zu Studienbeginn zeigte sich bei mehr als einem Drittel des Patientenkollektivs erhöhte Entzündungsparameter trotz klinischer Remission (36% CRP  $\geq 5$ mg/L, 42% FC  $\geq 100$ µg/g). Die Prävalenz von Mangelernährung nach BMI, MUST, SGA, Albumin und ESPEN Kriterien war 2-24%. Die Bioelektrische Impedanzanalyse ergab eine gestörte Körperzusammensetzung mit erhöhter Fettmasse und gleichzeitig erniedrigter Körperzellmasse. Die Lebensqualität war vermindert. Ein Drittel der Patienten erlitt im 6-monatigen Studienzeitraum Komplikationen. Die neu entwickelten Instrumente MIRS und MIRT prädizierten den

klinischen Verlauf (MIRS: RR=3,3, PPV=68%, NPV=79%; MIRT: RR=4,0, PPV=100%, NPV=45%). Keine Vorhersagekraft hatten hingegen MUST, SGA, ESPEN Kriterien, Handkraft, Körperzusammensetzung und Albumin.

**Schlussfolgerung:** Die neuen MIRS und MIRT sind einfach zu erhebende Instrumente, die das klinische Outcome von Patienten mit Morbus Crohn in Remission vorhersagen. Sie könnten als regelmäßiges Screening genutzt werden um Entscheidungen bezüglich Therapie von Mangelernährung und Entzündung zu erleichtern und somit helfen, zukünftige Komplikationen zu verhindern.

## Englisch

**Background:** Malnutrition is a frequent feature in Crohn's disease (CD), which affects patients' outcome and therefore must be recognized. For chronic inflammatory diseases, recent guidelines recommend the development of combined malnutrition and inflammation risk scores. We aimed to design and evaluate a new screening and assessment tool that combine both malnutrition and inflammation parameters.

**Methods:** In a prospective cohort study we examined 55 patients with CD in remission (Crohn's disease activity index (CDAI) <200) at 0, 3 and 6 months. We assessed disease activity (CDAI, Harvey Bradshaw index (HBI)), inflammation (C-reactive protein (CRP), fecal calprotectin (FC)), malnutrition (Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Subjective Global Assessment (SGA), criteria of the European Society for Clinical nutrition and Metabolism (ESPEN), albumin, handgrip strength), body composition (Bioelectrical impedance analysis), quality of life (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) and performed the "Malnutrition Inflammation Risk Screening" (MIRS) and the "Malnutrition Inflammation Risk Tool" (MIRT; containing Body Mass Index (BMI), unintentional weight loss over 3 months and CRP). All parameters were evaluated regarding their ability to predict disease outcome. Disease outcome was measured using a composite score that includes e.g. disease flares, hospitalization and changes in medical therapy.

**Results:** At baseline more than one third of patients showed elevated inflammatory markers despite clinical remission (36% CRP  $\geq$ 5mg/L, 42% FC  $\geq$ 100 $\mu$ g/g). Prevalence of malnutrition according to BMI, MUST, SGA, Albumin and ESPEN criteria was 2-24%. Bioelectric impedance analysis showed impaired body composition characterized by high fat mass and low body cell mass. Quality of life was low. One third of patients

suffered from complications within the 6-months study period. The newly developed malnutrition-inflammation risk scores MIRS and MIRT highly predicted 6-months outcome (MIRS: RR=3.3, PPV=68%, NPV=79%; MIRT: RR=4.0, PPV=100%, NPV=45%). There was no association between ESPEN criteria for malnutrition, MUST, SGA, handgrip strength, albumin and body composition to the clinical course.

**Conclusions:** The newly developed MIRS and MIRT are easy to use tools that were found to reliably predict clinical outcome in patients with CD. The tools can be used as regular screening to facilitate clinical decision-making including treatment of both inflammation and malnutrition and might help in preventing future complications.

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Morbus Crohn

### 1.1.1 Epidemiologie

Morbus Crohn (MC) gehört neben der Colitis ulcerosa zu den Hauptvertretern der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Der Name der Erkrankung geht zurück auf den amerikanischen Arzt Burrill Bernard Crohn, dem es im Jahre 1932 mit seinen Mitarbeitern als erstes gelang, die „regionale Ileitis“ als eigenständige pathologische und klinische Entität herauszustellen. Seitdem beobachtet man folgende epidemiologische Entwicklungen:

Das Vorkommen der Erkrankung ist weltweit sehr unterschiedlich. Am verbreitetsten ist sie in den westlichen Industrienationen. In den Ländern Nord- und Westeuropas werden jährliche Inzidenzen bis zu 12,7/100 000 und Prävalenzen von 322/100 000 Einwohner beschrieben. Noch höher ist die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen nur in Kanada und den USA mit ca. 20,2/100 000 und einer Prävalenz von 319/100 000 Einwohnern.<sup>1</sup> Ein Nord-Süd-Gefälle, das lange postuliert wurde, gilt seit der Entdeckung hoher Inzidenzen in Australien und Neuseeland als obsolet<sup>2,3</sup>. In Deutschland scheint sich die Inzidenz in den letzten Jahren stabilisiert zu haben und liegt nach der aktuellsten populationsbasierten Kohortenstudie aus dem Jahr 2008 bei 6,6/100 000 Einwohnern<sup>4</sup>. Die Kontinente Asien, Afrika und Südamerika sind Orte niedriger Prävalenz, allerdings werden hier in vielen Ländern (bspw. Indien, China, Ägypten, Brasilien) in den letzten Jahren stark steigende Inzidenzen beobachtet<sup>5-8</sup>.

### 1.1.2 Ätiologie

Obwohl die Ätiologie des Morbus Crohns noch nicht vollständig geklärt ist, ist man ihr in den letzten Jahrzehnten dank intensiver Forschung erheblich näher gekommen. Man geht heute von einer komplexen, multifaktoriellen Genese aus. Bestimmte Umweltreize lösen demnach bei genetischer Prädisposition eine überschießende Immunreaktion gegenüber einer veränderten kommensalen Darmflora aus, was letztlich zur Manifestation der Erkrankung führt<sup>9</sup>.

*Genetik* Familiäre Häufungen suggerierten schon in den 60er Jahren eine genetische Komponente in der Entstehung von Morbus Crohn<sup>10</sup>. Wissenschaftlich bewiesen wurde



sie seitdem in zahlreichen Studien. So konnte man ethnische Unterschiede nachweisen durch eine höhere Prävalenz in jüdischen Populationen, insbesondere für Ashkenazi-Juden wurde in diesem Zusammenhang ein 5-8fach erhöhtes relatives Risiko festgestellt im Vergleich zu anderen Ethnien derselben Region<sup>11</sup>. Weitreichende Erkenntnisse bezüglich des genetischen Einflusses wurden vor allem durch Zwillingsstudien erlangt. Eine deutsche Studie aus dem Jahr 2008 fand bei monozygoten Zwillingen eine Konkordanzrate von 35%, bei dizygoten lag sie bei 3%<sup>12</sup>. Genetische Antizipation gilt als gesichert<sup>13</sup>. Das als erstes identifizierte Risikogen für Morbus Crohn war das NOD2-Gen auf Chromosom 16. Seit seiner Entdeckung im Jahr 2001 gilt es als Gen mit dem höchsten Einfluss<sup>14</sup>. Durch genomweite Assoziationsstudien erhöhte sich die Anzahl der Suszeptibilitätsgene sprunghaft, sodass heute Polymorphismen an mehr als 140 Genloci von MC-Patienten identifiziert sind<sup>15</sup>. Die niedrigen Konkordanzraten bei monozygotischen Zwillingen implizieren jedoch, dass Genetik nicht der einzige Faktor in der Entstehung von Morbus Crohn sein kann. Migrationsstudien haben mehrfach gezeigt, dass die Inzidenzen mancher Ethnien steigen, wenn diese in Regionen mit hoher Prävalenz immigrieren<sup>16-18</sup>. Hieraus wurde gefolgert, dass Umweltfaktoren an der Ätiologie der Erkrankung beteiligt sein müssen.

*Umweltfaktoren* Welche Faktoren dies genau sind, wird immer wieder kontrovers diskutiert. Als wissenschaftlich gesichert gilt der negative Einfluss des Zigarettenrauchens. Bei Rauchern ist sowohl das Erkrankungsrisiko erhöht als auch die Nicht-Ansprechraten auf die medikamentöse Therapie sowie die Rezidivhäufigkeit<sup>9,19,20</sup>. Einige Wissenschaftler sehen auch in der Ernährungsweise Risiken für die Entwicklung eines Morbus Crohns. Die sogenannte „Western diet“, bestehend aus Fertiggerichten mit erheblichen Mengen an raffiniertem Zucker<sup>9</sup> und gesättigten Fettsäuren<sup>9</sup>, ist demnach mit einem erhöhten Risiko behaftet, wohingegen dem regelmäßigen Konsum von Obst, Gemüse, Fisch und Ballaststoffen ein protektiver Effekt zugesprochen wird<sup>21</sup>. Spätere Studien konnten diese Ergebnisse jedoch häufig nicht replizieren, weswegen der Einfluss von Ernährungsfaktoren weiterhin strittig bleibt. Ähnlich verhält es sich mit der vielfach postulierten „Hygiene-Theorie“, die sich aus der Beobachtung entwickelte, dass mit Fortschreiten der Industrialisierung die Inzidenzen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen stiegen<sup>22</sup>. Sie besagt, dass das Leben in städtischen Gebieten<sup>23,24</sup>, eine hohe sozioökonomische Schicht sowie kleine Familien<sup>25</sup> Faktoren sind, welche die Entstehung der Erkrankung begünstigen. Schützende Faktoren seien dagegen das Leben auf dem Land, große Familien, der Kontakt zu Tieren in der Kindheit<sup>26</sup> sowie der

Konsum unpasteurisierter Milch<sup>27-29</sup>. Auch dem mütterlichen Stillen wird ein protektiver Effekt zugeschrieben<sup>30</sup>. Resultate einer Meta-Analyse suggerieren darüberhinaus ein erhöhtes Risiko bei der Einnahme von oralen Kontrazeptiva<sup>31</sup>.

*Mikrobiom und intestinale Barriere* Eine weitere Beobachtung ist, dass Morbus Crohn häufiger nach infektiösen Gastroenteritiden<sup>32</sup> und der Einnahme von Antibiotika in der Kindheit<sup>33</sup> auftritt. Bewiesen ist, dass Erkrankte eine veränderte kommensale intestinale Flora aufweisen<sup>34</sup>. Die Dysbiose zeichnet sich hierbei aus durch eine erhöhte Konzentrationen fäkaler Bakterien bei verminderter Diversität<sup>9</sup>. Häufig zu finden sind adhäsive Spezies<sup>34-36</sup>. Des Weiteren hat sich herausgestellt, dass die Permeabilität der Darmmukosa erhöht ist<sup>37</sup>. Die hierdurch ermöglichte Invasion von Bakterien und anderen mukosalen Antigenen lösen eine überschießende, sich selbst unterhaltende Entzündungsreaktion aus. Morbus Crohn kann deshalb als eine gestörte Immunantwort des angeborenen<sup>38</sup> und des adaptiven Immunsystems<sup>39</sup> auf die kommensale Flora bei gestörter intestinaler Barrierefunktion durch genetische Prädisposition gesehen werden.

### 1.1.3 Klinik

Morbus Crohn ist eine chronisch rezidivierende Erkrankung, die typischerweise im frühen Erwachsenenalter auftritt mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr<sup>1</sup>. Leitsymptome sind krampfartige Abdominalschmerzen, Meteorismus und Diarrhöen, die meist unblutig sind. Darüberhinaus treten oftmals Allgemeinsymptomen wie Fieber, Müdigkeit und Gewichtsverlust auf. Die klinische Krankheitsaktivität kann erhoben werden mithilfe von Indices (Crohn's Disease Activity Index, Harvey Bradshaw Index). Die für die Erkrankung charakteristische transmurale Entzündung kann, anders als von Burrill B. Crohn vermutet, den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen. In einer aktuellen populationsbasierten Studie aus den USA war bei 45% der Patienten das terminale Ileum, bei 32% das Kolon, bei 19% Ileum und Kolon und bei 4% der obere Gastrointestinaltrakt befallen<sup>40</sup>. Darüberhinaus hat Morbus Crohn systemischen Charakter. Fünfzig bis 60% der Patienten klagen über extraintestinale Manifestationen, darunter fallen Entzündungen an Gelenken, Haut, Augen und Leber<sup>41</sup>. Die Schwere der Erkrankung wird im Wesentlichen bestimmt durch die über die Jahre auftretenden intestinalen Komplikationen. Hierzu gehören Stenosen, Fisteln und Abszesse. In der oben genannten amerikanischen Studie litten

beispielsweise 5% der Patienten an Stenosen und 14% an Fisteln bei Erstmanifestation, nach 30 Jahren waren es schon 22% bzw. 42%<sup>40</sup>.

Der Krankheitsverlauf ist charakterisiert durch Schübe, die sich mit kürzer oder länger währenden Phasen der Remission abwechseln. Dabei sind die Verläufe unter den Patienten sehr variabel. Populationsbasierte Studien kommen zu folgendem Ergebnis: 15% der Patienten verbleiben in langjähriger tiefer Remission, 50% zeigen eine milde ausgeprägte Symptomatik, 25% leiden unter einem fluktuierenden Krankheitsbild und 10% unter einem chronisch aktiven Verlauf<sup>9</sup>. Nach zehn Jahren wird bei der Hälfte der Patienten eine Operation nötig, mit einer postoperativen Rezidivwahrscheinlichkeit von 50%. Obwohl mehrere Studien rückläufige Hospitalisierungsraten feststellten, liegt diese immer noch bei ca. 20% pro Jahr<sup>9,42-45</sup>. In den letzten Jahren wurden mehrere Faktoren identifiziert, die für einen aggressiveren Krankheitsverlauf prädestinieren<sup>9,42,43,46-48</sup>. Einen Überblick gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1.** Risikofaktoren und protektive Faktoren bei Morbus Crohn

<b>Kategorie</b>	<b>Risikofaktoren</b>	<b>Protektive Faktoren</b>
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	<40 Jahre	>40 Jahre
<b>Befallsmuster</b>	Oberer GI-Trakt Terminales Ileum (erhöht das Operationsrisiko) Perianaler Bereich	Isolierter Kolonbefall
<b>Biologisches Verhalten</b>	Strikturierender oder penetrierender Typ	
<b>Genetik</b>	Mutationen im NOD2-Gen	
<b>Lebensgewohnheiten</b>	Rauchen	Aufgabe des Rauchens im Laufe der Erkrankung
<b>Präsentation bei Erstmanifestation</b>	Initiale Notwendigkeit von systemischen Steroiden, Endoskopisch sichtbare große Ulcera	

GI, Gastrointestinaltrakt, NOD, Nuclear oligomerization domain

Viele Studien stellten eine leicht erniedrigte Lebenserwartung im Vergleich zur Gesamtbevölkerung für Patienten mit Morbus Crohn fest, als Hauptgrund hierfür gilt das erhöhte Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms und anderen gastrointestinalen Karzinome<sup>49, 50-53</sup>. Eine im Mai 2014 veröffentlichte Studie aus Norwegen fand jedoch keine verringerte Lebenserwartung<sup>54</sup>.

## 1.2 Mangelernährung

### 1.2.1 Definitionen

Mangelernährung ist ein seit langem bekanntes Problem bei Patienten mit Morbus Crohn. So beschrieb schon Burrill Bernard Crohn im Jahr 1932 an seinen Patienten „Muskelschwund und Gewichtsverlust“<sup>55</sup>. Im Folgenden soll zunächst allgemein auf den Begriff eingegangen werden.

Mangelernährung kann als Oberbegriff gesehen werden für alle Zustände mit einem Ungleichgewicht zwischen Nährstoffzufuhr, Nährstoffbedarf und Nährstoffverwertung. Hierunter fallen mehrere Entitäten, über deren Anwendungen bis heute jedoch international kein Konsens besteht, was immer wieder zu Verwirrungen und unzureichender Vergleichbarkeit von Studienergebnissen führt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Mangelernährung beispielsweise als Untergewicht, mit einem für Erwachsene geltenden Body Mass Index (BMI)-Grenzwert von  $<18,5\text{kg/m}^2$ . Die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) dagegen favorisiert den Oberbegriff Fehlernährung. In ihrer S3 Leitlinie werden hierunter die Ernährungsdefizite Unterernährung und Mangelernährung zusammengefasst. Während Unterernährung allein durch eine unzureichende Energiezufuhr entsteht, gilt Mangelernährung als komplexeres Geschehen und wird wiederum unterteilt in: a) krankheitsassoziiertes Gewichtsverlust, b) Eiweißmangel (Protein-Energie-Mangelernährung) und c) spezifischer Nährstoffmangel. Da die einzelnen Kategorien jedoch oft gleichzeitig vorliegen, ist diese strikte Trennung in der Praxis mitunter schwierig.

### 1.2.2 Ursachen und Folgen bei Morbus Crohn

Bei Morbus Crohn können alle der von der DGEM differenzierten Mangelernährungskategorien vorkommen. Fokus dieser Arbeit waren Defizite an Makronährstoffen (Proteine, Lipide, Kohlenhydrate) und deren Einfluss auf den Ernährungszustand, spezifische Nährstoffmängel im Bereich der Mikronährstoffe wurden nicht untersucht. Die unterschiedlichen Ursachen für die Entwicklung einer Protein-Energie-Mangelernährung bei Morbus Crohn zeigt Tabelle 2:

**Tabelle 2.** Ursachen von Mangelernährung bei Morbus Crohn

<b>Konsequenz</b>	<b>Ursache</b>
<b>Verminderte orale Aufnahme</b>	Abdominalkrämpfe, Übelkeit, Appetitverlust Selbst auferlegte restriktive Diäten <sup>56</sup>
<b>Gastrointestinaler Verlust</b>	Diarrhö und Erbrechen (gelegentlich auch als Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie) <sup>57</sup> , Hämatochezie, exsudative Enteropathie <sup>58</sup>
<b>Malabsorption</b> (vor allem bei Dünndarmbefall)	Entzündlich bedingte Mukosaschädigung Bakterielle Fehlbesiedlung Darmteilresektionen Bypässe aufgrund enteroenterischer Fisteln <sup>59</sup> Gallesäureverlustsyndrom bei Ileitis oder nach Ileozökalresektion <sup>60</sup>
<b>Erhöhter Bedarf</b>	Chronische Inflammation Post-operativer Zustand Infektiöse Komplikationen <sup>61</sup>
<b>Metabolische Veränderungen</b>	Katabole Stoffwechsellage und erhöhter Ruheenergiebedarf durch chronische Inflammation <sup>59</sup>

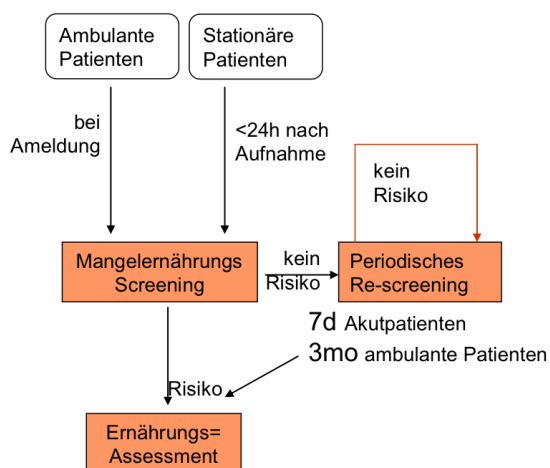
Studien zeigen konsequent, dass Mangelernährung per se einen erheblichen negativen Einfluss auf das klinische Outcome hat<sup>62</sup>. Durch ein erhöhtes Risiko für nosokomiale Infektionen, verzögerte und gestörte Wundheilung beeinträchtigt sie die Rekonvaleszenz nach Krankheit, Verletzungen und Operationen<sup>63,64</sup>. Infolgedessen ist die stationäre Liegedauer von mangelernährten Patienten nach einer Studie von Nguyen und Kollegen doppelt so lang wie bei wohlernährten Patienten (11,9 Tage vs. 5,8  $p < 0,00001$ )<sup>65</sup>. Die Lebensqualität ist durch eine Mangelernährung signifikant herabgesetzt<sup>66</sup>. In mehreren Studien mit onkologischen Patienten wurde eine geringere Ansprechrates auf die medikamentöse Therapie festgestellt<sup>67,68</sup>. Allgemein ist Mangelernährung mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert<sup>62</sup>.

### 1.2.3 Methoden zur Detektion

So zahlreich wie die Definitionen der Mangelernährung sind, sind auch die Verfahren, die entwickelt wurden um diese zu erkennen. Man unterscheidet prinzipiell zwischen Screening und Assessment. Die DGEM empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie ein Mangelernährungs-Screening bei allen Patienten bei stationärer Aufnahme innerhalb von 24 Stunden und für ambulante Patienten in Abständen von 12 Wochen. Es ist eine

einfache, zeitsparende Maßnahme, die keinen Einsatz von qualifizierten Fachkräften bedarf. Das Ernährungsassessment beinhaltet die detaillierte Erfassung des Ernährungszustandes und wird erhoben, sobald beim Screening ein hohes Risiko festgestellt wird. Der genauere Zusammenhang zwischen den beiden Verfahren ist in Abbildung 1 dargestellt. Beide Formen der Erhebungsinstrumente müssen für das jeweilige Patientenkollektiv validiert sind, d.h. mit möglichst hoher Spezifität und Sensitivität Mangelernährung erkennen können und den klinischen Verlauf prognostizieren. Zudem sollten sie in den klinischen Alltag gut integrierbar und ressourcenschonend einsetzbar sein.

**Abbildung 1.** Ablauf von Mangelernährungs-Screening und –Assessment



adaptiert von DGEM 2013 and Mueller C, ASPEN Clinical Guidelines, 2011

Unter den zahlreichen, zum Teil komplexen Screening-Methoden empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) in ihrer S3 Leitlinie das Nutritional Risk Screening (NRS-2002) für den stationären und das Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) für den ambulanten Bereich<sup>69</sup>. Beide Verfahren erfassen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Mangelernährung wie Abnahme des BMI, Gewichtsverlust oder die Verringerung der Nahrungszufuhr unter Berücksichtigung des Schweregrades der Grunderkrankung. Ein weitverbreitetes und von der Amerikanischen Gesellschaft für Parenterale und Enterale Ernährung (ASPEN)

empfohlenes Assessmentverfahren ist das Subjective Global Assessment (SGA). Der Ernährungszustand des Patienten wird hier mithilfe anamnestischer Daten (Gewichtsverhalten, Nahrungszufuhr, gastrointestinale Symptome, Leistungsfähigkeit und Grunderkrankung) und körperlicher Untersuchung erfasst.

Der Ernährungszustand kann neben anthropometrischen Verfahren auch über eine Messung der Körperzusammensetzung erhoben werden. Hier können Veränderungen der Körperkompartimente auch bei gleichbleibendem Gewicht dargestellt werden. Veränderungen wie die Abnahme von Muskelmasse oder Körperzellmasse sind eng verbunden mit Funktionseinbußen und einer verschlechterten Prognose<sup>62</sup>. Es gibt für die Erfassung der Körperzusammensetzung mehrere validierte Goldstandardmethoden (In-Vivo-Neutronenaktivierung, Air Displacement Plethysmographie, Isotopendilution), die jedoch aufgrund von Kosten, Invasivität oder Strahlenbelastung nur zu Forschungszwecken genutzt werden. Die Bioelektrische Impedanzanalyse (Erläuterung siehe Methodik 2.7.7) ist hingegen eine kostengünstige, schnelle und nicht-invasive Methode, deren Einzelparameter zum Teil hohe klinische Aussagekraft haben. So gilt beispielsweise der Phasenwinkel als globaler Marker des Gesundheitszustand<sup>70</sup>. Sein Abfall deutet frühzeitig auf die Entwicklung einer Mangelernährung hin, die sich durch eine Steigerung der extrazellulären Masse bei sich gleichzeitig verringernder Körperzellmasse mit daraus folgenden funktionellen Verlusten auszeichnet<sup>71</sup>. Seine prognostische Aussagekraft hat sich in mehrfach in Studien bewiesen, bei zahlreichen chronischen Erkrankungen prädizierte er den klinischen Verlauf<sup>72</sup>.

#### 1.2.4 Prävalenz

Die Angaben hinsichtlich der Prävalenz von Mangelernährung bei Morbus Crohn schwanken stark, was zum Großteil auf die Verwendung unterschiedlicher Messmethoden zurückzuführen ist. Über die Tatsache, dass Mangelernährung ein häufiges und ernst zu nehmendes Problem bei Patienten im akuten Schub darstellt, herrscht wissenschaftlicher Konsens. Prävalenzangaben reichen hier bis zu 75%<sup>73</sup>. Die Frage nach Vorkommen und Relevanz bei Patienten in Remission ist weniger eindeutig. Studien hierzu sind selten und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während manche Wissenschaftler keine Hinweise auf Makronährstoffdefizite bei MC-Patienten in Remission feststellen konnten<sup>74,75</sup>, entdeckte die Mehrzahl allerdings Zeichen der Mangelernährung. Beobachtet wurden vor allem signifikante Verluste an Muskelmasse

und -funktion, oftmals bei einer gleichzeitigen Erhöhung der Fettmasse<sup>76-81</sup>. In einer europäischen multizentrischen Studie fanden Valentini und Kollegen bei 24% der Patienten eine Malnutrition nach SGA, BMI und Serumalbumin. Neben einer verringerten Handkraft im Vergleich zu alters-, geschlechts-, und BMI-gematchten Kontrollen zeigten die MC-Patienten in der Bioelektrischen Impedanzanalyse weniger metabolisch aktive Körperzellmasse sowie eine erhöhte Fettmasse. Die Defizite in Körperzusammensetzung und Muskelfunktion zeigten sich auch bei Patienten, die nach SGA, BMI und Albumin als wohlernährt klassifiziert wurden<sup>76</sup>. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit zwei vorausgegangen Studien, in denen auch Mangelernährungszustände beobachtet wurden, welche bei Anwendung der gängigen Assessmentverfahren unentdeckt blieben<sup>77,81</sup>.

#### 1.2.5 Entzündung und Mangelernährung

In mehreren Studien hat sich gezeigt, dass die von den Fachgesellschaften empfohlenen Tools zur Detektion von Mangelernährung bei MC-Patienten in Remission schwach sensitiv und spezifisch sind<sup>76,77,81</sup>. Der wahrscheinlichste Grund für die unzufrieden stellenden Resultate liegt in der Bedeutung der chronischen subklinischen Inflammation, die in den etablierten Verfahren unberücksichtigt bleibt.

Dabei ist nach neuesten Erkenntnissen Entzündung ein zentraler Faktor in der Pathophysiologie der krankheitsassoziierten Mangelernährung. Die im Entzündungsprozess ausgeschütteten proinflammatorischen Zytokine Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$ , früher als „Kachexin“ bezeichnet, Interleukin-1 und Interleukin-6 verändern Hormonsekretion und Organfunktion. Im Muskel inhibieren sie die Synthese von Proteinen und die Regeneration von Muskelfasern, stattdessen fördern sie Katabolismus, induzieren Apoptose und beeinträchtigen so Kontraktilität und Funktion. Durch die Akute-Phase-Reaktion des Immunsystems entsteht ein erhöhter Ruheenergiebedarf. Als Kompensationsmechanismus werden zum Teil Aminosäuren aus dem Muskel in die Leber transportiert und als Substrat für die gesteigerte Glukoneogenese verwendet. Es resultiert ein Verlust an Muskelprotein.<sup>82</sup>

Die Bedeutung des Vorliegens bzw. der Abwesenheit einer systemischen Entzündung bei Mangelernährung zeigt sich vor allem in den sich hieraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen<sup>83</sup>. Bei Abwesenheit von Inflammation können sogar schwere Mangelernährungszustände aufgrund von Unterernährung mithilfe einer



angemessenen Ernährungstherapie behandelt werden. Liegt hingegen eine Entzündung vor, limitiert dies oftmals die Effektivität von Ernährungsinterventionen. Eine Ernährungstherapie allein kann in diesem Fall den Verlust metabolisch aktiver Muskelmasse nicht verhindern, weshalb hier neben der Ernährungstherapie gleichzeitig eine medikamentöse Therapie der Grunderkrankung benötigt wird. Tatsächlich ist in diesem Fall die Ernährungsintervention eher supportive Maßnahme, welche die Effektivität der medikamentösen Therapie erhöhen kann, die Prognose der Patienten hängt hingegen zum Großteil von der prädisponierenden Erkrankung ab<sup>82</sup>. Die US-amerikanische (ASPEN) und Europäische (ESPEN) Dachgesellschaft für Klinische Ernährung schlagen daher eine Ätiologie-basierte Definition von Mangelernährung vor<sup>84</sup>. Demnach ist die chronische krankheitsassoziierte Mangelernährung eine eigenständige Kategorie und bezeichnet „den Punkt, an dem die Schwere oder Persistenz der Inflammation einen Verlust an fettfreier Masse und Muskelfunktion zur Folge hat“<sup>85</sup>. Aufgrund dessen fordert bereits der amerikanische Wissenschaftler Jensen die Bestimmung des Entzündungsmarkers C-reaktives Protein (CRP) als Teil des Routine Ernährungsassessments<sup>85</sup>.

### 1.3 Herleitung der Aufgabenstellung

Morbus Crohn ist eine komplexe chronische Erkrankung mit sehr variablem Krankheitsverlauf. Um das Outcome der Patienten zu optimieren, benötigt man Screening- oder Assessmentverfahren, die den klinischen Verlauf besser prognostizieren können.

Mangelernährung per se führt zu einem schlechteren klinischen Outcome<sup>62</sup>. Ihre frühzeitige Erkennung ist Voraussetzung zur zeitgerechten Anpassung der Medikation und/oder Einleitung einer Ernährungstherapie. Die gegenwärtigen Verfahren zu ihrer Detektion bei MC-Patienten in klinischer Remission sind weder sensitiv noch spezifisch<sup>76,77</sup>. Entzündungsparameter bleiben in jenen Verfahren unberücksichtigt, dabei ist erwiesen, dass die chronische Inflammation in der Pathophysiologie der Mangelernährung eine wichtige Rolle spielt. Seit kurzem erkennen daher bereits die US-amerikanischen (ASPEN) und Europäischen (ESPEN) Dachgesellschaften für Klinische Ernährung die milde bis mäßige chronische Entzündung als auslösenden Faktor für Mangelernährung an und entwickelten hierfür die eigenständige Kategorie der „chronischen krankheitsassoziierten Mangelernährung“<sup>84</sup>. Trotzdem existiert bisher

kein Tool zur Detektion von Mangelernährung, welches zusätzliche Entzündungsmarker enthält.

Ziel dieser Studie war daher, neue Screening- und Assessmentverfahren mit integrierter Inflammationskomponente zu entwickeln und diese bezüglich ihres Vorhersagewertes auf den klinischen Verlauf bei Morbus Crohn zu evaluieren.

Unsere Hauptfragestellung war:

1. Sind die von uns entwickelten Instrumente „Malnutrition Inflammation Risk Screening“ (MIRS) und „Malnutrition Inflammation Risk Tool“ (MIRT) prädiktiv für den klinischen Verlauf?

Nebenfragestellungen waren:

- a) Ist die (subklinische) Entzündung per se, gemessen über C-reaktives Protein oder fäkales Calprotectin, ein eigenständiger prädiktiver Marker für den klinischen Verlauf?
- b) Wie verhalten sich die neuen Instrumente im Vergleich zu den derzeit empfohlenen Screening Instrumenten Subjective Global Assessment und Malnutrition Universal Screening Tool?
- c) Gibt es andere Parameter, die mit dem Krankheitsverlauf assoziiert sind bzw. diesen voraussagen?
- d) Wie hoch ist die Prävalenz von Mangelernährung, gemessen an SGA, MUST, ESPEN Kriterien, Gewichtsverlust, Serumalbumin und BMI?
- e) Steht Mangelernährung in Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität?

## 2. METHODIK

### 2.1 Rekrutierung des Patientenkollektivs

Das Studienprotokoll wurde genehmigt von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin. Insgesamt nahmen 55 Patienten mit Morbus Crohn in Remission an der Studie teil, die nach einer ausführlichen Aufklärung alle ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme und pseudonymisierter Analyse der erhobenen Daten gaben. Rekrutiert wurden die Teilnehmer in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie am Campus Charité Mitte in den Sprechstunden für chronisch entzündliche Darmerkrankungen von PD Dr. Büning und Dr. Prager sowie auf den gastroenterologischen Stationen. Die Rekrutierung der Teilnehmer dauerte von September 2012 bis Juli 2013, die Untersuchungen begannen im Oktober 2012 und endeten inklusive der Follow-ups im Februar 2014.

### 2.2 Studiendesign

Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie wurden die Patienten jeweils dreimal untersucht; am Tag 0 (Visite 1), nach 3 Monaten (Visite 2) und nach 6 Monaten (Visite 3). Während der dreimonatigen Intervalle wurde von den Patienten ein detailliertes Protokoll über eventuelle Arztbesuche und Medikationsumstellungen geführt.

#### Inklusionskriterien

- Gesicherte Diagnose Morbus Crohn
- Alter 18 - 70 Jahre
- CDAI bei Einschluss < 200 Punkte
- Schub, Komplikation oder Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten zwei Jahre
- Endoskopische Diagnostik innerhalb der letzten zwei Jahre zur Bestimmung des Befallsmusters

#### Exklusionskriterien

- Vorliegen einer malignen oder anderen schwerwiegenden Zweiterkrankung

- Geplante Schwangerschaft innerhalb des nächsten Jahres, Schwangerschaft und Stillen
- Gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien, die die Ergebnisse der laufenden Studie beeinflussen können
- BMI <17,5 oder BMI <20 und gleichzeitig Gewichtsverlust > 10%
- Kurzdarmsyndrom oder Vorhandensein eines Stoma

#### Abbruchkriterien

- Wunsch des Teilnehmers
- Non-compliance zum Studienprotokoll

Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte morgens zwischen acht und zwölf Uhr. Die Patienten wurden gebeten, in nüchternem Zustand zu erscheinen.

### 2.3 Anamnese

Am ersten Untersuchungstag wurde bei den Patienten eine ausführliche Anamnese erhoben. Gegenstand dieser waren Krankheitsdauer, Familienanamnese, Raucherstatus, das Vorliegen von extraintestinalen Manifestationen, die gegenwärtige Medikation sowie die Bestimmung des Befallsmusters und anschließende Einteilung anhand der Montreal-Klassifikation, dargestellt in Tabelle 3.

**Tabelle 3.** Montreal-Klassifikation für M.Crohn nach Silverberg<sup>86</sup>

<b>Merkmal</b>	<b>Klassifizierung</b>
<b>Manifestationsalter (age at diagnosis)</b>	A1 ≤16.Lebensjahr (LJ)
	A2 17. – 40.LJ
	A3 >40. LJ
<b>Lokalisation des Befalls (location)</b>	L1 Terminales Ileum
	L2 Kolon
	L3 Ileokolon
	L4 Oberer Gastrointestinaltrakt
	L4+ Oberer GI-Trakt und distale Erkrankungen
<b>Biologisches Verhalten (behavior)</b>	B1 Nicht strikturierend, nicht penetrierend
	B2 Strikturierend
	B3 Intern penetrierend
	B3p perianal penetrierend

## 2.4 Krankheitsverlauf

Für die Objektivierung des klinischen Krankheitsverlaufs wurde ein Composite score entwickelt, der sich wie in Tabelle 4 beschrieben, folgendermaßen zusammensetzt:

**Tabelle 4.** Zusammensetzung des Composite scores

Kriterium	Erläuterung	Punkte
<b>MC relevante Arztbesuche</b>	Poliklinik, Hausarzt, Rettungsstelle	+1 pro Besuch
<b>Komplikationen</b>	Neu aufgetretene Stenose, neue Fistel oder Abszess	+3 pro Komplikation
<b>MC assoziierte Krankenhausaufenthalte</b>		+1 Punkte pro Tag
<b>Diagnose Schub</b>		+5 pro Schub
<b>MC assoziierte Operationen</b>		+5 pro Operation
<b>Änderungen in der Medikation</b>	↑ Prednisolon	+1
	↑ Anti-TNF $\alpha$	+1
	↑ Immunsuppressiva	+1
	↓ Prednisolon	-1
	↓ Anti-TNF $\alpha$	-1
	↓ Immunsuppressiva	-1
	Antibiotikaeinnahme >2 Tage	+ 2
Regelmäßige Einnahme von NSAR	+1	
<b>Summe</b>		

MC, Morbus Crohn, TNF, Tumor Nekrose Faktor, NSAR, Nicht-steroidale Antirheumatika

Die Daten wurden anamnestisch erhoben und mit den elektronischen Patientendaten der Charité Verwaltungssoftware der Firma SAP abgeglichen. Die Erhebung erfolgte bei Visite 1 retrospektiv über die letzten sechs Monate vor Beginn der Studie sowie prospektiv für den sechsmonatigen Studienzeitraum zwischen den Visiten 1, 2 und 3.

*Erläuterung der einzelnen Parameter:* Bei den MC-relevanten Arztbesuchen wurden nur Arztbesuche gewertet, bei denen sich der Patient aufgrund akuter MC-typischer Beschwerdesymptomatik einem Arzt vorstellte; nicht inbegriffen waren Routine-Termine. An Komplikationen gingen nur Stenosen, Fisteln und Abszesse in den Score ein; diese mussten in dem jeweiligen Zeitraum neu aufgetreten sein und durch entsprechende Untersuchungen (z.B. Koloskopie) bzw. bildgebende Verfahren (z.B. Sonographie, Magnetresonanztomographie) bestätigt worden sein. Chronische Fisteln

und asymptotische Stenosen wurden nicht berücksichtigt. Krankenhausaufenthalte fanden im Score Berücksichtigung, wenn ihnen eine sich verschlimmernde Symptomatik des Morbus Crohn zugrunde lag; planmäßige Eingriffe, wie stationär durchgeführte Koloskopien zur endoskopischen Verlaufsbeurteilung, wurden nicht gezählt. Die Diagnose „Schub“ musste vom behandelnden Arzt bestätigt worden sein; die anamnestische Angabe allein war nicht ausreichend. Unter MC assoziierten Operationen wurden neben Darmteilresektionen auch Abszessspaltungen und die operative Versorgung von Fisteln geführt. Umstellungen der MC Medikation mussten vom Arzt verordnet bzw. als berechtigt erachtet worden sein. Erfasst wurden Dosisänderungen von Glukokortikoiden, Azathioprin, Mesalazin und Methothrexat (MTX) sowie Änderungen der Infusionsabstände von  $TNF\alpha$ -Antikörpern. Darüber hinaus wurde auch die Einnahme von Antibiotika über mindestens zwei Tage, sowie der regelmäßige, d.h. an mehr als 15 Tagen im Monat stattfindende Gebrauch von Nicht-steroidalen Antirheumatika berücksichtigt .

## 2.5 Klinische Erfassung der Krankheitsaktivität

### 2.5.1 Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Der CDAI nach Best<sup>87,88</sup> gilt derzeit als Gold-Standard zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit M. Crohn. Etabliert hat er sich vor allem in großen klinischen Studien<sup>89</sup>. Er vereint subjektive und objektive klinische sowie laborchemische Befunde. Es werden acht Variablen erhoben, deren Vorkommen sich auf die letzte Woche vor Erhebung des Fragebogens beziehen: Anzahl der flüssigen Stühle, Ausmaß abdomineller Schmerzen, Allgemeinbefinden, Auftreten von extraintestinalen Symptomen, Notwendigkeit der Einnahme von Antidiarrhoika. Darüberhinaus wird nach Resistenzen im Abdomen getastet, der Hämatokrit bestimmt sowie die Ratio aus aktuellem Körpergewicht / Standard-Körpergewicht ermittelt. Jeder Aspekt hat eine unterschiedliche Gewichtung und wird mit einem Faktor multipliziert. Die Summe aller multiplizierten Items ergibt den Aktivitätsindex. Das Punktesystem reicht von null bis 600 mit folgenden Abstufungen:  $\leq 149$ : Remission; 150-219 leicht aktive Erkrankung; 220-450 mäßig aktive und  $\geq 451$  schwere Erkrankung<sup>90</sup>.

Der CDAI wurde an allen drei Untersuchungstagen erhoben, dabei war Voraussetzung für die Studienteilnahme ein bei Visite 1 erhobener CDAI von  $< 200$  Punkten.

## 2.5.2 Harvey Bradshaw-Index (HBI)

Der HBI<sup>91</sup> leitet sich vom CDAI ab, korreliert gut mit diesem und ist dabei einfacher im Gebrauch<sup>92</sup>. Er setzt sich aus folgenden klinischen Parametern zusammen, die innerhalb der letzten 24 Stunden aufgetreten sein müssen: Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, abdominelle Schmerzen, Anzahl flüssiger Stühle, tastbare abdominelle Resistenzen sowie das Auftreten von neuen Komplikationen bzw. extraintestinalen Symptomen. Eine Gesamtpunktzahl von <3 wird als Inaktivität gewertet, ein Wert zwischen vier und sechs bezeichnet eine Grauzone, ab einem Wert von  $\geq 7$  wird von einer aktiven Erkrankung ausgegangen. Der HBI wurde bei allen drei Visiten erhoben.

## 2.6 Laboranalysen

### 2.6.1 Blutanalysen

An allen drei Untersuchungstagen erfolgte eine venöse Blutentnahme von 5ml. Im Zentrallabor der Charité Universitätsmedizin wurden daraus folgende Routineparameter bestimmt: Albumin, CRP und kleines Blutbild. War bereits extern innerhalb der zurückliegenden Woche eine Bestimmung der erforderlichen Parameter erfolgt, wurde bei Wunsch des Patienten auf jene Werte zurückgegriffen und auf eine erneute Blutentnahme verzichtet.

### 2.6.2 Stuhlanalysen (Fäkales Calprotectin)

Alle Teilnehmer erhielten im Vorhinein ein Stuhlröhrchen, mithilfe dessen sie selbständig am Morgen der jeweiligen Untersuchung eine Stuhlprobe entnehmen sollten. Insgesamt gaben 41 Patienten bei Visite 1, 39 Patienten bei Visite 2 und 37 Patienten bei Visite 3 eine Probe ab. Die Proben wurden zunächst im Kühlschrank bei 2-8°C aufbewahrt. Im Stoffwechsellabor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie der Charité wurden die Proben anschließend bei -20°C tiefgefroren. Die Analyse des fäkalen Calprotectins erfolgte schließlich durch Frau Martina Werich, Medizin-technische Assistentin, mithilfe eines quantitativen ELISA-Tests. Verwendet wurde in dieser Arbeit der *PhiCal*® Calprotectin-ELISA-Kit (MRP 8/14) (Stuhl) der Firma Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland. Neben den Proben der Patienten wurden auch Teststandards und Kontrollen untersucht. Aus

den aufgetauten Stuhlproben wurden zunächst 15ml entnommen und mit 0,75 ml Puffer vermischt, sodass ein Verdünnungsfaktor von 1:50 entstand. Im nächsten Schritt wurden jeweils zweimal 100µl von Standards, Kontrollen und verdünnten Patientenproben in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte pipettiert, welche mit einem hochaffinen monoklonalen anti-human-Calprotectin-Antikörper beschichtet waren. Bei einer 30-minütigen Inkubation bei Raumtemperatur wurde das Calprotectin von dem an die Mikrotiterplatte gekoppelten Fängerantikörper gebunden. Im Anschluss wurde der Überstand der Vertiefungen verworfen und die Platte fünfmal mit je 250µl Waschpuffer gewaschen. In jede Vertiefung wurden nun 100µg des Peroxidase-markierten monoklonalen Detektionsantikörpers gegeben. Während des zweiten 30minütigen Inkubationsschrittes bei Raumtemperatur bildete sich folgender Komplex: Fängerantikörper – humanes Calprotectin – Peroxidasekonjugat. Erneut erfolgte ein fünfmaliger Waschgang mit je 250µl Puffer. Im nächsten Schritt wurden jeweils 100µl Tetramethylbenzidin als Substrat der Peroxidase in die Vertiefungen hinzugegeben. Es folgte ein weiterer Inkubationsschritt im Dunkeln für ca. 15 Minuten. Die ablaufende Enzymreaktion wurde schließlich durch Zugabe von jeweils 100µl Säure gestoppt, wodurch sich ein Farbumschlag von blau nach gelb entwickelte. Die entstandene chromogene Verbindung wurde sofort mittels Photometer bei 450nm gegen die Referenzwelle 620nm gemessen. Die Intensität der Farbe ist dabei dem Calprotectin-Gehalt direkt proportional. Mithilfe einer parallel dazu erstellten Standardkurve – Optische Dichte (Absorption bei 450nm) vs. Standardkonzentration – konnte schließlich die Konzentration der Patientenproben ermittelt werden.

In der Arbeitsanleitung des Kits wurde eine untere Nachweisgrenze von 2,099ng/ml angegeben. Der Medianwert von gesunden Personen beträgt ca. 25µg/g, Werte >50µg/g werden als positiv betrachtet.

## 2.7 Ernährungszustand

Die im Folgenden beschriebenen Methoden zur Erfassung des Ernährungszustandes wurden an allen drei Untersuchungstagen erhoben.

### 2.7.1 Subjective Global Assessment (SGA)

Das von Detsky et al entwickelte Subjective Global Assessment (SGA)<sup>93</sup> gilt als einfach durchzuführende klinische Methode zur Detektion krankheitsassoziierter



Mangelernährung. Es wurde in zahlreichen Studien validiert und wird u.a. von der ASPEN empfohlen<sup>94</sup>. Der Ernährungszustand des Patienten wird erhoben mithilfe einer Kombination aus anamnestischen Daten und körperlicher Untersuchung, womit er unter den Screening- und Assessmentverfahren eine Sonderstellung einnimmt. Erfasst werden Gewichtsverhalten, Veränderungen in der Nahrungszufuhr, gastrointestinale Symptome, Leistungsfähigkeit und Nährstoffbedarf. Ergänzt werden die anamnestischen Daten durch eine körperliche Untersuchung. Der Fokus liegt hierbei auf Befunden, die auf negative Veränderungen in der Körperzusammensetzung hinweisen, wie z.B. der Verlust subkutanen Fettes, Muskelatrophie, Ödeme oder ernährungsbedingter Aszites. Durch den im Anschluss gewonnenen Gesamteindruck ordnet der Untersucher den Patienten subjektiv in die Klasse „gut ernährt“ (A), „mäßig mangelernährt oder mit Verdacht auf Mangelernährung“ (B) oder „schwer mangelernährt“ (C) ein. Bei einem Gewichtsverlust von mindestens 5% ohne Gewichtsstabilisierung, mit gleichzeitiger Reduzierung der Nahrungsaufnahme und geringem Verlust subkutanen Fettes, erfolgt die Einteilung in Gruppe B. Deutliche Zeichen einer Mangelernährung in Form eines anhaltenden Gewichtsverlust mit einer Gewichtsabnahme von mindestens 10% des Körpergewichts sowie einer Veränderung weiterer Parameter des SGA führt automatisch zur Klassifizierung C. Ein Vorteil des SGAs liegt in der Tatsache, dass es schnell und ohne apparativen Aufwand durchführbar ist. Ein Nachteil besteht in der Varianz zwischen verschiedenen Untersuchern.<sup>93,95</sup>

### 2.7.2 Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

Für das Screening auf Mangelernährung im ambulanten Bereich empfiehlt die ESPEN das MUST<sup>69</sup>. Erhoben werden die Parameter BMI, „ungewollter Gewichtsverlust innerhalb der letzten 3-6 Monate“ sowie „akute Erkrankung mit fehlender Nahrungsaufnahme über fünf Tage“. Die mögliche Gesamtpunktzahl reicht von 0-6 Punkte. Ein Punktwert von 1 gilt als mittleres Risiko mit der Empfehlung zur Beobachtung. Ab einem Punktwert von  $\geq 2$  gilt ein hohes Risiko, weswegen die unverzügliche Einleitung einer Ernährungstherapie empfohlen wird.

### 2.7.3 ESPEN Kriterien für Mangelernährung

Im Jahr 2015 einigte sich die ESPEN auf Diagnosekriterien für Mangelernährung<sup>96</sup>. Demnach ist ein BMI  $<18,5\text{kg/m}^2$  für die Diagnosestellung ausreichend. Darüberhinaus kann die Diagnose gestellt werden bei einer Kombination aus ungewolltem Gewichtsverlust und einer Reduktion entweder des BMIs oder des Fettfreie Masse Index (FFMI). Der Gewichtsverlust muss dabei entweder  $>10\%$  des gewohnten Gewichts unabhängig von der zeitlichen Dynamik betragen oder  $>5\%$  innerhalb von drei Monaten. Ein reduzierter BMI ist definiert als  $<20\text{kg/m}^2$  für Patienten unter 70 Jahren, bzw.  $<22\text{kg/m}^2$  für Patienten darüber. Von einem reduzierten FFMI spricht man bei  $<15\text{kg/m}^2$  bei Frauen, bzw.  $<17\text{kg/m}^2$  bei Männern.

### 2.7.4 Das neue Malnutrition Inflammation Risk Screening (MIRS)

Das in dieser Studie entwickelte MIRS (Abbildung 2) ist ein Patienten-generierter (PG) Fragebogen, der sich ableitet vom gekürzten PG-SGA für onkologische Patienten<sup>97,98</sup>. Dabei werden vier Fragen aus vier unterschiedlichen Kategorien gestellt: Die erste Frage bezieht sich auf eine unbeabsichtigt aufgetretene Gewichtsabnahme innerhalb der letzten drei Monate, die sich auch in den letzten zwei Wochen nicht stabilisiert hat. Kategorie zwei vermerkt sowohl qualitative als auch quantitative Veränderungen der Nahrungsaufnahme innerhalb der letzten Woche. Die dritte Kategorie fragt nach Symptomen, die den Patienten in den letzten zwei Wochen vom Essen abgehalten haben; darunter Appetitlosigkeit, Übelkeit, Fieber und Schmerzen. Im letzten Punkt wird der Patient nach Müdigkeit und damit verbunden verminderten Alltagsaktivitäten während des letzten Monats gefragt. Insgesamt ergibt sich eine maximale Punktzahl von 21 Punkten, ab einem Screening Wert von  $\geq 4$  Punkten wird das Mangelernährungsrisiko als erhöht eingestuft und es empfiehlt sich eine erweiterte Abklärung durch ein geeignetes Ernährungsassessment.

**Abbildung 2. Malnutrition Inflammation Risk Screening (MIRS)**

<p><b>Körpergewicht</b></p> <p>Zusammenfassung der aktuellen Entwicklung meines Körpergewichts:</p> <p>Ich wiege momentan ca. ___ kg          Ich bin ca. ___ cm groß</p> <p>Vor 3 Monaten wog ich ca. ___ kg          Vor 6 Monaten wog ich ca. ___ kg</p> <p>Während der letzten 2 Wochen hat sich mein Gewicht</p> <p><input type="checkbox"/> verringert (1)  <input type="checkbox"/> nicht verändert (0)  <input type="checkbox"/> erhöht (0)</p> <p>Box 1 <input type="text"/></p>	<p><b>Nahrungsaufnahme</b></p> <p>Verglichen mit dem was ich normal esse, würde ich meine Nahrungsaufnahme in der letzten Woche einstufen als (1 Antwort):</p> <p><input type="checkbox"/> unverändert (0)  <input type="checkbox"/> anderes als normal, aber gleich viel (1)  <input type="checkbox"/> mehr als normal (0)  <input type="checkbox"/> ca. ein Viertel weniger als normal (1)  <input type="checkbox"/> ca. die Hälfte weniger als normal (2)  <input type="checkbox"/> weniger als die Hälfte als normal (3)</p> <p>Box 2 <input type="text"/></p>
<p><b>Symptome</b></p> <p>Ich habe folgende Symptome, die mich während der letzten 2 Wochen vom Essen abgehalten hatten: (Bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen)</p> <p><input type="checkbox"/> keine Probleme (0)  <input type="checkbox"/> Appetitlosigkeit (1)  <input type="checkbox"/> erhöhte Körpertemperatur (2)  <input type="checkbox"/> Schmerzen allgemein (1)  <input type="checkbox"/> Schmerzen nach Nahrungsaufnahme (2)          - Durchfall              <input type="checkbox"/> mehr als dreimal täglich (2)  <input type="checkbox"/> Verstopfung (1)  <input type="checkbox"/> Übelkeit, Erbrechen (2)  <input type="checkbox"/> andere Ursachen* (1) _____          zB. Depressionen, finanzielle Probleme, Zahnprobleme</p> <p>Box 3 <input type="text"/></p>	<p><b>Müdigkeit und Alltagsaktivitäten</b></p> <p>Während des letzten Monats würde ich meine Alltagsaktivitäten allgemein beurteilen als (1 Antwort):</p> <p><input type="checkbox"/> ganz normal (0)  <input type="checkbox"/> ganz normal, fühlte mich aber etwas müder als üblich (1)  <input type="checkbox"/> fühlte mich oft müder als üblich, war aber in der Lage in der Früh normal aufzustehen und meine Alltagspflichten einigermaßen zu erfüllen (2)  <input type="checkbox"/> war oft sehr müde, hatte wenig unternommen und die Tage öfters im Bett oder Stuhl verbracht (3)</p> <p>Box 2 <input type="text"/></p> <p>Gesamt Score Box 1-4 <input type="text"/></p>

In der Praxis ist die Erhebung des MIRS für alle ambulanten MC-Patienten nach Anmeldung bzw. für alle stationären MC-Patienten nach Aufnahme vorgesehen.

### 2.7.5 Das neue Malnutrition Inflammation Risk Tool (MIRT)

Das in dieser Studie entwickelte MIRT (Tabelle 5) ist ein Fachkraft-generierter Fragebogen. Es basiert auf ernährungsassoziierten Daten von ca. 100 MC-Patienten einer vorausgegangenen Studie<sup>76,99</sup>. Erhoben werden drei Komponenten: Gewichtsklasse nach BMI, unbeabsichtigter, klinisch relevanter Gewichtsverlust innerhalb der letzten drei Monate und der Blutplasma-Wert des C-reaktiven Proteins. Das Punktesystem reicht von 0-8, dabei gilt: <3 Punkte niedriges Mangelernährungsrisiko und ≥3 Punkte hohes Risiko:

**Tabelle 5.** Malnutrition Inflammation Risk Tool (MIRT)

	Punkte		Punkte		Punkte	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	>20	0	18,5-20,0	1	< 18,5	2
<b>Gewichtsverlust (%)*</b>	< 5	0	5-<10	2	≥ 10	3
<b>CRP (mg/L)</b>	< 5	0	5-50	2	≥ 50	3
<b>Summe</b>						

Score: 0-8; <3 geringes Risiko, ≥3 hohes Risiko, \*innerhalb der letzten drei Monate

In der Praxis ist die Erhebung des MIRT geeignet für MC-Patienten mit indizierter Blutentnahme sowie zur Absicherung des Mangelernährungsrisikos bei einem MIRS - Wert von ≥4 Punkten.

### 2.7.6 Anthropometrie

Die Größe der Patienten wurde mithilfe des Stadiometers 274 der Firma seca GmbH & Co. kg, Hamburg, Deutschland, bestimmt. Die auf ±2mm genaue Messung wird anschließend per Funk an die im medical Body Composition Analyzer (mBCA) integrierte Waage gesendet. Die Waage ist elektronisch, kalibriert und hat eine Messgenauigkeit von ±50g bis 100kg, bzw. ±75g bis 150kg. Der BMI wird automatisch berechnet aus Körpergewicht (w) und Körpergröße (h) nach der Formel:  $BMI = w [kg] / h [m]^2$ .

### 2.7.7 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die Bioelektrische Impedanzanalyse ist eine nicht invasive, schnelle Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Sie gilt nach den Empfehlungen des

National Institute of Health (NIH, 1994) generell als unbedenklich; kontraindiziert ist sie einzig bei Patienten mit elektronischen Implantaten, wie z.B. Herzschrittmachern. Physikalische Grundlage der BIA ist die Messung von Widerständen im Körper im schwachen elektrischen Wechselstromfeld. Physikalisch vereinfacht betrachtet, leiten Elektrolyt- und flüssigkeitsreiche Gewebe den Strom weiter, während die Lipiddoppelschicht der Zellmembranen als Kondensator wirkt<sup>100</sup>. Die Impedanz  $Z$  ist dabei der ermittelte Ohm'sche Gesamtwiderstand. Sie setzt sich aus zwei Anteilen zusammen, der Resistanz ( $R$ ) und der Reaktanz ( $X_c$ ). Die Resistanz ist der Ohm'sche Widerstand eines Leiters gegenüber Wechselstrom; er verhält sich umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser. Die Reaktanz bezeichnet den Widerstand, der sich aus dem kapazitiven Effekt der Kondensatoreigenschaften der Zellmembranen ergibt. Die Differenzierung des Gesamtwiderstandes in  $R$  und  $X_c$  wird ermöglicht durch die Messung des Phasenwinkels ( $\varphi$ ), welcher die Zeitverschiebung zwischen Spannungsmaximum und Strommaximum darstellt. Hierbei gilt:  $Z^2 = R^2 + X_c^2$ . Aus den Rohdaten Impedanz, Resistanz, Reaktanz und Phasenwinkel kann in Verbindung mit den personenbezogenen Daten Gewicht, Größe, Alter und Geschlecht die Körperzusammensetzung errechnet werden. Je nach Referenzmethode sind hierfür zahlreiche wissenschaftliche Algorithmen für unterschiedliche Populationen entwickelt worden.

Für die vorliegende Arbeit wurde das Gerät medical Body Composition Analyzer (mBCA) seca 515 (seca GmbH & Co. Kg, Hamburg, Deutschland) und die dazugehörige Software seca analytics mBCA 115 verwendet. Im Rahmen mehrerer Studien entwickelte die Herstellerfirma für eigens für dieses Gerät Prädiktionsformeln für die Ermittlung folgender Kenngrößen, welche ausschließlich für kaukasische Bevölkerungsgruppen Gültigkeit besitzen: Ganzkörperwasser (TBW); Extrazelluläres Wasser (ECW); Fettfreie Masse (FFM)<sup>101</sup>. Die Berechnung der Fettmasse (FM) wurde in dieser Arbeit indirekt als Differenz zwischen Körpergewicht und fettfreier Masse bestimmt. Die Körperzellmasse (BCM) wurde in dieser Arbeit mithilfe folgender Formel berechnet:  $BCM = FFM \text{ (kg)} \times \ln(\text{Phasenwinkel bei } 50\text{kHz}) \times 0,29$ <sup>102</sup>.

Der mBCA besteht aus vier Paar Elektroden, eins für jeden Fuß und jede Hand. Dabei tritt der Strom durch die eine Elektrode des Paares in die Extremität ein und die andere detektiert den Spannungsabfall. Bei den Handelektroden kann je nach Körpergröße zwischen drei Paaren ausgewählt werden; entscheidend ist hierbei, dass die Person gerade steht, die Arme ausgestreckt sind und der Winkel zwischen Armen und Rumpf

ca. 30° beträgt. Die Messung startet automatisch, sobald die Person alle Elektroden korrekt berührt und dauert ca. 20 Sekunden<sup>101</sup>. Durch die oktapolare Technik werden Einzelmessungen der folgenden sieben Segmente ermöglicht: rechter, linker Arm, rechtes, linkes Bein, rechte, linke Körperhälfte und Rumpf. Die Impedanz wird gemessen mit einer Stromstärke von 100µA und multiplen Frequenzen zwischen 1 und 1000kHz. Die Patienten sollten nüchtern sein und mindestens zehn Minuten lang vor Messbeginn aufrecht gestanden haben.

#### 2.7.8 Waist-To-Hip Ratio (WHR)

Mithilfe eines Umfangmessbandes wurde zunächst der Hüftumfang auf Höhe der Symphyse gemessen und im Anschluss der Taillenumfang in der Mitte zwischen unterster Rippe und höchstem Punkt der Crista iliaca am Ende einer normalen Expiration. Der WHR wurde berechnet nach der Formel  $WHR = \text{Taillenumfang} / \text{Hüftumfang}$ .

#### 2.7.9 Handkraft

Die Messung der Handkraft kann als eigene Technik zur Risikoidentifikation der Mangelernährung dienen<sup>103-105</sup>. Benutzt wurde in dieser Studie das Gerät Jamar vigorimeter der Firma Preston, Jackson, USA. Es besteht aus einem Griff mit einem Belastungsmesser und einer analogen Ableseskala. Die Skala reicht von null bis 90 Kilogramm mit einer kleinsten ablesbaren Einheit von 2kg. Bei der Durchführung sitzen die Patienten gerade, mit adduzierter und neutral rotierter Schulter, dem Ellenbogen in 90° Flexionshaltung und Unterarm und Handgelenk in neutraler Position. In dieser Position werden die Patienten instruiert, eine maximale Kontraktion der dominanten Hand durchzuführen. Der Test wurde dreimal wiederholt mit einer jeweiligen Pause von 30 Sekunden und der höchste erzielte Wert wurde registriert.

#### 2.8 Lebensqualität (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)

Der an der kanadischen McMaster-Universität entwickelte IBDQ<sup>106,107</sup> gilt bis heute als Goldstandard zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit CED<sup>90</sup>. Er wird vom Patienten selbständig ausgefüllt und umfasst 32 Fragen in vier Kategorien: Darmfunktion, Stimmungslage, systemische Symptome und soziale Funktionen. Zu

jeder Frage gibt es sieben Antwortmöglichkeiten: immer – meistens – häufig – wiederholt – manchmal – selten – nie. Jede Antwort erhält einen Punktwert, z.B. immer = 1 Punkt, nie = 7 Punkte, woraus sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 32 und 224 Punkten ergibt. Je höher die Punktezahl, desto höher die Lebensqualität. In Remission erreichen MC-Patienten üblicherweise 170-190 Punkte<sup>107</sup>. Es existiert eine Korrelation mit dem CDAI ( $r=-0,67$ ;  $p<0,001$ ). In dieser Arbeit wurde die Übersetzung des Deutschen Netzwerkes für entzündliche Darmerkrankungen, D-IBDQ verwendet<sup>108</sup>. Er wurde an allen drei Untersuchungstagen erhoben.

## 2.9 Statistische Auswertung

Für die Auswertung der Daten wurde die statistische Beratung von Herrn Andreas Böttner aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin in Anspruch genommen. Benutzt wurde die Software SPSS (Version 22.0, IBM SPSS Statistics, Chicago, USA) für Mac Os X.

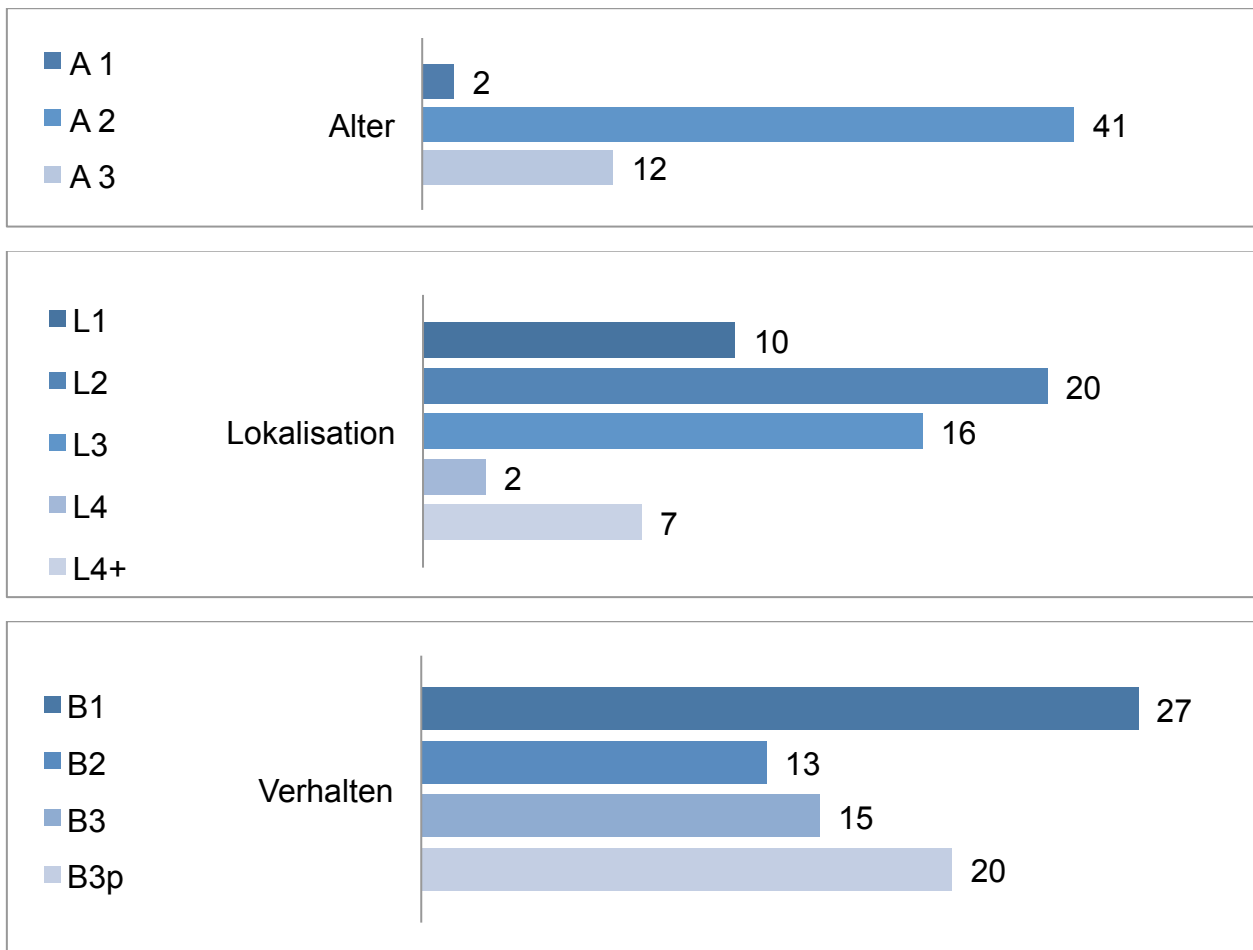
Bei der deskriptiven Auswertung wurden alle stetigen Variablen, soweit nicht anders gekennzeichnet, als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben, im Einzelfall als Median. Ordinal und nominal skalierte Variablen wurden mithilfe der absoluten und relativen Häufigkeiten (in %) beschrieben. Quantitative Größen wurden zunächst mittels Kolmogorov-Smirnov Tests auf Normalverteilung geprüft. Aufgrund signifikanter Abweichungen aller Daten von einer Normalverteilung, wurden im weiteren Verlauf ausschließlich nichtparametrische Tests angewandt. Um lineare Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern zu untersuchen, wurden bivariate Korrelationsanalysen mithilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho durchgeführt. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurden Unterschiede zwischen zwei Gruppen geprüft. Unterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen wurden mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests sowie mit dem Median-Test berechnet. Um Abhängigkeiten zwischen Parametern innerhalb einer Vierfeldertafel zu untersuchen, wurden der Chi-Quadrat-Test und der Exakte Test nach Fisher benutzt. In einer multivariaten Regressionsanalyse wurde die Einflussgröße einzelner Faktoren auf die Lebensqualität untersucht.

Es wurde zweiseitig getestet und als Signifikanzniveau eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  gewählt. P-Werte  $<0,05$  wurden demnach als signifikant erachtet. Auf eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen wurde verzichtet. Die Ergebnisse wurden entsprechend vorsichtig interpretiert.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Patientencharakteristika

**Abbildung 3.** Phänotypisierung des Studienkollektivs nach Montreal-Klassifikation<sup>86</sup>



Dargestellt sind absolute Häufigkeiten. Erläuterung der Montreal-Klassifikation unter 2.3.

**Tabelle 6.** Patientencharakteristika bei Studieneinschluss

Merkmal	Patientenanzahl (in %)
	N=55
<b>Weiblich</b>	36 (65,4%)
<b>Alter (Jahre)</b>	40 ( $\pm$ 11)
<b>Erkrankungsdauer (Jahre)</b>	9 ( $\pm$ 8)
<b>CDAI</b>	83 ( $\pm$ 52)
<b>HBI</b>	4 ( $\pm$ 3)



<b>Albumin (mg/dl)</b>	43,6 (±3,7)
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	13,5 (±1,6)
<b>Leukozyten (G/l)</b>	7,6 (±2,6)
<b>C-reaktives Protein (mg/dl)</b>	8,1 (±15,1)
<b>Fäkales Calprotectin (µg/g)*</b>	168,7 (±230,6)
<b>Maximale Handkraft (kg)</b>	38 (±10)
<b>MIRS</b>	3 (±2)
<b>MIRT</b>	1 (±2)
<b>IBDQ**</b>	157(±33)
<b>Positive Familienanamnese MC</b>	8 (14,5%)
<b>Rauchgewohnheiten</b>	
Raucher	24 (43,6%)
Ex-Raucher	19 (34,5%)
Nichtraucher	12 (21,8%)
<b>Medikation</b>	
keine	5 (9,1%)
Glukokortikoide	
systemisch ≤ 20mg/d	10 (18,1%)
topisches Budenosid	3 (5,5%)
Azathioprin	29 (52,7%)
Mesalazin	4 (7,3%)
Methotrexat	2 (3,6%)
TNF-α Antikörper	
Infliximab	15 (27,3%)
Adalimumab	6 (10,9%)

Daten wiedergegeben als absolute Häufigkeiten (Prozent), bzw. Mittelwert (±SD). N, Gesamtzahl der Studienteilnehmer; CDAl, Crohn's Disease Activity Index; HBI, Harvey Bradshaw Index; \*n=41; MIRS, Malnutrition Inflammation Risk Screening; MIRT, Malnutrition Inflammation Risk Tool; \*\*n=52; IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MC, Morbus Crohn; TNF, Tumor Nekrose Faktor.

Siebzehn Patienten (31%) befanden sich unter einer Doppeltherapie, darunter acht Patienten (15%) mit einer Kombination aus Azathioprin und TNF-α Antikörper, sechs Patienten (11%) erhielten eine Kombination aus Azathioprin und Glukokortikoiden.

### 3.3 Mangelernährung

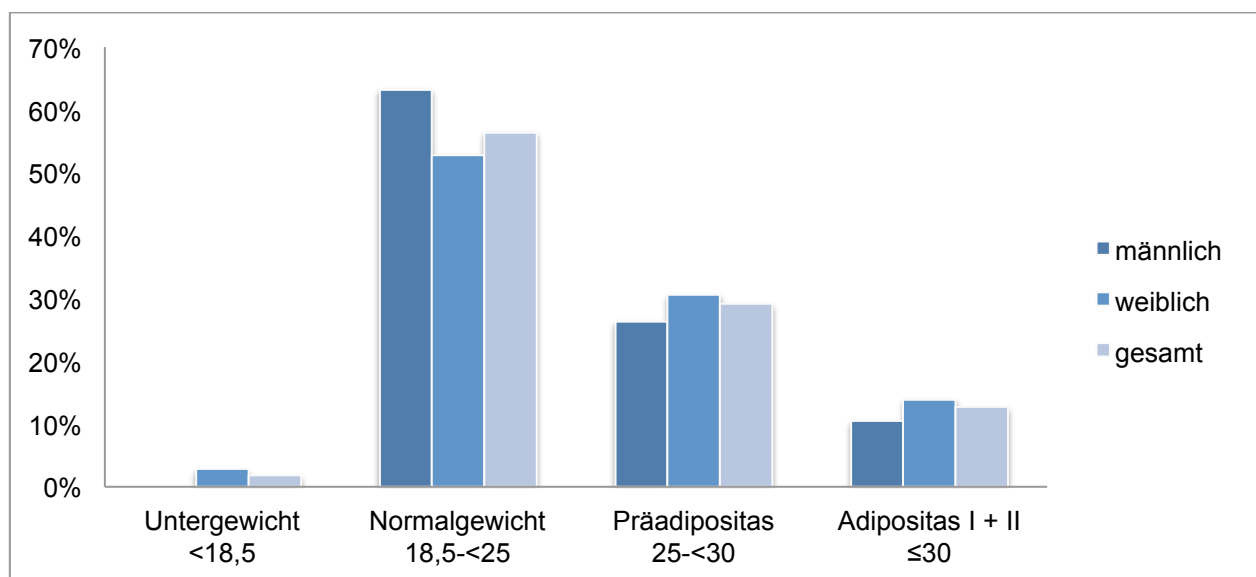
#### 3.3.1 Prävalenzen

Zu Studienbeginn wurde die Prävalenz von Mangelernährung mithilfe unterschiedlicher Messverfahren erhoben. Zusammenfassend lag die Prävalenz bei 2-24%. Die Ergebnisse der Messverfahren im Einzelnen zeigen Abbildung 4-9.

#### *Anthropometrie (BMI)*

Für alle Studienteilnehmer wurde die Gewichtsklasse nach den aktuellen WHO Kriterien bestimmt. Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Klassen ist in Abbildung 4 dargestellt. Obwohl der Median von Frauen (23,8kg/m<sup>2</sup>) und Männern (23,7kg/m<sup>2</sup>) nah beieinander lag, war ein höherer Anteil der Frauen übergewichtig (45% vs. 37%). Vier Frauen hatten eine Adipositas II mit einem BMI von 35-<40kg/m<sup>2</sup>. Nur eine Patientin hatte einen BMI <18,5kg/m<sup>2</sup>. Demzufolge lag die Mangelernährungsprävalenz des gesamten Patientenkollektivs im Sinne der WHO Definition bei 2%.

**Abbildung 4.** Verteilung des Patientenkollektivs nach BMI-Klassen (kg/m<sup>2</sup>)

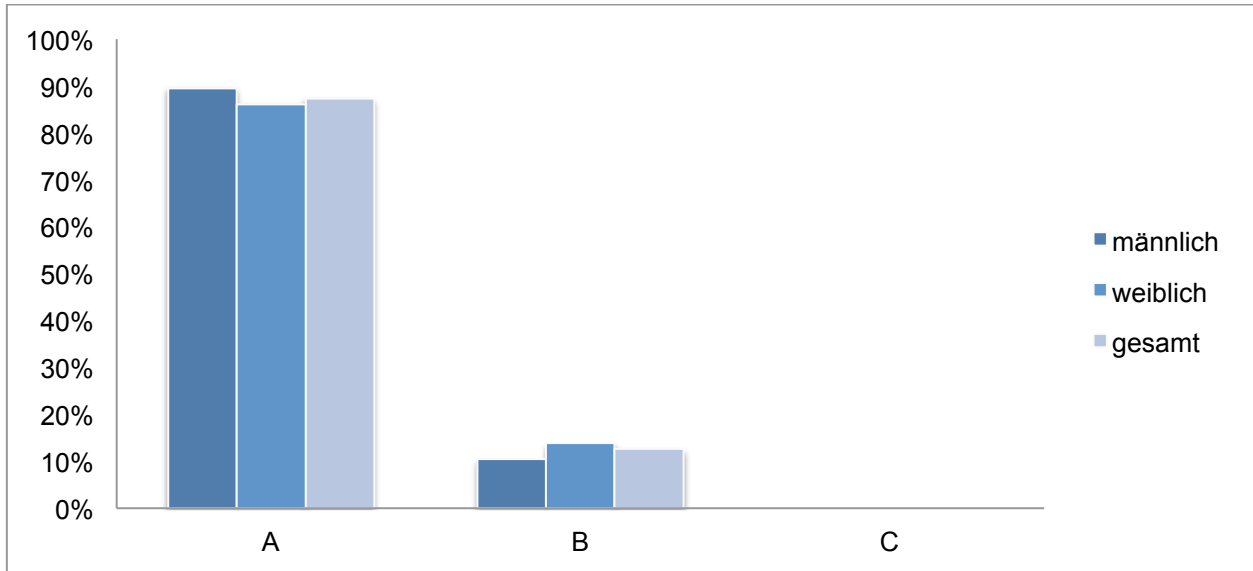


#### *Subjective Global Assessment (SGA)*

Die Verteilung der Patienten in Mangelernährungsklassen mithilfe des SGA (siehe Methodik 2.7.1) ist in Abbildung 5 dargestellt. Insgesamt wurden sieben Patienten in die Kategorie SGA B „mäßig mangelernährt oder mit Verdacht auf Mangelernährung“ eingestuft. Kategorie SGA C als Kategorie der schweren Mangelernährung traf auf

keinen der Teilnehmer zu. Die Prävalenz der mäßigen Mangelernährung bzw. deren Verdacht lag für das gesamte Kollektiv demnach bei 13%.

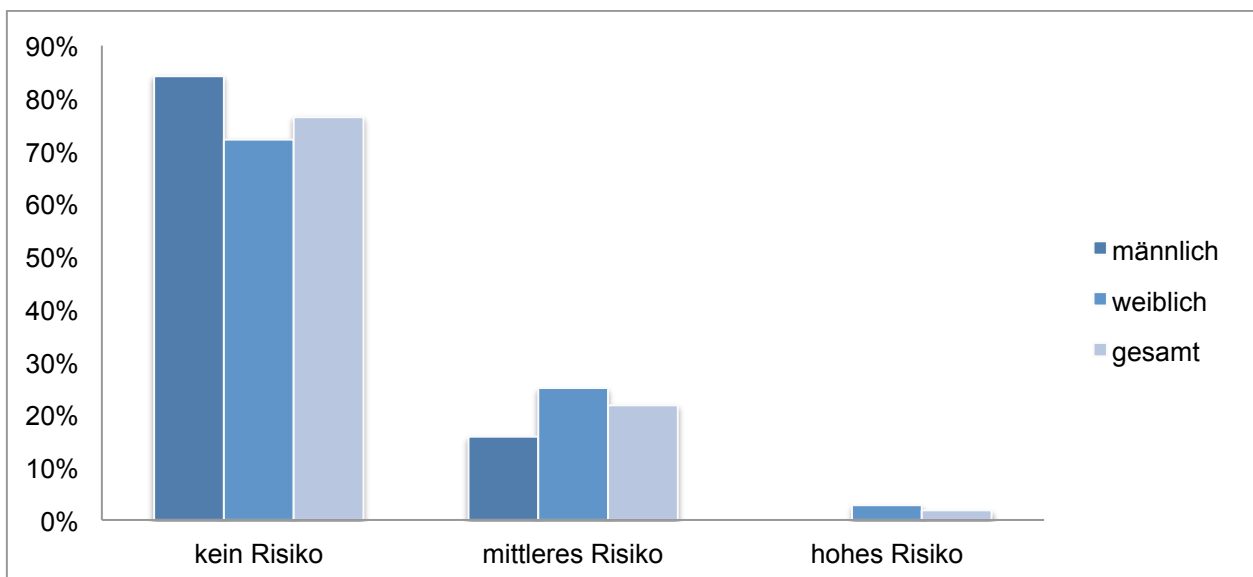
**Abbildung 5.** Verteilung des Patientenkollektivs nach SGA Klassen



*Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*

Die Erhebung des MUST (siehe Methodik 2.7.2) ergab für zwölf Patienten (22%) 1 Punkt und somit die Kategorie „mittleres Risiko“. Eine Patientin erhielt 2 Punkte und wurde in die Kategorie „hohes Risiko“ eingeteilt. Demnach lag die Prävalenz des Mangelernährungsrisikos nach MUST insgesamt bei 24% (Abbildung 6).

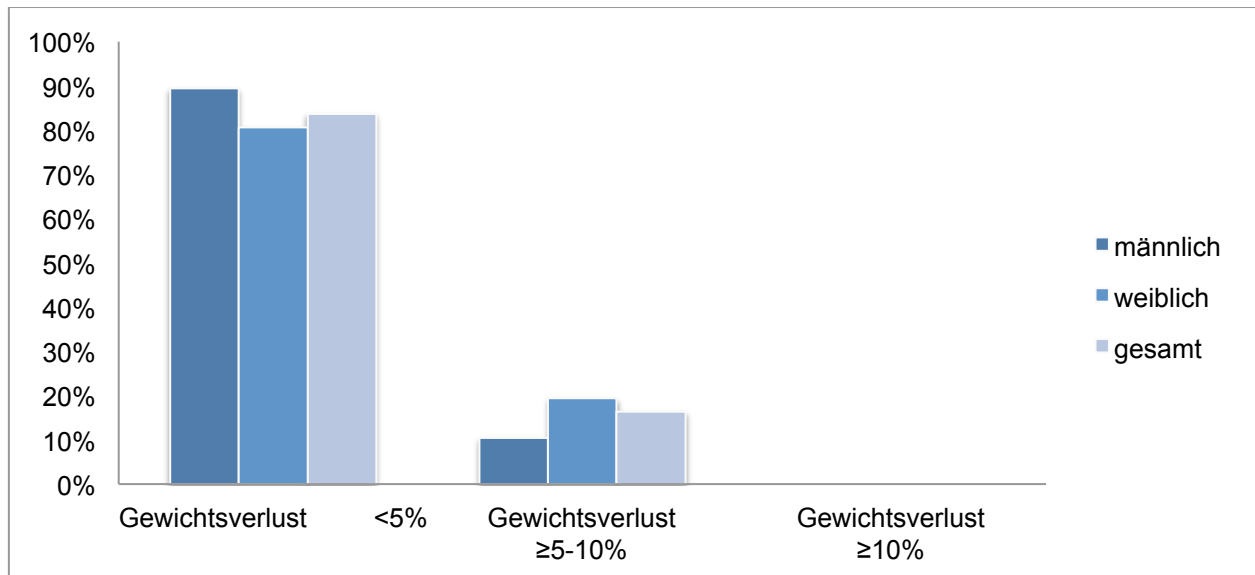
**Abbildung 6.** Verteilung des Patientenkollektivs nach MUST-Klassen



### Gewichtsverlust

Bei Studieneinschluss wurden alle Patienten nach einem ungewollten, sich nicht stabilisierenden Gewichtsverlust innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn gefragt. Die Verteilung der Antworten zeigt Abbildung 7. Insgesamt berichteten neun Patienten (16%) von einem klinisch signifikanten Verlust von 5-10% des eigenen Körpergewichts. Eine massive Gewichtsabnahme von  $\geq 10\%$  kam bei keinem der Patienten vor. Die Prävalenz der krankheitsassoziierten Mangelernährung, gemessen über den prozentualen Gewichtsverlust als deren Leitsymptom, lag bei demnach bei 16%.

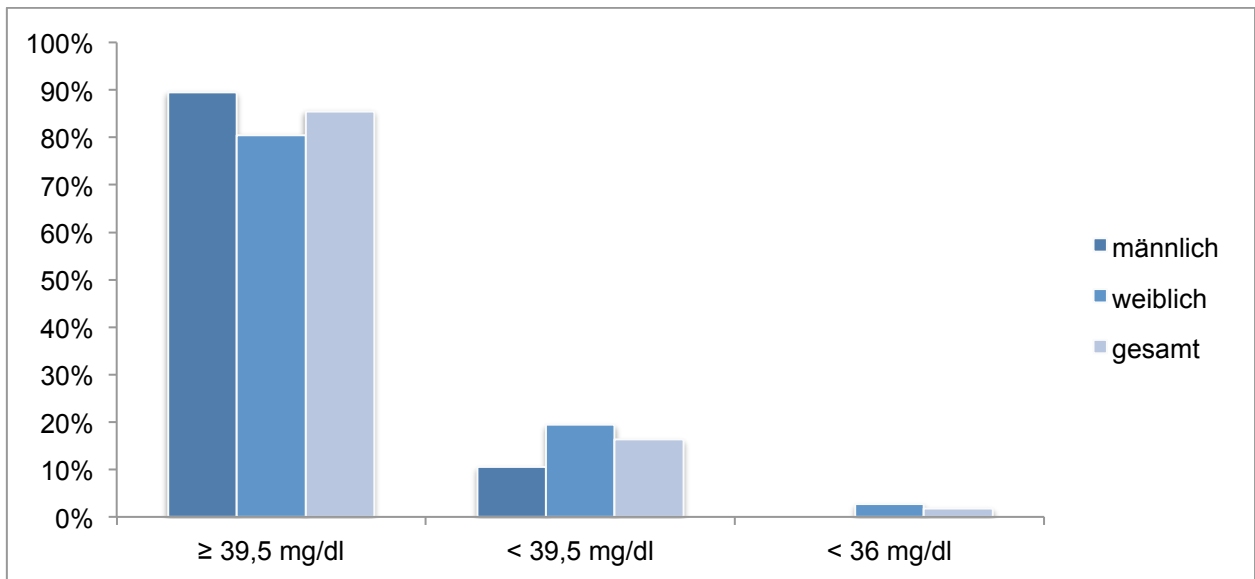
**Abbildung 7.** Verteilung des Patientenkollektivs nach Gewichtsverlust



### Serumalbumin

Die Bestimmung des Albumins im Blutserum als Marker des Körpereiwweißbestandes ergab bei neun Patienten (16%) einen Wert von 36-<39,5mg/dl. Bei einer Patientin lag er bei <36mg/dl. Eine Mangelernährung im Sinne eines Eiweißmangels (engl. „protein deficiency“), ermittelt über die Albumin Konzentration, lag demnach bei 18% der Patienten vor (Abbildung 8).

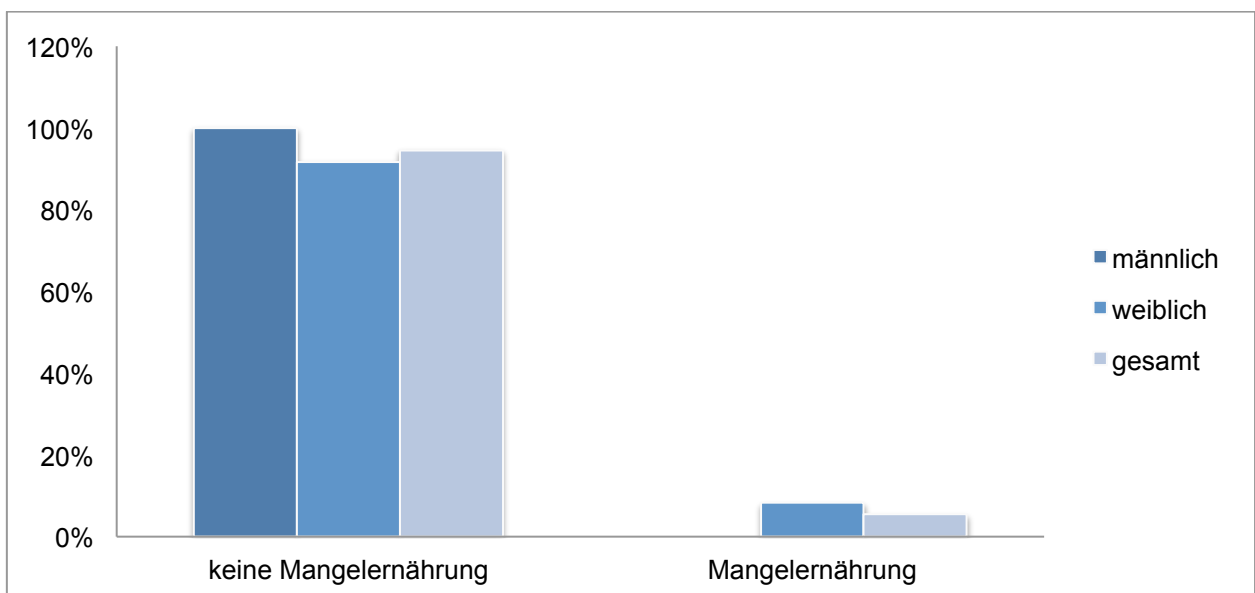
**Abbildung 8.** Verteilung des Patientenkollektivs nach Serumalbumin



### *ESPEN Kriterien*

Nach den Diagnosekriterien für Mangelernährung aus dem Jahr 2015 (siehe Methodik 2.7.3) war keiner der männlichen Patienten mangelernährt. Bei den Frauen erfüllten drei Patientinnen (8%) die Kriterien. Für das Gesamtkollektiv lag die Prävalenz von Mangelernährung nach ESPEN Konsens demzufolge bei 5% (Abbildung 9).

**Abbildung 9.** Verteilung des Patientenkollektivs nach ESPEN-Kriterien<sup>96</sup>



### 3.2.2 Mangelernährung und Körperzusammensetzung

Bei allen 55 Patienten konnte eine Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) durchgeführt werden. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 7.

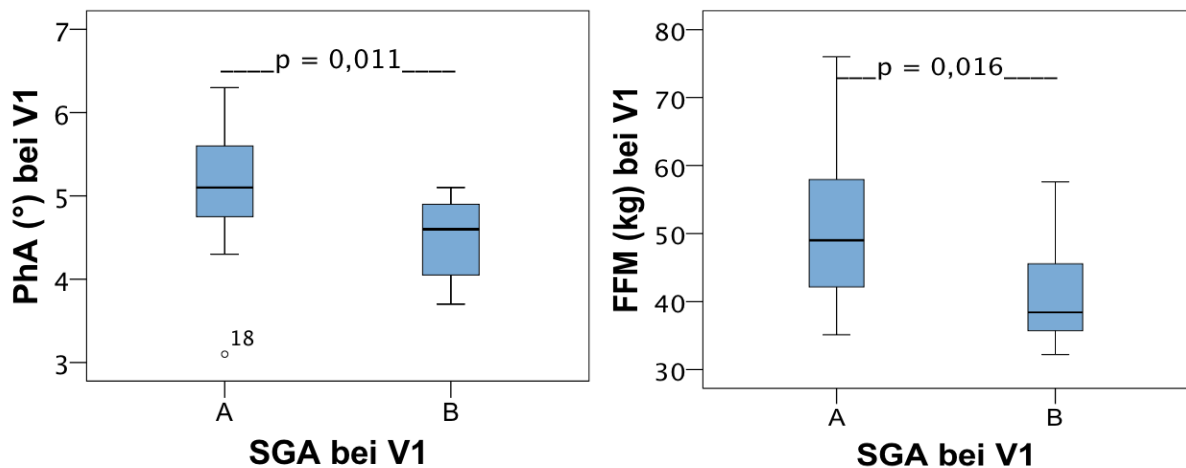
**Tabelle 7.** Geschlechtsspezifische Analyse der Körperzusammensetzung

<b>Merkmal</b>	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>	<b>p-Wert</b>
	N=55	n=36	n=19	*
<b>Größe (m)</b>	1,71 (±0,09)	1,66 (±0,06)	1,79 (±0,06)	<0,001
<b>Gewicht (kg)</b>	72,9 (±16,4)	69,7 (±16,8)	78,9 (±14,2)	0,026
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,9 (±5,0)	25,1 (±5,7)	24,4 (±3,4)	0,922
<b>WHR</b>	0,87 (±0,08)	0,84 (±0,08)	0,91 (±0,05)	0,001
<b>Phasenwinkel (°)</b>	5,1 (±0,6)	4,9 (±0,7)	5,3 (±0,6)	0,070
<b>Hydratation (%)</b>	77,7 (±7,7)	80,7 (±7,3)	72,1 (±4,6)	<0,001
<b>Resistanz bei 50kHz (Ω)</b>	645 (±92)	680 (±85)	579 (±63)	<0,001
<b>Reaktanz bei 50kHz (Ω)</b>	56,5 (±7,4)	58,2 (±6,8)	53,3 (±7,8)	0,010
<b>Fettmasse (kg)</b>	23,2 (±10,5)	25,3 (±11,0)	19,2 (±8,2)	0,066
<b>Fettmasse (%)</b>	31,0 (±8,9)	35,0 (±7,1)	23,5 (±6,9)	<0,001
<b>Fettfreie Masse (kg)</b>	49,7 (±10,3)	44,4 (±7,2)	59,7 (±7,5)	<0,001
<b>Körperzellmasse (kg)</b>	23,9 (±6,0)	21,1 (±4,5)	28,9 (±5,0)	<0,001
<b>Extrazellulärmasse (kg)</b>	26,6 (±4,7)	24,1 (±3,1)	31,2 (±3,5)	<0,001
<b>ECM/BCM Index</b>	1,15 (±0,20)	1,17 (±0,21)	1,10 (±0,14)	0,206
<b>Gesamtkörperwasser (l)</b>	36,8 (±7,5)	33,2 (±5,4)	43,8 (±5,8)	<0,001
<b>Extrazelluläres Wasser (l)</b>	16,0 (±2,9)	14,8 (±2,2)	18,3 (±2,5)	<0,001
<b>Skelettmuskelmasse (kg)</b>	24,0 (±6,3)	20,4 (±3,9)	30,5 (±4,5)	<0,001

Daten wiedergegeben als Mittelwert (±SD). \* Mann-Whitney-U-Test. BMI, Body Mass Index; WHR, Waist-to-Hip Ratio; ECM, Extrazellulärmasse, BCM, Körperzellmasse.

Die Einzelparameter der BIA wurden mit den Punktwerten von MIRS und MIRT korreliert. Ferner wurden Vergleiche zwischen den SGA und MUST-Klassen bezüglich der Werteverteilungen der BIA Parameter untersucht. Zwischen MIRS und Phasenwinkel herrschte ein linearer inverser Zusammenhang ( $r=-0,289$ ,  $p=0,033$ , Spearman). Zwischen MIRT und Körperzusammensetzung gab es keine Assoziation. Abbildung 10 und 11 zeigen die signifikanten Gruppenunterschiede der SGA und MUST-Klassen bezüglich der Verteilungen des Phasenwinkels und der fettfreien Masse bei Visite 1.

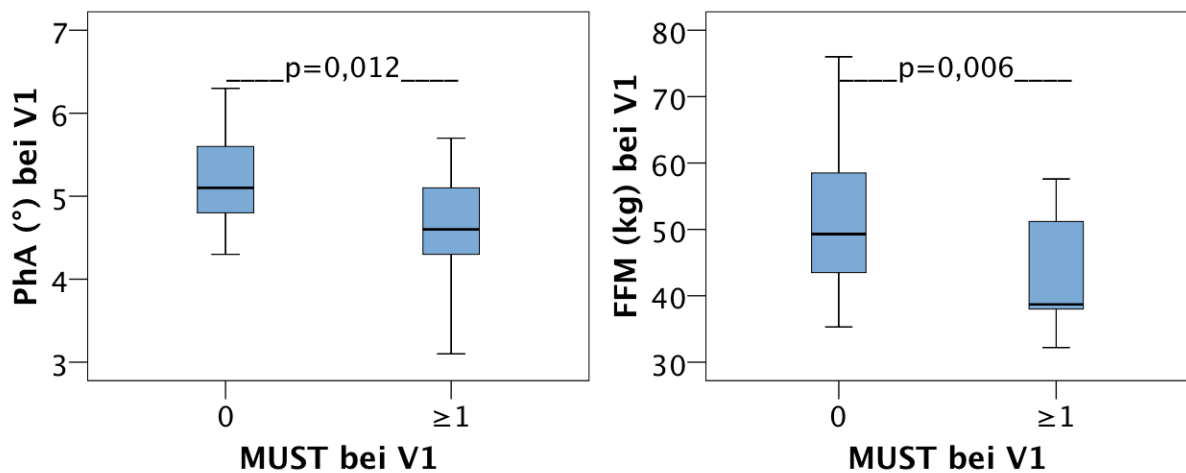
**Abbildung 10.** Vergleich der SGA-Klassen hinsichtlich der BIA-Parameter



SGA, Subjective Global Assessment; PhA, Phasenwinkel; FFM, fettfreie Masse; V1, Visite 1; (Mann-Whitney-U-Test).

Bei wohlernährten Patienten der SGA Gruppe A lagen die Werte des Phasenwinkels ( $p=0,011$ ) und der fettfreien Masse ( $p=0,016$ ) signifikant höher, als bei mangelernährten Patienten der Gruppe B.

**Abbildung 11.** Vergleich der MUST-Klassen hinsichtlich der BIA-Parameter



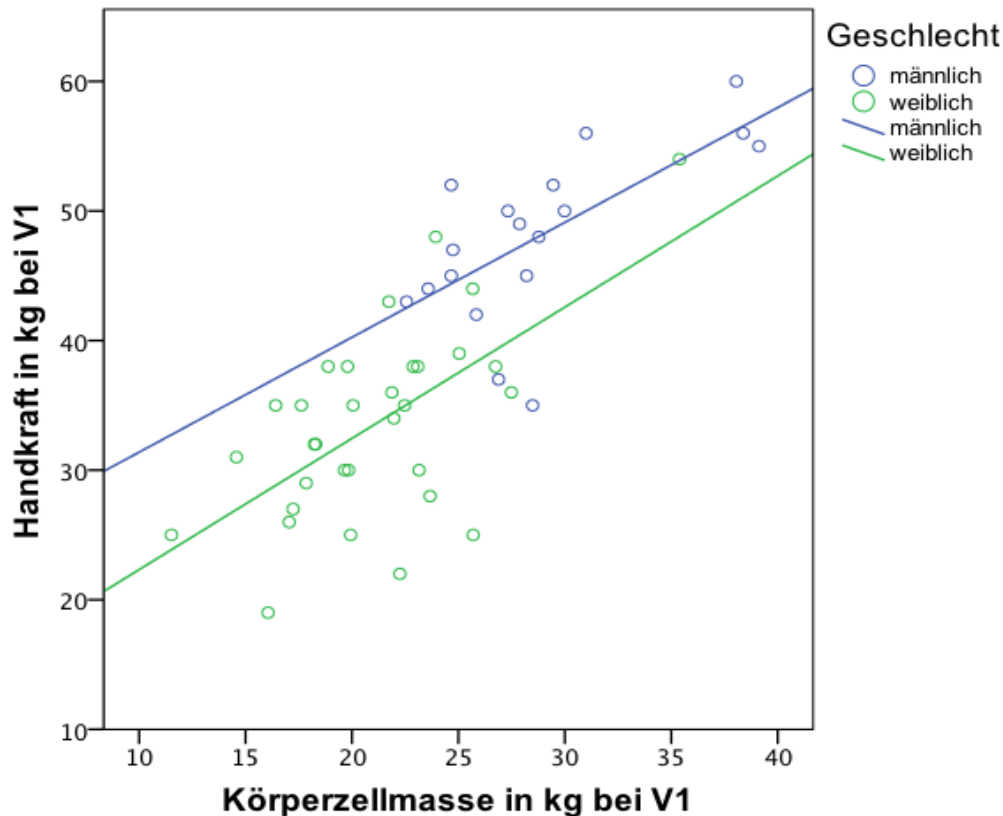
MUST, Malnutrition Universal Screening Tool: 0: „geringes Risiko“,  $\geq 1$  „mittleres Risiko“; PhA, Phasenwinkel; FFM, fettfreie Masse; V1, Visite 1; (Mann-Whitney-U-Test).

Auch in den Mangelernährungs-Risikogruppen des MUST zeigten sich Unterschiede in der Körperzusammensetzung. Phasenwinkel und fettfreie Masse waren signifikant höher in der Gruppe des geringen Risikos (PhA  $p=0,012$ ; FFM  $p=0,006$ ).

### 3.7.1 Mangelernährung und Handkraft

Die maximale Handkraft bei Studienbeginn lag bei den Frauen im Schnitt bei 33kg ( $\pm 7$ ), bei den Männern bei 48kg ( $\pm 7$ ). Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Handkraft und Körperzellmasse (Abbildung 12, weiblich:  $r=0,495$ ,  $p=0,004$ , männlich:  $r=0,655$ ,  $p=0,003$ , Spearman).

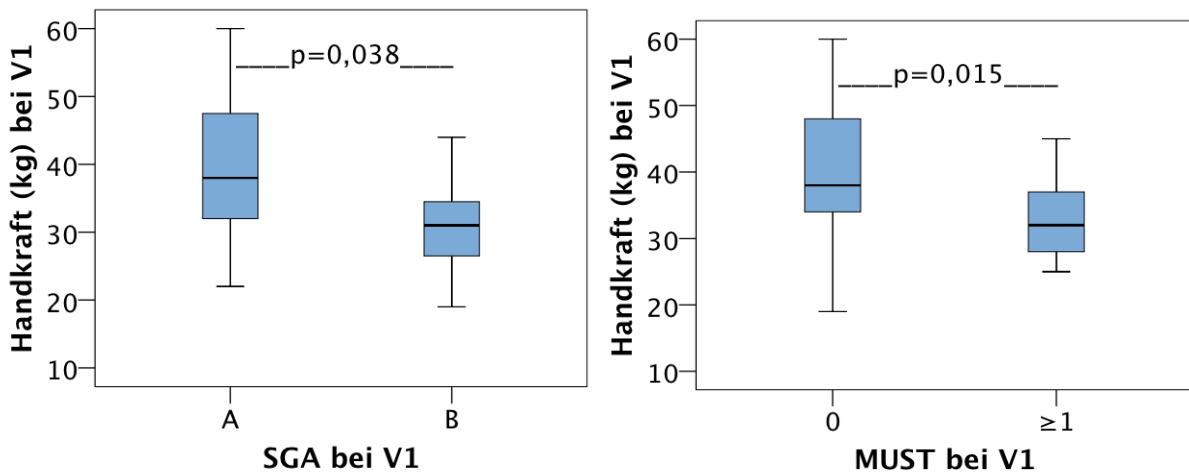
**Abbildung 12.** Abhängigkeit der Handkraft von der Körperzellmasse



Zwischen Handkraft und den neuen Tools MIRS und MIRT fand sich kein linearer Zusammenhang. Im Gegensatz dazu konnten Gruppenunterschiede bei den Screening Instrumenten SGA und MUST festgestellt werden. Patienten der Gruppe SGA A hatten eine signifikant höhere Handkraft als Patienten der Gruppe B ( $p=0,038$ , Mann-Whitney-U-Test), Auch die MUST Klassen „geringes Risiko“ und „mittleres oder hohes Risiko“ entschieden sich signifikant voneinander bezüglich der Handkraft ( $p=0,015$ ), siehe Abbildung 13.



**Abbildung 13.** Vergleich der SGA und MUST-Klassen bezüglich der Handkraft



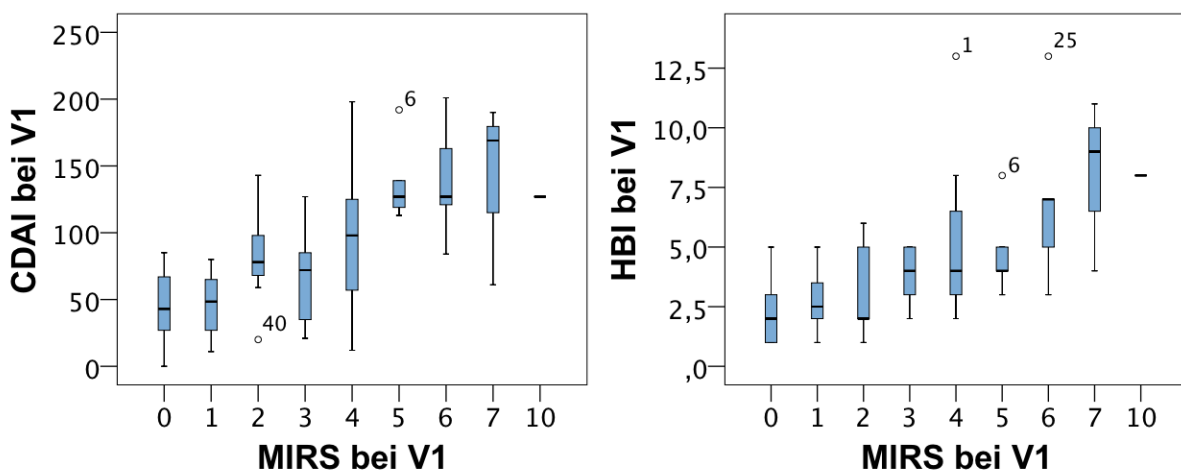
SGA Subjective Global Assessment, MUST, Malnutrition Universal Screening Tool, V1, Visite 1, (Mann-Whitney-U-Test)

### 3.9.1 Mangelernährung und Krankheitsaktivität

Die klinische Krankheitsaktivität lag bei Studieneinschluss nach dem CDAI durchschnittlich bei 83 Punkten ( $\pm 52$ ), bzw. bei 4 Punkten ( $\pm 3$ ) nach HBI. Zwischen den beiden Indices herrschte eine positive Korrelation auf hohem Signifikanzniveau ( $r=0,692$ ,  $p<0,001$ , Spearman).

Im Folgenden wurde nach Assoziationen zwischen den Aktivitätsindices und den neuen Tools MIRS (Abbildung 14) und MIRT gesucht. Während das MIRS signifikant sowohl mit dem CDAI ( $r=0,651$ ,  $p<0,001$ ) als auch mit dem HBI ( $r=0,613$ ,  $p<0,001$ ) korrelierte, konnte zwischen den Indices und dem MIRT kein Zusammenhang gefunden werden.

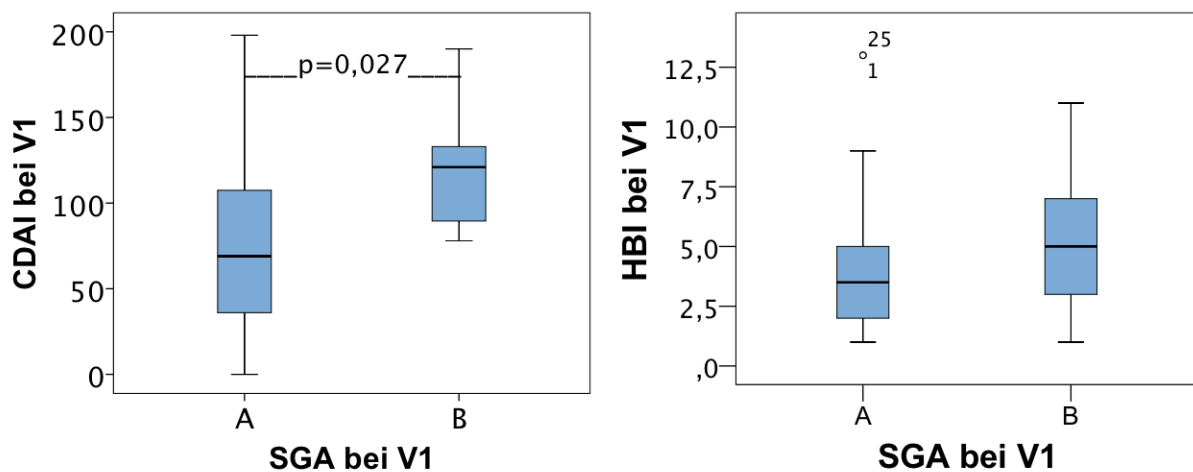
**Abbildung 14.** Abhängigkeit des MIRS von der klinischen Krankheitsaktivität



CDAI, Crohn's Disease Activity Index; HBI, Harvey Bradshaw-Index; V1, Visite 1.

Unterschiede in der klinischen Krankheitsaktivität fanden sich auch in den verschiedenen Mangelernährungsklassen des SGA: Erhoben über den CDAI war die Krankheitsaktivität bei wohlernährten Patienten der SGA Klasse A signifikant niedriger als bei mangelernährten Patienten der Klasse B ( $p=0,027$ , Mann-Whitney-U-Test, Abbildung 15). Wurde die Krankheitsaktivität jedoch mithilfe des HBI bestimmt, war der Gruppenunterschied nicht signifikant ( $p=0,279$ ). Auch die MUST-Klassen „geringes Risiko“ und „mittleres und hohes Risiko“ unterschieden sich nicht in Bezug auf die klinische Krankheitsaktivität (CDAI  $p=0,098$ ; HBI 0,203).

**Abbildung 15.** Vergleich der SGA-Klassen bezüglich der Krankheitsaktivität

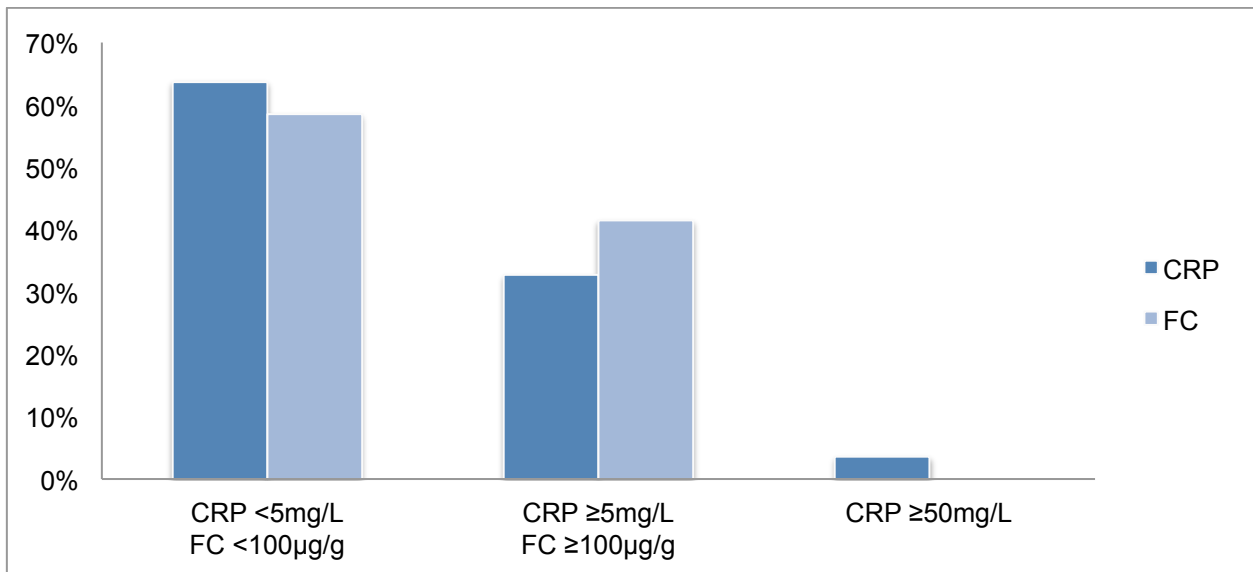


CDAI, Crohn's Disease Activity Index; HBI, Harvey Bradshaw Index; SGA, Subjective Global Assessment, V1, Visite 1.

### 3.5.1 Mangelernährung und Entzündung

Zu Studienbeginn lagen die Entzündungsparameter CRP und fäkales Calprotectin durchschnittlich bei 8,1mg/dl ( $\pm 15,1$ ), bzw. bei 169 $\mu$ g/g ( $\pm 231$ ). Abbildung 16 zeigt die Häufigkeitsverteilung von normalen und erhöhten Entzündungsparametern.

**Abbildung 16.** Relative Häufigkeiten von Entzündungsparametern



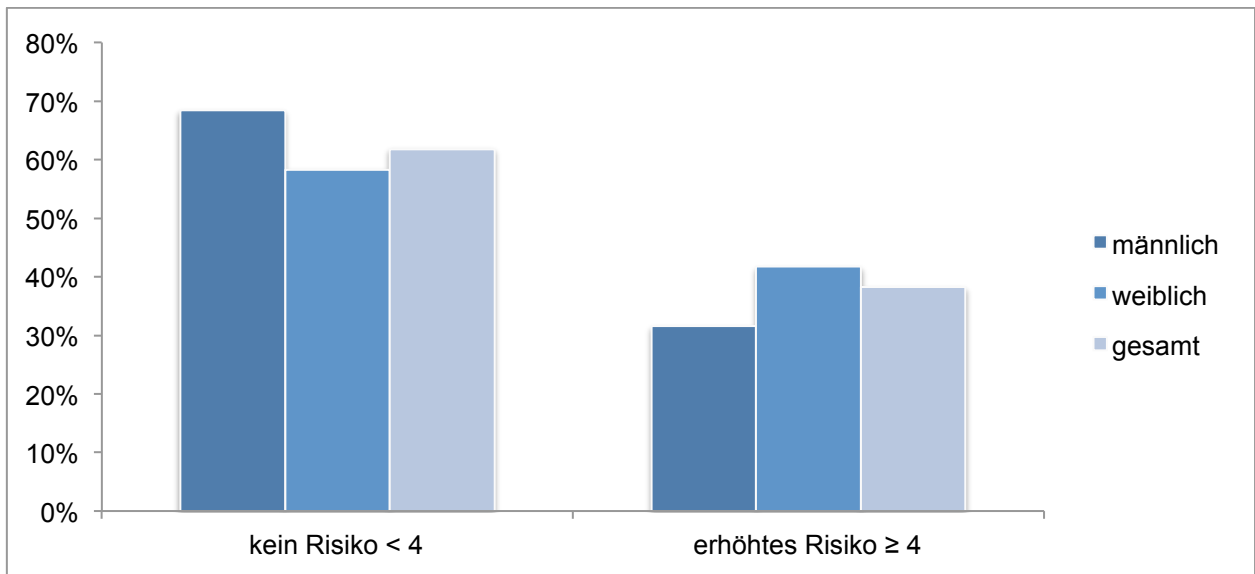
CRP, C-reaktives Protein, n=55; FC, fäkales Calprotectin, n=41.

Bei über einem Drittel der Patienten wurden bei Visite 1 sowohl in der Blutuntersuchung als auch in der Stuhluntersuchung erhöhte Entzündungswerte gemessen. Zwei Patienten (4%) waren darunter, bei denen eine starke Entzündung mit einem CRP-Wert  $\geq 50\text{mg/L}$  nachgewiesen werden konnte. Zwischen den beiden Entzündungsmarkern CRP und FC bestand eine signifikante Korrelation ( $r=0,467$  mit  $p=0,002$ , Spearman).

#### *Malnutrition Inflammation Risk Screening (MIRS)*

Die Patienten erreichten in dem von uns entwickelten MIRS (siehe Methodik 2.7.4) im Mittel 3 Punkte ( $\pm 2$ ) bei Studienbeginn. Bei Frauen lagen die Werte im Schnitt einen Punkt höher als bei den Männern (3 vs. 2 Punkte). Es wurde ein Cut-off von vier Punkten gewählt, demnach wurde für 21 Patienten (38%) ein erhöhtes Risiko festgestellt (Abbildung 17).

**Abbildung 17.** Verteilung des Patientenkollektivs nach MIRS-Klassen

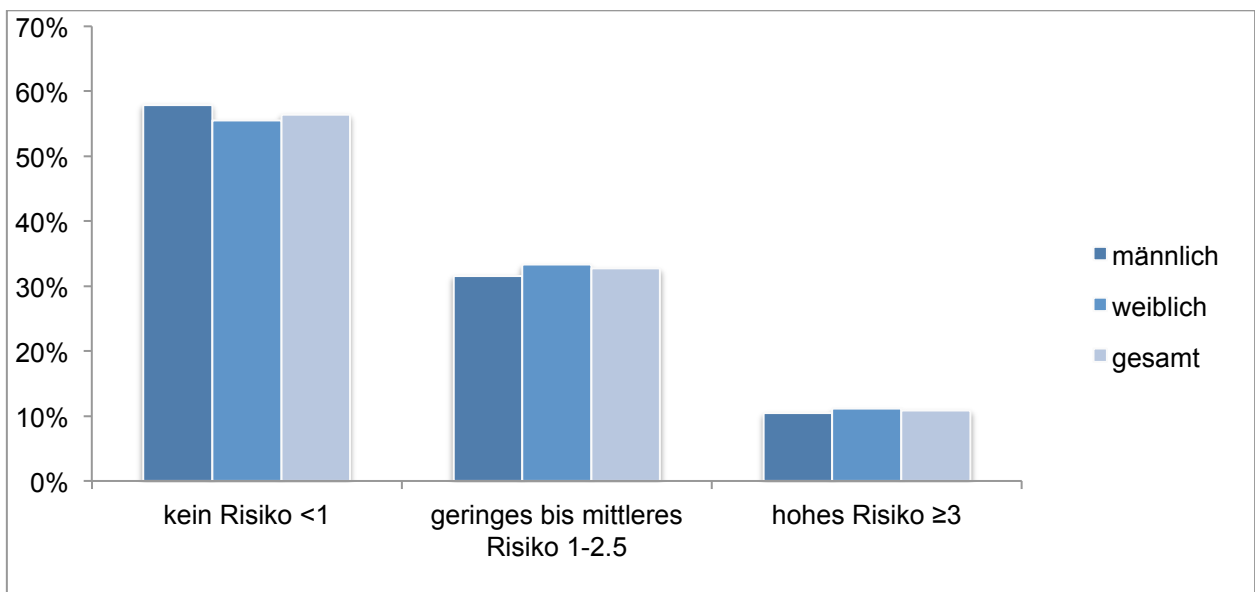


MIRS, Malnutrition Inflammation Risk Screening

#### *Malnutrition Inflammation Risk Tool (MIRT)*

Die Studienteilnehmer erreichten in dem von uns entwickelten MIRT (siehe Methodik 2.7.5) im Mittel 1 Punkt ( $\pm 2$ ). Das Geschlechterverhältnis war vergleichbar. Im Bereich des erhöhten Risikos mit einem Punktwert  $\geq 3$  Punkten lagen neun Patienten (16%), siehe Abbildung 18.

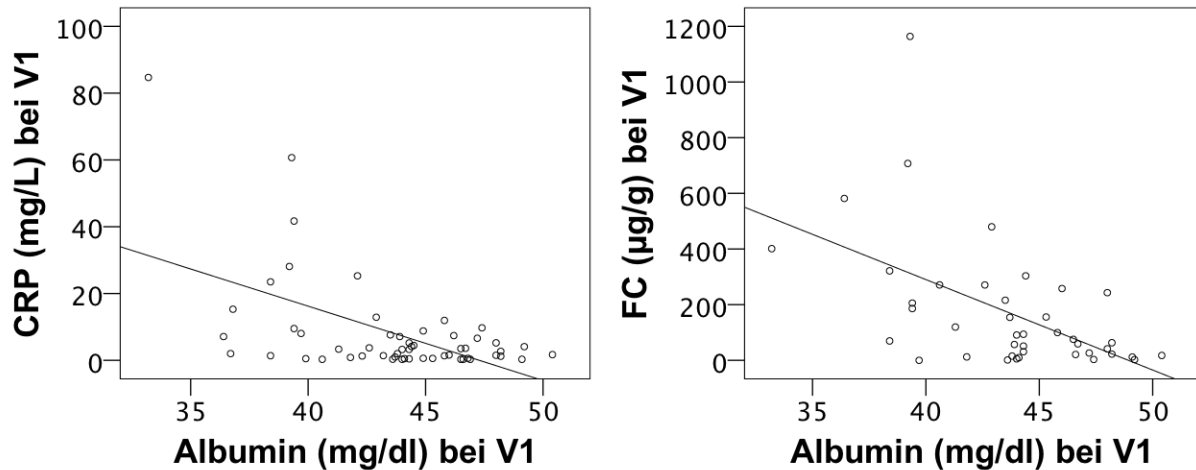
**Abbildung 18.** Verteilung des Patientenkollektivs nach MIRT-Klassen



MIRT, Malnutrition Inflammation Risk Tool

Im Folgenden wurden Zusammenhänge zwischen Entzündung und Mangelernährung getestet. Abbildung 19 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen den Entzündungswerten CRP bzw. FC und Albumin im Serum.

**Abbildung 19.** Zusammenhang zwischen Entzündungsparametern und Albumin



CRP, C-reaktives Protein; FC, fäkales Calprotectin, V1, Visite 1, (Spearman)

Sowohl CRP ( $r=-0,344$ ,  $p=0,010$ , Spearman) als auch FC ( $r=-0,505$ ,  $p=0,001$ ) standen in einem linearen inversen Zusammenhang zum Albumin. Zusammenhänge zwischen Entzündungswerten und Parametern der bioelektrischen Impedanzanalyse konnten nicht festgestellt werden.

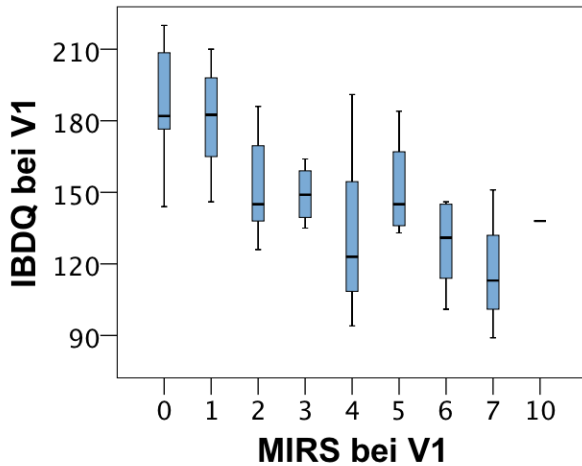
### 3.8.1 Mangelernährung und Lebensqualität

Die Lebensqualität, ermittelt über den IBDQ lag in unserem Patientenkollektiv bei Studienbeginn bei 157 Punkten ( $\pm 33$ ). Es zeigte sich eine Assoziation zwischen Lebensqualität und Körperzusammensetzung. Zwischen IBDQ und Phasenwinkel herrschte ein positiver lineare Zusammenhang ( $r=0,344$ ,  $p=0,013$ , Spearman), zwischen IBDQ und dem Verhältnis aus Extrazellulärmasse zu Körperzellmasse (ECM/BCM) bestand ein negativer Zusammenhang ( $r=-0,339$ ,  $p=0,020$ ).

Weiterhin wurde nach Korrelationen zwischen Lebensqualität und den neuen Tools MIRS und MIRT gesucht. Während das MIRS mit dem IBDQ auf hohem Signifikanzniveau invers korrelierte ( $r=-0,652$ ,  $p<0,001$ , Spearman, Abbildung 20),

konnte für MIRT und IBDQ kein signifikanter linearer Zusammenhang gefunden werden ( $r=-0,104$ ,  $p=0,462$ ).

**Abbildung 20.** Zusammenhang von Lebensqualität und MIRS



V1, Visite 1; IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, MIRS, Malnutrition Inflammation Risk Screening.

Um zu untersuchen, ob die gefundene Korrelation des MIRS mit dem IBDQ auf bestimmte Einzelparameter des MIRS zurückzuführen ist, wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, siehe Tabelle 8.

**Tabelle 8.** Lineares Modell der MIRS Einzelkomponenten als Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

	b	SE b	$\beta$	p
<b>Konstante</b>	188,27 (177,70, 200,40)	5,75		<0,001
<b>Gewichtsabnahme</b>	-1,72 (-10,44, 7,54)	4,58	-,04	0,722
<b>Nahrungsaufnahme</b>	-0,22 (-14,50, 17,65)	7,67	-,00	0,979
<b>Symptome</b>	-6,52 (-13,38, -2,57)	2,64	-,32	0,006
<b>Müdigkeit</b>	-19,33 (-27,46, -11,91)	4,00	-,54	<0,001

Daten basierend auf 1000 Bootstrap Samplen. b, Regressionskoeffizient, SE b, Standardfehler von b,  $\beta$ , standardisierter Koeffizient Beta

Das Gesamtmodell hatte ein sehr hohes Signifikanzniveau ( $p<0,001$ ) und konnte ca. die Hälfte der Varianz der Lebensqualität erklären ( $R^2=0,49$ ). Dabei konnte die hohe Korrelation auf die Einzelfaktoren „gastrointestinale Symptome“ und „Müdigkeit“

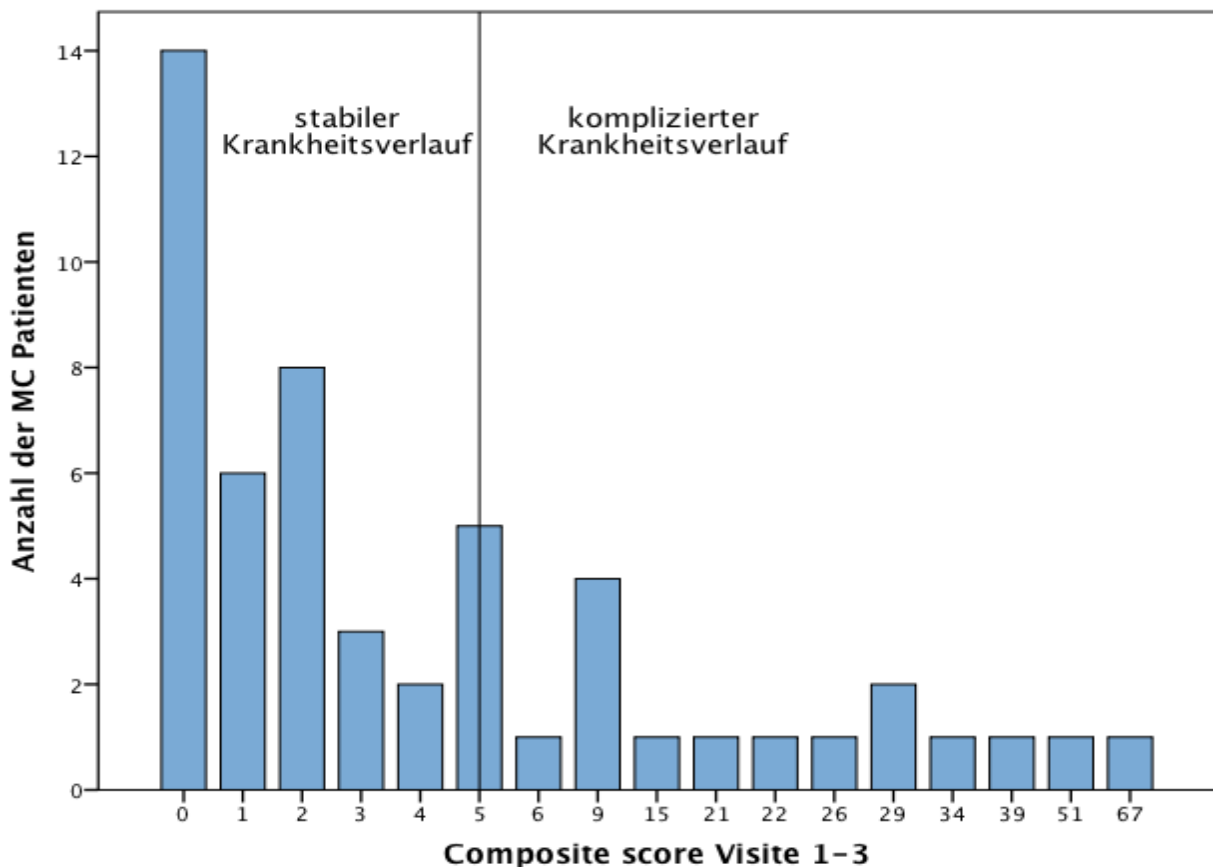
zurückgeführt werden. Die Parameter „ungewollter Gewichtsverlust“ und „verringerte Nahrungsaufnahme“ hatten keinen Einfluss auf die Lebensqualität.

### 3.6 Krankheitsverlauf

#### 3.6.1 Prospektiver Krankheitsverlauf

Fünf Patienten erschienen nicht zur Visite 3. Gründe waren Umzug, Abbruch auf Wunsch des Patienten oder fehlende Erreichbarkeit des Patienten. Mit drei Patienten konnte dennoch ein Composite Score (siehe 2.4, Tabelle 2) mittels Befragung per Telefon und Abgleichung der Angaben mit den elektronischen Patientendaten konstruiert werden. Somit beziehen sich folgende Daten auf eine Anzahl von 53 Patienten. Abbildung 21 gibt einen Überblick über die absoluten Häufigkeiten der Punktwerte im Composite score nach sechs Monaten. Der Mittelwert lag bei acht Punkten ( $\pm 14$ ), die Spanne reichte von null bis 67 Punkte.

**Abbildung 21.** Punktwertverteilungen des Composite scores nach sechs Monaten



Für weitere Berechnungen war eine Differenzierung der Verläufe in die Kategorien „stabil“ und „kompliziert“ notwendig. Hierfür wurde ein Cut-off von fünf Punkten gewählt. Demnach litt ca. ein Drittel der Patienten an einem Krankheitsverlauf, der im Folgenden als „kompliziert“ bezeichnet wird (38%  $\geq$ 5 Punkte).

### 3.6.1.1 Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf

In einer explorativen Datenanalyse wurde untersucht, welche der in dieser Studie erhobenen Parameter in Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf standen. Hierfür wurden bivariate Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt. Die Ergebnisse der Analysen werden in Tabelle 9 zusammengefasst.

**Tabelle 9.** Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf nach sechs Monaten

Parameter (Visite 1)	r	p-Wert (Spearman)
<b>MIRS</b>	0,310	0,024
<b>MIRT</b>	0,528	<0,001
<b>Gewichtsverlust*</b>	0,338	0,013
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0,016	0,911
<b>CRP (mg/L)</b>	0,362	0,008
<b>Fäkales Calprotectin (µg/g)</b>	0,413	0,008
<b>Albumin (mg/dl)</b>	-0,171	0,222
<b>Phasenwinkel (°)</b>	-0,020	0,885
<b>Körperzellmasse (kg)</b>	-0,029	0,842
<b>Handkraft (kg)</b>	-0,049	0,728
<b>ESPEN Kriterien</b>	0,154	0,271
<b>MUST</b>	0,253	0,067
<b>SGA</b>	0,032	0,823

\*ungewollter Gewichtsverlust  $\geq$ 5% innerhalb von 3 Monaten; MIRS, Malnutrition Inflammation Risk Screening; MIRT, Malnutrition Inflammation Risk Tool; BMI, Body-Mass-Index, CRP, C-reaktives Protein, ESPEN, Europäische Gesellschaft für Ernährung und Stoffwechsel, MUST, Malnutrition Universal Risk Tool; SGA, Subjective Global Assessment.

Bei der Suche nach potentiellen Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf zeigte sich, dass sowohl MIRS als auch MIRT signifikant mit den Werten des Composite score korrelierten. Weitere Prädiktoren waren Gewichtsverlust und die Entzündungsmarker CRP und fäkales Calprotectin. Hingegen zeigten die Mangelernährungsparameter BMI, Albumin, die Parameter der Körperzusammensetzung (PhA, BCM), die Screening Tools



SGA und MUST sowie die ESPEN Mangelernährungskriterien keine lineare Assoziation zum klinischen 6-Monats-Outcome.

*Rauchverhalten* Zwischen Rauchern und Nichtrauchern bestand kein Unterschied bezüglich des Krankheitsverlaufes (p=0,204 Mann-Whitney-U-Test).

*Montreal-Klassen* Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests wurden Unterschiede der verschiedenen Montreal-Klassen untersucht. Weder zwischen den verschiedenen Manifestationsaltern (p=0,632), noch zwischen den verschiedenen Befallsmustern (p=0,445) konnten signifikante Unterschiede bzgl. des klinischen Verlaufes gezeigt werden. Die unterschiedlichen Verhaltenstypen dagegen unterschieden sich signifikant voneinander (p=0,029). Die höchsten Werte im Composite score hatten dabei Patienten mit Verhaltenstyp B3 (Median Rank=35,47), gefolgt von Patienten mit Typ B2 (Mdn Rank=26,5) vor Patienten mit Verhaltenstyp B1 (Mdn Rank=22,31). Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass Patienten mit perianalem Befall (Mdn Rank=34,12) einen signifikant schlechteren Verlauf erlitten als Patienten ohne Befall in diesem Bereich (Mdn Rank=22,70, p=0,008, Mann-Whitney-U-Test).

### 3.6.1.2 Die Prädiktoren MIRS, MIRT, Gewichtsverlust, CRP und FC

Im Folgenden wurden die unter 3.6.1. gefundenen Einflussfaktoren MIRS, MIRT, Gewichtsverlust sowie die Entzündungsmarker CRP und FC und ihr Einfluss auf den Krankheitsverlauf näher untersucht. Dazu wurden Vierfeldertafeln nach dem in Tabelle 10 aufgezeigten Schema erstellt. Im ersten Schritt wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. mithilfe des Exakten Tests nach Fisher die Merkmale Faktor und Verlauf auf stochastische Unabhängigkeit getestet. Für jeden Faktor wurden im Anschluss Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPV), negativ prädiktiver Wert (NPV) sowie die das Relative Risiko (RR) berechnet und zwar nach folgenden Formeln: Sensitivität =  $a/(a+c)$ , Spezifität =  $d/(b+d)$ , PPV =  $a/(a+b)$ , NPV =  $d/(c+d)$ , RR =  $(a/(a+b))/(c/(c+d))$ .

**Tabelle 10.** Schema der Vierfeldertafel

		Verlauf	
		kompliziert	stabil
Risikofaktor	ja	a	b
	nein	c	d

**Tabelle 11a-e.** Vierfeldertafeln von MIRS, MIRT, CRP und FC in Bezug auf den klinischen Verlauf

a)		Composite Score	
		≥5	<5
<b>MIRS</b>	≥4	13 (24,5%)	6 (11,3%)
	<4	7 (13,2%)	27 (50,9%)
p Wert*	0,001	Sensitivität	65,0%
Relatives Risiko	3,3	Spezifität	81,8%
		PPV	68,4%
		NPV	79,4%

MIRS, Malnutrition Inflammation Risk Screening: ≥4 „Risiko“, <4 „kein Risiko“; \*Chi-Quadrat-Test mit  $\chi^2=11,87$ .

b)		Composite Score	
		≥5	<5
<b>MIRT</b>	≥3	9 (17,0%)	0 (0%)
	<3	11 (20,8%)	33 (62,3%)
p Wert*	<0,001	Sensitivität	45,0%
Relatives Risiko	4,0	Spezifität	100%
		PPV	100%
		NPV	75,0%

MIRT, Malnutrition Inflammation Risk Tool: ≥3 „hohes Risiko“, <3 „geringes Risiko“; \*Exakter Test nach Fisher.

c)		Composite Score	
		≥5	<5
<b>Gewichtsverlust</b>	≥5%	6 (11,3%)	2 (3,8%)
	<5%	14 (26,4%)	31 (58,5%)
p Wert*	0,042	Sensitivität	30,0%
Relatives Risiko	2,4	Spezifität	93,9%
		PPV	75,0%
		NPV	68,9%

\*Exakter Test nach Fisher.

d)		Composite Score	
		≥5	<5
CRP (mg/L)	≥5	13 (24,5%)	7 (13,2%)
	<5	7 (13,2%)	26 (49,0%)
p Wert*	0,001	Sensitivität	65,0%
Relatives Risiko	3,1	Spezifität	78,8%
		PPV	65,0%
		NPV	78,8%

\*Chi-Quadrat-Test mit  $\chi^2=10,16$ .

e)		Composite Score	
		≥5	<5
FC (µg/g)	≥100	10 (25,0%)	7 (17,5%)
	<100	5 (12,5%)	18 (45,0%)
p Wert*	0,017	Sensitivität	66,7%
Relatives Risiko	2,7	Spezifität	72,0%
		PPV	58,8%
		NPV	78,3%

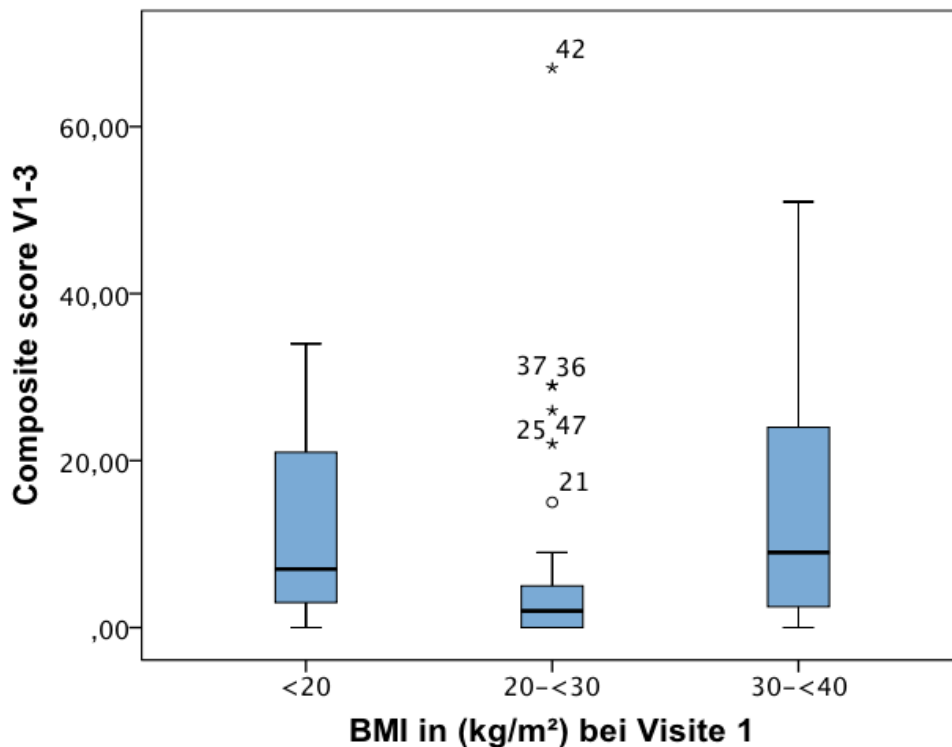
n=40; \*Chi-Quadrat-Test mit  $\chi^2=5,74$ .

Für alle getesteten Variablen MIRS, MIRT, Gewichtsverlust, CRP und FC war das Testverfahren in Bezug auf den klinischen Verlauf signifikant. Bei MIRT und „Gewichtsverlust“ musste aufgrund der erwarteten Häufigkeit <5 der Exakte Test nach Fisher angewandt werden anstatt des Chi-Quadrat Tests. Das höchste Relative Risiko (4,0), die höchste Spezifität (100%) und der höchste PPV (100%) konnten für das MIRT errechnet werden. Den höchsten NPV zeigte das MIRS (79%), die höchste Sensitivität das fäkale Calprotectin (67%).

#### 3.6.1.4 Einfluss von Unter-und Übergewicht auf den Krankheitsverlauf

Nach den aktuellen WHO Gewichtsklassen waren 2% der Patienten untergewichtig, 56% normalgewichtig, 29% übergewichtig und 13% adipös (siehe auch Ergebnisse 3.3.1). Es bestand kein linearer Zusammenhang zwischen BMI und Krankheitsverlauf (siehe auch Ergebnisse 3.6.1.1). Im Folgenden wurde der BMI nach Klassen mit dem Krankheitsverlauf in Beziehung gesetzt (Abbildung 22).

**Abbildung 22.** Der Krankheitsverlauf in Abhängigkeit von der BMI-Klasse



BMI, Body Mass Index, V1-3, Visite 1-3

Verglich man die Mediane der BMI Klassen  $<20\text{kg/m}^2$ ,  $20-<30\text{kg/m}^2$  und  $>30\text{kg/m}^2$ , so bestand in Hinblick auf den klinischen Krankheitsverlauf ein signifikanter Unterschied (Mediantest mit  $p=0,043$ ). Demnach genossen normal- bis übergewichtige Patienten meist einen milden Verlauf, während sowohl Untergewichtige als auch Adipöse vermehrt an Komplikationen litten. Beim Vergleich der Verteilungen mithilfe des Kruskal-Wallis Test hingegen waren die Unterschiede nicht signifikant ( $p=0,132$ ).

### 3.6.2 Retrospektiver Krankheitsverlauf

Für eine Sicht auf den Krankheitsverlauf unter Miteinbezug der Vorkommnisse aus den sechs Monaten vor Studienbeginn wurde eine Differenz gebildet: Verlaufsdifferenz = Composite score V1-3 – Composite score Retrospektive.

#### 3.6.2.1 Einflussfaktoren auf die Verlaufsdifferenz

Um potentielle Zusammenhänge zu untersuchen, wurde die Verlaufsdifferenz eingeteilt in die Gruppen „Verschlechterung“ für Patienten mit einem Punktwert  $\geq 5$  und „Verbesserung bzw. keine Veränderung“ für Patienten mit einem Punktwert  $< 5$ .

Demnach verschlechterte sich der Krankheitsverlauf bei insgesamt zehn Patienten (19%). Die zwei Gruppen wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf signifikante Unterschiede in den Verteilungen der bei Visite 1 erhobenen Parameter untersucht (Tabelle 12).

**Tabelle 12.** Einflussfaktoren auf die Verlaufsdifferenz

<b>Parameter (Visite 1)</b>	<b>p-Wert (Mann-Whitney-U)</b>
<b>MIRS</b>	0,351
<b>MIRT</b>	0,002
<b>Gewichtsverlust*</b>	0,154
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,946
<b>CRP (mg/L)</b>	0,002
<b>Fäkales Calprotectin (µg/g)</b>	0,006
<b>Albumin (mg/dl)</b>	0,172
<b>Phasenwinkel (°)</b>	0,316
<b>Körperzellmasse (kg)</b>	0,747
<b>Handkraft (kg)</b>	0,750
<b>ESPEN Kriterien</b>	-
<b>MUST</b>	-
<b>SGA</b>	-

\*ungewollter Gewichtsverlust  $\geq 5\%$  innerhalb von 3 Monaten; MIRS, Malnutrition Inflammation Risk Screening; MIRT, Malnutrition Inflammation Risk Tool; BMI, Body Mass Index; CRP, C-reaktives Protein; ESPEN, Europäische Gesellschaft für Ernährung und Stoffwechsel; MUST, Malnutrition Universal Risk Tool; SGA, Subjective Global Assessment.

Beim Vergleich der Gruppen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufs über ein Jahr ein signifikant höheres Risiko im MIRT (U=341, z=3,12) sowie signifikant höhere Entzündungswerte (CRP: U=353, z=3,14; FC: U=223, z=2,70) aufgewiesen hatten bei Visite 1 als Patienten mit einem stabilen oder sich verbessernden Krankheitsverlauf.

## 4. DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit ist eine prospektive Studie zur Evaluation der zwei Mangelernährungs-Tools MIRS und MIRT für Patienten mit Morbus Crohn in Remission, welche erstmalig Ernährungs- und Entzündungsparameter kombinieren. Wir folgen damit den Empfehlungen der Fachgesellschaften<sup>85,109</sup>. Ein Drittel des Patientenkollektivs erlitt im sechsmonatigen Studienzeitraum Komplikationen. Sowohl MIRS als auch MIRT prädizierten den Krankheitsverlauf (MIRS: RR=3,3; MIRT: RR=4,0). Weitere Prognosefaktoren waren „ungewollter Gewichtsverlust“ (RR=2,4) sowie die Entzündungsparameter C-reaktives Protein (RR=3,1) und fäkales Calprotectin (RR=2,7). Keine Assoziation zum Krankheitsverlauf hatten hingegen Albumin, Handkraft, die Screening Instrumente MUST und SGA, die ESPEN Kriterien für Mangelernährung und die Körperzusammensetzung nach bioelektrischer Impedanzanalyse. Aufgrund dieser Ergebnisse könnten MIRS und MIRT bei regelmäßiger Anwendung als Screening dazu beitragen, Therapieentscheidungen zu erleichtern und damit Outcome bei Patienten mit Morbus Crohn zu verbessern.

### 4.1 Studienkollektiv

Die vorliegende Studie wurde an insgesamt N=55 Patienten mit Morbus Crohn in Remission durchgeführt und liegt damit in der Größenordnung anderer Studien zur Malnutrition bei Patienten mit Morbus Crohn<sup>74-78</sup>. Das Patientenkollektiv bezüglich der Basischarakteristika ist insgesamt vergleichbar mit anderen Studien<sup>76,77</sup>. Die Studienteilnehmer waren überwiegend (zu 65%) weiblich, eine Tatsache, die häufig in Studien beobachtet wird. Auffällig war der hohe Raucheranteil mit 44%. Einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 mit 1658 Patienten zufolge raucht nur ein Drittel der MC-Patienten<sup>110</sup>, was angesichts des wissenschaftlich gesicherten Risikos des Zigarettenkonsums auf Morbus Crohn immer noch hoch ist. Überraschend viele Patienten (38%) unseres Kollektivs bekamen eine anti-TNF- $\alpha$ -Therapie; in vergleichbaren Studien fällt dieser Anteil mit ca. 15% deutlich geringer aus<sup>81</sup>. Grund dafür könnte sein, dass die Rekrutierung an einer Hochschulambulanz stattfand, in der häufig schwerere Fälle behandelt werden. Hiermit könnte auch der hohe Anteil an Patienten mit einem L4-Befall (oberer Gastrointestinaltrakt) erklärt werden, er lag mit

13% in unserem Kollektiv deutlich über den Ergebnissen aktueller populationsbasierter Daten (4%)<sup>40</sup>.

## 4.2 Studiendesign und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist die erste prospektive Studie zu diesem Thema, die mit drei Messungen den Einfluss von Mangelernährung und Entzündung auf den klinischen Verlauf über sechs Monate untersucht. Hierin liegt die Stärke der Studie, gleichzeitig erschwert das Design die Vergleichbarkeit zu anderen Studien. Die erhobenen Parameter (CDAI, HBI, CRP, Hb, Albumin, FC, SGA, MUST, BIA, WHR, Handkraft, IBDQ) sind standardmäßig evaluiert und werden routinemäßig eingesetzt. Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte für alle Patienten einheitlich. Sie wurden alle von derselben Person und mithilfe derselben Geräte durchgeführt, sodass Fehlerquellen diesbezüglich minimiert werden konnten. Die Einschlusskriterien waren neben dem Vorliegen einer eindeutigen Diagnose das Stadium der Remission, gemessen an einem CDAI < 200 Punkte. Patienten mit höherer Krankheitsaktivität wurden ausgeschlossen, da bei ihnen akuter Behandlungsbedarf besteht. Innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss musste es zu Komplikationen, Schüben oder Krankenhausaufenthalten gekommen sein, um Patienten mit erhöhter Rezidivgefahr einzuschließen. Innerhalb desselben Zeitraums musste eine endoskopische Diagnostik zur Bestimmung des Befallsmusters erfolgt sein. Eine Endoskopie zu Beginn und im Verlauf der Studie wäre wünschenswert gewesen, ist aber aus ethischen Gründen schwer vertretbar und hätte die Patientenrekrutierung deutlich erschwert. Daher wurde der Entzündungsmarker fäkales Calprotectin bestimmt. Ausgeschlossen wurden schwerstmangelernährte Patienten wie Patienten mit Kurzdarmsyndrom oder Ileostoma, einem BMI < 17,5 kg/m<sup>2</sup> oder < 20 kg/m<sup>2</sup> und gleichzeitigem Gewichtsverlust > 10% innerhalb der letzten drei Monate, da bei ihnen eine akut behandlungsbedürftige Mangelernährung vorliegt. Primärer Endpunkt war der Krankheitsverlauf; welcher anhand eines von uns entwickelten Composite score (siehe Methodik, 2.4, Tabelle 4) objektiviert wurde. Er umfasst neben Schüben, Operationen, neu aufgetretenen Fisteln, Stenosen und Abszessen auch Änderungen in der Medikation sowie MC relevante Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte. Obwohl der Score neu ist und demnach eine eingeschränkte Vergleichbarkeit zu anderen Studien nach sich zieht, hielten wir eine derart differenzierte Erhebung für notwendig angesichts der Komplexität der

Erkrankung. Insgesamt wurde eine gute Compliance der Patienten in Bezug auf die Follow-up-Messungen beobachtet. Von 55 Patienten bei Visite 1 erschienen 50 zu Visite 2 nach drei Monaten und wiederum 50 zu Visite 3 nach sechs Monaten. Durch Telefoninterviews und elektronische Patientendaten konnte für drei weitere Patienten ein Composite score nach sechs Monaten erstellt werden. Bei der Abgabe von Stuhlproben war die Compliance geringer, hier wurden 40 Proben bei Visite 1, 39 Proben bei Visite 2 und 34 Proben bei Visite 3 abgegeben. Im Vergleich zu anderen Studien sind diese Quoten zufriedenstellend<sup>76</sup>. Außerdem ist trotz geringer Fallzahlen die serielle Bestimmung des fäkalen Calprotectins eine Stärke der Studie, da in den meisten Studien nur einmalige Bestimmungen durchgeführt werden.

### 4.3 Mangelernährung

#### 4.3.1 Prävalenzen und Verfahren

Obwohl für die krankheitsassoziierte Mangelernährung eine erhöhte Morbidität und Mortalität beschrieben wurden, bleibt sie im klinischen Alltag oft unbeachtet. Zum mangelnden Bewusstsein ihrer Bedeutung trägt nicht zuletzt das Fehlen einer einheitlichen Definition sowie einheitlicher diagnostischer Verfahren bei. So erklären sich zum Teil die sehr unterschiedlichen Prävalenz in der Literatur. Tabelle 13 gibt einen Überblick über Prävalenzen bei Patienten mit Morbus Crohn in Remission.

**Tabelle 13.** Studienvergleich zu Mangelernährung und Körperzusammensetzung bei MC-Patienten in Remission

<b>Erstautor</b>	<b>Sousa<sup>81</sup></b>		<b>Valentini<sup>76</sup></b>		<b>Bin<sup>77</sup></b>		<b>Aktuelle Studie</b>	
<b>Jahr</b>	2007		2008		2010		2016	
<b>Studiendesign</b>	prospektiv		prospektiv		prospektiv		prospektiv	
<b>Patientenanzahl N</b>	78		94		75		55	
<b>Prävalenz von Mangelernährung (%) nach</b>								
BMI <18,5 (kg/m <sup>2</sup> )	2,6		-		6,7		1,8	
SGA (Grad B oder C)	5,3		8,5		18,7		12,7	
MUST (≥1 Punkt)	-		-		-		23,6	
Gewichtsverlust*	-		4,3		-		16,4	
Albumin <39,5 (mg/dl)	-		10,6		6,7		18,2	
ESPEN Kriterien	-		-		-		5,5	
<b>Körperzusammensetzung</b>	w	m	w	m	w	m	w	m



Fettmasse (%)	27,8	19,3	28,7	17,6	-	-	35,6	24,5
Körperzellmasse (%)	-	-	34,1	41,9	-	-	30,8	36,2
ECM/BCM	-	-	1,02	0,88	-	-	1,14	1,12

Daten wiedergegeben als Median, bzw. Prozent. \*ungewollter Gewichtsverlust >5% innerhalb der letzten 3 Monate, BMI, Body Mass Index, SGA, Subjective Global Assessment, MUST, Malnutrition Universal Screening Tool, ESPEN, Europäische Gesellschaft für Ernährung und Stoffwechsel, ECM, Extrazellulärmasse, BCM, Körperzellmasse

Die Prävalenz von Mangelernährung lag in unserem Studienkollektiv bei 2-24%. Die Spannweite ergibt sich durch die Anwendung unterschiedlicher Messverfahren. Nach SGA, dem empfohlenen Mangelernährungsassessment der ASPEN, waren in unserer Studie ca. ein Achtel der Patienten mangelernährt. Dieses Ergebnis liegt im Mittelfeld der vergleichbaren Studien<sup>76,77,81</sup>. Bei der Verwendung von Albumin als Mangelernährungsparameter im Sinne einer „protein deficiency“ muss einschränkend bedacht werden, dass hierfür eine normale Nieren- und Leberfunktion gegeben sein muss, da Erkrankungen dieser Organsysteme unabhängig vom Ernährungsstatus zu Konzentrationsveränderungen führen können<sup>111,112</sup>. Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wie dem Morbus Crohn spielt außerdem die Funktion des Albumins als negatives Akute-Phase Protein eine Rolle, welche sich in unserer Studie auch in der Korrelation zu den Entzündungsparametern CRP (p=0,010) und FC (p<0,001) zeigt.

#### 4.3.2 Körperzusammensetzung und Handkraft

Die Bioelektrische Impedanzanalyse ist ein indirektes Verfahren zur Messung der Körperzusammensetzung, welches nicht-invasiv, kostengünstig und gut reproduzierbar ist. Sie findet daher breite Anwendung in wissenschaftlichen Studien. Dabei muss bei der Interpretation bedacht werden, dass die Geräte unterschiedliche, teils populationsspezifische Formeln verwenden, was die Vergleichbarkeit zu anderen Patientengruppen einschränken kann. Unser Studienkollektiv hatte insgesamt eine schlechtere Körperzusammensetzung als Patienten vorheriger Studien. So lag der Körperfettanteil durchschnittlich höher bei gleichzeitig niedrigerer aktiver Körperzellmasse (siehe Tabelle 13). Diese Tatsache spiegelt sich auch in dem erhöhten Quotienten aus Extrazellulärmasse und Körperzellmasse wider<sup>76,81</sup>. Schon Tjellesen et al. stellten 1998 in ihrer Studie bei MC-Patienten in Remission einen erhöhten Fettanteil bei erniedrigter fettfreier Masse fest<sup>79</sup>. Der durch die BIA ermittelte mangelhafte Ernährungszustand zeigte sich in unserer Studie auch in den Screening Instrumenten. Phasenwinkel und fettfreie Masse korrelierten signifikant mit SGA und

MUST (SGA: PhA  $p=0,011$ ; FFM  $p=0,016$ ; MUST: PhA  $p=0,012$ , FFM  $p=0,006$ ). Diese Zusammenhänge sind in Bezug auf den SGA vorbeschrieben, wenn auch für andere Patientenkollektive<sup>113</sup>. Zwischen MUST und BIA konnte bisher hingegen kein klarer Zusammenhang hergestellt werden<sup>114</sup>.

Mehrere Studien beobachteten eine erniedrigte Muskelfunktion bei Patienten mit Morbus Crohn<sup>76,78</sup>. Die in unserer Studie ermittelte Handkraft lag mit 37kg durchschnittlich höher als in der vergleichbaren Studie von Valentini et al. (33kg)<sup>76</sup>. Dieser Unterschied ist überraschend, da in beiden Studien das gleiche Geschlechterverhältnis bestand und der gleiche Gerätetyp verwendet wurde. Unterschiede in der Muskelfunktion zeigten sich auch in beiden Mangelernährungsscreenings-Instrumenten (SGA  $p=0,038$ ; MUST  $p=0,015$ ). Diese Ergebnisse bestätigen den von Norman et al. beschriebenen Zusammenhang zwischen SGA und Muskelfunktion<sup>115</sup>. In Bezug auf den MUST liegen hierzu keine Daten vor. Der Messung der maximalen Handkraft wird in der Detektion krankheitsassoziierter Mangelernährung eine hohe Bedeutung zugemessen, da sie als besonders sensibler Marker von Ernährungsdefiziten gilt. Veränderungen der Muskelkraft scheinen bei Mangelernährung bereits früher messbar zu sein als Veränderungen in der Körperzusammensetzung<sup>116</sup>. In unserer Studie herrschte eine hohe Korrelation zwischen Handkraft und Körperzellmasse ( $p<0,001$ ), was mit den Ergebnissen von Valentini et al. und Norman 2005 übereinstimmt<sup>76,115</sup>. Daraus kann gefolgert werden, dass die Handkraft als sehr schnelle, kostengünstige und einfache Methode eventuell stellvertretend für die Bioelektrische Impedanzanalyse angewandt werden könnte, wenn diese nicht zur Verfügung steht.

#### 4.3.3 Krankheitsaktivität und Lebensqualität

Teilnahmevoraussetzung dieser Studie war das Vorliegen der klinischen Remission, definiert über einen CDAI  $<200$  Punkten. Bekannt ist, dass die Schwere der Mangelernährung mit den Punktwerten des CDAI im Schub korreliert<sup>66</sup>. In unserer Studie mit Remissionspatienten zeigten mangelernährte Patienten nach SGA signifikant höhere Werte im CDAI ( $p=0,027$ ). Wurde die Krankheitsaktivität allerdings über den HBI gemessen, war der Zusammenhang nicht signifikant und auch zwischen MUST und Aktivitätsindices herrschte kein Zusammenhang.

Morbus Crohn ist eine Erkrankung, die häufig zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führt<sup>106</sup>. In Studien ist die Erhebung der Lebensqualität deshalb mittlerweile fester Bestandteil. Häufig wird dabei der IBDQ erhoben, der bis heute als Goldstandard für dieses Patientenkollektiv gilt<sup>90</sup>. Im Mittel erreichten die Patienten unserer Studie 157 von 224 möglichen Punkten im IBDQ, womit die Lebensqualität unter dem für chronisch entzündliche Darmerkrankungen angegebenen Normbereich von 170-190 Punkten lag<sup>107</sup>. In der Literatur wurde bei vielen Patientengruppen über negative Auswirkungen von Mangelernährung auf die Lebensqualität berichtet, so auch u.a. bei Patienten mit Morbus Crohn<sup>66</sup>. Auch in unserer Studie korrelierte die Körperzusammensetzung mit den Punktwerten des IBDQ (PhA  $p=0,013$ ; ECM/BCM  $p=0,020$ ). Bei Valentini et al. wurde dieser Zusammenhang hingegen nicht festgestellt<sup>76</sup>.

#### 4.4 Klinischer Krankheitsverlauf

Primärer Endpunkt unserer Studie war der Krankheitsverlauf nach sechs Monaten, der anhand des von uns entwickelten Composite scores (siehe Methodik 2.4) erhoben wurde. Ein Drittel (38%) des Patientenkollektivs erlitt demnach im Studienzeitraum Komplikationen. Diese Zahl deckt sich mit populationsbasierten Studien zu Verlaufsformen des Morbus Crohn<sup>9</sup>.

##### 4.4.1 Malnutrition Inflammation Risk Screening (MIRS)

Das von uns entwickelte Screeningverfahren (siehe Methodik, 2.7.4) wird vom Patienten selbstständig ausgefüllt und erfordert folglich keine qualifizierten Fachkräfte. Es ist schnell zu erheben, nicht invasiv, ressourcenschonend einsetzbar und gut integrierbar in den klinischen Alltag. Nachteil ist, dass es sich um die Erhebung subjektiver anamnestischer Parameter handelt. Psychische Komorbiditäten wie Depression und Angststörungen, die ca. ein Drittel der Patienten mit Morbus Crohn betreffen<sup>117,118</sup>, können das MIRS beeinflussen. Im Gesamtkollektiv war die Risikoprävalenz mit  $\geq 4$  Punkten hoch (38%). Das MIRS zeigte interessanterweise Korrelationen zur Körperzusammensetzung, wenn auch von niedrigem Signifikanzniveau (PhA  $p=0,033$ ). Starke Assoziationen zeigte es hingegen zu den klinischen Aktivitätsindices (CDAI  $p<0,001$ ; HBI  $p<0,001$ ), was angesichts der sich überschneidenden Inhalte nicht überrascht. Auch mit der Lebensqualität, erhoben über den IBDQ, korrelierte es auf hohem Niveau ( $p<0,001$ ). In einer multivariaten

Regressionsanalyse konnte dies auf die Einzelkomponenten „gastrointestinale Symptome“ und „Müdigkeit“ zurückgeführt werden. Der ungewollter Gewichtsverlust und eine verringerte Nahrungsaufnahme spielten in diesem Zusammenhang keine Rolle. Angesichts des zeitlichen Aufwands des IBDQ könnte sich im klinischen Alltag stattdessen das einfacher und schneller zu erhebende MIRS etablieren.

*Verlauf* Das MIRS zeigte eine signifikante Korrelation mit dem klinischen Verlauf ( $p=0,024$ ). Im Testverfahren zeigte es ein Relatives Risiko=3,3. Sensitivität (65%) und PPV (68%) waren schwach, während Spezifität (82%) und NPV (79%) im guten Bereich lagen. Im Vergleich zum MIRT war das Signifikanzniveau schwach und unter Einbezug der Retrospektive verlor es im Gegensatz zum MIRT an Signifikanz. Dies könnte daran liegen, dass im MIRS vor allem subjektive Parameter abgefragt werden. Gastrointestinale Symptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Diarrhöe, etc. scheinen nicht zwangsläufig einen Schub der Erkrankung nach sich zu ziehen, was an ihrer geringen Spezifität liegen könnte. Circa ein Drittel der Patienten mit Morbus Crohn in Remission leidet zusätzlich an Reizdarmsyndrom<sup>119</sup>, die erfragten Symptome könnten auch hier ihren Ursprung haben.

#### 4.4.2 Malnutrition Inflammation Risk Tool (MIRT)

Das von uns entwickelte Assessmentverfahren setzt sich aus den objektiv zu erhebenden Parametern BMI, Gewichtsverlust und CRP zusammen. Hierin liegt ein großer Vorteil, da sich herausgestellt hat, dass etablierte Scores (CDAI, HBI) durch die zu starke Gewichtung subjektiver Komponenten weniger valide die tatsächliche Krankheitsaktivität vorhersagen<sup>89</sup>. Zudem ist es schnell zu erheben und gut integrierbar in den klinischen Alltag. Die Risikoprävalenz mit  $\geq 3$  Punkten lag in unserem Studienkollektiv bei 16%.

*Verlauf* Das MIRT zeigte in unserer Studie die stärkste Korrelation zum Krankheitsverlauf ( $p<0,001$ ). Es war der Parameter, für den das höchste Relative Risiko (RR=4,0) gefunden wurde. Der schlechten Sensitivität (45%) und einem mittelmäßigem NPV (75%) stehen die herausragende Spezifität (100%) und der PPV (100%) gegenüber. Somit erlitten ausnahmslos alle Patienten mit einem MIRT  $\geq 3$  Punkten bei Studieneinschluss Komplikationen in den folgenden sechs Monaten. Auch unter Einbezug der Retrospektive bleibt die Korrelation zum Krankheitsverlauf signifikant ( $p=0,002$ ). Das bedeutet, dass das MIRT in der Lage ist, nicht nur unabhängig vom

bisherigen Verlauf eine Prognose für die nächsten sechs Monate zu geben, sondern auch bei Patienten, die in den sechs Monaten vor Studieneinschluss bereits Komplikationen erlitten haben.

Unter den Einzelparametern des MIRT zeigten der „ungewollte Gewichtsverlust“ und das CRP im Gegensatz zum BMI eine lineare Assoziation zum klinischen Verlauf.

#### 4.4.3 Gewichtsverlust

Der unbeabsichtigte Gewichtsverlust gilt heute als zentraler Indikator für Mangelernährung und ist daher Kernpunkt vieler etablierter Ernährungstools (SGA, NRS-2002, MNA, MUST). Dabei wird meist die Grenze von  $\geq 5\%$  in drei bis sechs Monaten als klinisch relevant eingestuft, ein Verlust  $\geq 10\%$  gilt als schwerwiegend. In den aktuellen Mangelernährungskriterien der ESPEN aus dem Jahr 2015 wird außerdem ein Verlust  $\geq 10\%$  des gewöhnlichen Gewichts unabhängig vom Zeitraum berücksichtigt. In vorliegender Studie erlitten mit 16% deutlich mehr Patienten einen Gewichtsverlust  $\geq 5\%$  als in der vergleichbaren Studie von Valentini et al.<sup>76</sup>. Er korrelierte als eigenständiger Parameter mit dem Krankheitsverlauf ( $p=0,013$ ). Im Testverfahren lag seine Stärke allein in einer sehr guten Spezifität (94%, RR=2,4, Sensitivität=30%, PPV=75%, NPV=69%). Der negative Einfluss vom unbeabsichtigten Gewichtsverlust wurde bereits für mehrere Krankheitsbilder beschrieben<sup>120,121</sup>. Auch in einer Studie zu Morbus Crohn war der Gewichtsverlust stärkster Prädiktor unter verschiedenen Ernährungsparametern für spätere Operationskomplikationen<sup>122</sup>. Dies kann durch unsere Daten bestätigt werden. Der ungewollte Gewichtsverlust sollte daher auch in Zukunft der essentielle Parameter bei der Beurteilung des Mangelernährungsrisikos bleiben.

#### 4.4.4 CRP und Fäkales Calprotectin

Circa ein Drittel (36,4%) der Patienten hatten bei Erstvisite eine nachweisbare CRP-Erhöhung  $\geq 5\text{mg/dl}$  trotz klinischer Remission. Das CRP zeigte in unserer Studie eine Assoziation zum klinischen Verlauf ( $p=0,008$ ). Von den untersuchten Parametern im Testverfahren erzielte das CRP nach dem MIRT das zweithöchste Relative Risiko (3,1). Sensitivität (65%), Spezifität (79%), PPV (65%) und NPV (79%) lagen im schwachen bis mittleren Bereich. Das CRP hatte des Weiteren signifikanten Einfluss auf die Verlaufsdifferenz ( $p=0,002$ ), d.h. es prognostizierte auch eine Verschlechterung

des Krankheitsverlauf. Mehrere Studien beschäftigten sich bereits mit dem prädiktiven Wert des CRP bei Morbus Crohn. So ergab sich für Patienten mit erhöhtem CRP in einer populationsbasierten Studie aus dem Jahr 2008 ein erhöhtes Risiko für Operationen<sup>123</sup>. Im Gegenzug prädizierte ein normwertiges CRP das Ansprechen auf eine Ernährungstherapie und das sich Schließen von enterokutanen Fisteln<sup>124</sup>. Nachteil des CRP besteht in seiner geringen Spezifität als Akute-Phase Protein, weswegen in den letzten Jahren zunehmend an fäkalen Entzündungsmarkern wie Calprotectin und Lactoferrin geforscht wird. In jedem Fall zeigen unsere Daten die Wichtigkeit der regelmäßigen Messung eines Entzündungsparameters für das Verlaufsmonitoring bei Morbus Crohn.

Das fäkale Calprotectin ist ein Surrogat-Parameter für die mukosale Inflammation des Gastrointestinaltraktes. Vorteile des FC sind neben seiner hohen Spezifität die nicht-invasive und kostengünstige Bestimmung sowie seine hohe Sensitivität in Bezug auf endoskopisch erfassbare Inflammation, die einer Metanalyse aus dem Jahr 2015 zufolge bei 87% liegt<sup>125</sup>. Die Bestimmung des FC erhält immer mehr Einzug in den klinischen Alltag zur Diagnosefindung, zur Einsparung von Koloskopien, zur Prädiktion von Schüben und Kontrolle des Therapieerfolgs<sup>126,127</sup>. In vorliegender Studie zeigten 42% von den 41 Patienten, die eine Stuhlprobe abgaben, Werte  $\geq 100\mu\text{g/g}$ . Der Cut-off von  $100\mu\text{g/g}$  ist allgemein etabliert, es existieren aber auch Studien mit Cut-offs von 50-200 $\mu\text{g/g}$ . Das FC korrelierte in unserer Studie gut mit dem CRP ( $p=0,002$ ). Darüberhinaus erwies es sich als prädiktiver Marker in Bezug auf den klinischen Verlauf ( $p=0,008$ ). Im Testverfahren ergab sich ein Relatives Risiko=2,7. Von den in unserer Studie getesteten Parametern hatte es mit 67% die höchste Sensitivität, die damit allerdings immer noch im schwachen Bereich liegt. Spezifität, PPV und NPV lagen entsprechend bei 72%, 59% und 78%. Bei der Analyse zur Vorhersagekraft unter Einbezug der Retrospektive zeigt sich ein gutes Signifikanzniveau ( $p=0,006$ ). In Bezug auf die Verwendung als prädiktiver Marker war das FC in unserer Studie dem CRP etwas unterlegen. Dies könnte an der geringeren Fallzahl liegen (41 vs. 55), zumal aktuelle Daten eher auf eine Überlegenheit des FC hindeuten<sup>128</sup>. Sollte sich dies bestätigen, wäre eine Integration des FC anstatt des CRP in das MIRT denkbar.

#### 4.4.5 Handkraft, MUST, SGA und BIA

In unserer Studie hatten Handkraft, ESPEN Mangelernährungskriterien, die Screening Instrumente MUST und SGA, Albumin sowie die Körperzusammensetzung keine Assoziation zum klinischen Verlauf. Dies steht teils im Einklang, teils im Widerspruch zu Ergebnissen früherer Studien. Einschränkend muss erwähnt werden, dass keine der im Folgenden erwähnten Studien sich speziell auf Patienten mit Morbus Crohn oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beziehen, was die Vergleichbarkeit zu unserer Studie beeinträchtigt. Im Gegensatz zum Ergebnis unserer Studie hatte die Handkraft immer wieder eine gute Vorhersagekraft bei unterschiedlichen chronischen Erkrankungen gezeigt<sup>116,129</sup>. Die Ergebnisse zur Outcome Vorhersage des MUST sind widersprüchlicher. Während es in einer Studie aus dem Jahr 2015 mit 215 geriatrischen Patienten keine der getesteten Outcomes Krankenhausaufenthaltsdauer, postoperative Komplikationen, Mortalität und Wiederaufnahmerate voraussagen konnte<sup>130</sup>, fand sich in einer anderen Studie desselben Jahres mit 682 Patienten unterschiedlichster Erkrankungen sehr wohl eine Assoziation zur Krankenhausaufenthaltsdauer<sup>131</sup>. Der SGA bewies sich in einer kanadischen Multicenterstudie mit 733 Patienten zu Krankenhausaufenthaltsdauer und Wiederaufnahmerate als bester Prädiktor unter mehreren Mangelernährungsparametern. Das Serumalbumin hingegen hatte in dieser Studie keinen Vorhersagewert, was mit unseren Daten übereinstimmt<sup>129</sup>. Im Hinblick auf die Körperzusammensetzung wird in der Ernährungsmedizin vor allem dem Phasenwinkel eine hohe Bedeutung beigemessen. So kommen verschiedenste Studien mit onkologischen<sup>72</sup>, chirurgischen<sup>132</sup> und mit Patienten unterschiedlicher Erkrankungen<sup>131</sup> zum selben Ergebnis, wonach der Phasenwinkel im Gegensatz zu unserer Studie einen hohe Prädiktionskraft für das Outcome hat.

#### 4.4.6 Rauchverhalten und Montreal-Klassen

*Rauchverhalten* Der Zigarettenkonsum gilt als gesicherter Risikofaktor für Entwicklung und Verlaufskomplikationen von Morbus Crohn<sup>9</sup>. Überraschenderweise fand sich in unserer Studie kein signifikanter Gruppenunterschied in der Verlaufsschwere zwischen Rauchen und Nichtrauchern ( $p=0,204$ , Mann-Whitney-U). Ein möglicher Grund könnte sein, dass das Rauchen in unserem Anamnese-Fragebogen nicht quantifiziert wurde.

*Montreal-Klassen* Weder zwischen den verschiedenen Manifestationsaltern noch zwischen den verschiedenen Befallsmustern bestanden in unserer Studie signifikante

Unterschiede in Bezug auf den klinischen Verlauf ( $p=0,632$  bzw.  $p=0,445$ , Kruskal-Wallis). Aktueller Literatur zufolge prädestiniert ein junges Erkrankungsalter für einen aggressiveren Verlauf<sup>42</sup>. Erklärt werden könnte dieser Widerspruch durch die geringe Prävalenz (3,6%) eines Manifestationsalters  $<17$ Jahre in unserem Kollektiv. Bei der Lokalisationsklasse findet sich in der Literatur im Gegensatz zu unseren Ergebnissen ein erhöhtes Operationsrisiko für Patienten mit Befall des terminalen Ileums sowie des oberen Gastrointestinaltraktes<sup>42,43</sup>. Grund für die Unstimmigkeit könnte sein, dass die Mehrzahl unserer Studienpatienten mit L1 Befall zu Studienbeginn bereits ileozökalresiziert waren, außerdem wurde ein Befall des Dünndarms zwar anamnestisch erhoben, konnte wegen nicht zu rechtfertigender aufwendiger Verfahren allerdings nicht auf Aktualität geprüft werden. Die Verhaltenstypen B1 (nicht strikturierend, nicht penetrierend), B2 (strukturierend) und B3 (penetrierend) unterschieden sich in unserer Studie signifikant ( $p=0,029$ , Kruskal-Wallis), was sich deckt mit der Literatur zu diesem Thema<sup>43,46</sup>. Patienten mit B3 Typ litten dabei unter den komplikationsreichsten Verläufen, gefolgt von Patienten mit B2 Typ. Auch ein perianaler Befall zog wie zu erwarten gehäuft Komplikationen im Verlauf mit sich ( $p=0,008$ , Mann-Whitney-U).

#### 4.4.7 Adipositas und Morbus Crohn

Untergewicht ist ein bekannter Risikofaktor für Patienten mit Morbus Crohn, weswegen wir den BMI als Teilkomponente des MIRT erhoben. Bei der Datenauswertung fiel auf, dass nur eine einzige Patientin (2%) untergewichtig ( $\text{BMI}<18,5\text{kg/m}^2$ ) war. Übergewichtig waren hingegen 29% und adipös 13% der Patienten. Der Durchschnittsbmi lag bei den Frauen bei  $25,1\text{kg/m}^2$ , bei den Männern bei  $24,4\text{kg/m}^2$ . Damit sind Übergewicht und Adipositas viel vorherrschender als Untergewicht. Diese Daten stimmen mit der gängigen Literatur überein. So lag der Durchschnittsbmi bei Morbus Crohn Patienten in Remission in einer deutschlandweiten Studie aus dem Jahr 2013 bei  $25,0\text{kg/m}^2$ , bei 39% lag er  $>25\text{kg/m}^2$ <sup>133</sup>. Auch in anderen Studien über Crohn Patienten in Remission waren 32-40% der Patienten übergewichtig oder adipös<sup>77,81,134</sup>. Folglich ist der BMI als Diagnosekriterium einer krankheitsassoziierten Mangelernährung für diese Patienten in der Industrienation Deutschland unbrauchbar. Selbst im Zustand ausgeprägter Katabolie wird die Untergewichtsgrenze von  $18,5\text{kg/m}^2$  hier nicht erreicht. Schon im Jahr 2010 warnte Bin et al. vor der Verwendung des BMI als



Mangelernährungsindikator, nach dem in seiner Studie auch bei Übergewichtigen Mangelernährungszustände in Form von Muskelkraftdefiziten festgestellt wurden<sup>77</sup>. Heutzutage gilt deswegen vielmehr der unbeabsichtigte Gewichtsverlust als zentrales Kriterium für Mangelernährung und ist daher Kernpunkt der etablierten Ernährungstools (SGA, NRS-2002, MNA, MUST). Dass sich die Prävalenz bei MC-Patienten von Untergewicht hin zu Übergewicht verschoben hat wird auch als Erfolg der Therapie der letzten Jahrzehnte angesehen. Andererseits mehren sich die Studien, die in Übergewicht und Adipositas ein erhöhtes Risiko sehen. Während einzelne Studien einem hohen BMI noch einen protektiven Effekt auf die klinische Krankheitsaktivität (CDAI) zuschreiben<sup>134</sup>, zeigen die meisten Studien einen negativen Einfluss auf. In einer retrospektiven Datenanalyse mit über 2000 MC-Patienten entwickelten adipöse Patienten im Vergleich zu Normalgewichtigen schneller perianale Fisteln, litten vermehrt an Schüben und benötigten häufiger Krankenhausaufenthalte<sup>135</sup>. Auch Hass et al. zeigte in seiner Studie, dass übergewichtige Patienten häufiger operiert wurden sowie eine aggressivere Therapie benötigten. Eine pathophysiologische Erklärung sieht er darin, dass Übergewicht zu einer überschießenden Entzündungsantwort führt und darüber auch die mukosale Entzündung unterhalten könne.<sup>136</sup> Positive Korrelationen zwischen BMI und CRP unterstreichen diese Hypothese<sup>134</sup>. Auch unsere Studie deutet darauf hin, dass nicht nur Untergewicht, sondern auch Adipositas zu einem komplizierteren Krankheitsverlauf prädestiniert ( $p=0,043$ , Mediantest). In zukünftigen Studien sollte deshalb der Einfluss von Adipositas auf Morbus Crohn weiter untersucht werden, z.B. durch die Entwicklung und Evaluierung eines Obesity Inflammation Risk Scores.

#### 4.5 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist verschiedene Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden müssen. Durch das prospektive Design und die Evaluation der in dieser Studie erstmals angewandten Screening- und Assessment Verfahren ist die Vergleichbarkeit zu anderen Studien eingeschränkt. Trotzdem liegt hierin auch eine Stärke der Studie, da sie die erste ist, die mit drei Messungen über sechs Monate den Einfluss von Mangelernährung auf den klinischen Verlauf von Morbus Crohn untersucht. Desweiteren handelt es sich um eine Single-Center Studie, deren externe Validität und wissenschaftliche Rigidität sich erst bestätigen muss. Eine

weitere Schwäche ist die geringe Fallzahl von 55 Teilnehmern, was allerdings der Größenordnung anderer Studien zu diesem Thema entspricht<sup>74-77,81</sup>. Bei den Follow-up-Messungen ergab sich eine Drop-out Quote von 10%, womit diese im erwarteten Bereich lag. Bei der Interpretation der statistischen Auswertung muss bedacht werden, dass auf eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen verzichtet wurde. Außerdem muss bedacht werden, dass durch Korrelationen keine sicheren Kausalitäten hergestellt werden können.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Mangelernährung ist ein Problem bei Patienten mit Morbus Crohn (MC), das trotz erheblicher Folgen für den Krankheitsverlauf häufig unerkannt bleibt. Ziel dieser Arbeit war es, neue Screening- (MIRS) und Assessmentverfahren (MIRT) zu entwickeln, die den aktuellen Empfehlungen der ernährungsmedizinischen Fachgesellschaften folgend Parameter zu Mangelernährung und Entzündung kombinieren.

In einer prospektiven Kohortenstudie über 6 Monate mit 55 MC-Patienten wurden Daten zu Anamnese, Krankheitsaktivität, Entzündung, Ernährungsstatus und Lebensqualität (IBDQ) erhoben. Der Krankheitsverlauf wurde anhand eines selbst entworfenen Composite scores (siehe Methodik 2.4) erfasst, der u.a. Schübe, Krankenhausaufenthalte, Operationen und Änderungen in der MC-Medikation umfasst. Die Prävalenz von Mangelernährung lag in unserem Studienkollektiv je nach Messverfahren bei 2-24%. In der Bioelektrischen Impedanzanalyse zeigte eine erhöhte Fettmasse bei reduzierter Körperzellmasse. Die Lebensqualität war vermindert. Circa ein Drittel der Patienten erlitt im Studienzeitraum Komplikationen. Das von uns entwickelte Malnutrition Inflammation Risk Screening (MIRS) prädizierte das klinische 6-Monats-Outcome der Patienten (RR=3,3, PPV=68%, NPV=79%). Zusätzlich zeigte es Korrelationen zu Krankheitsaktivität (CDAI  $p<0,001$ , HBI  $p<0,001$ ), Körperzusammensetzung (PhA  $p=0,033$ ) und zur Lebensqualität (IBDQ:  $p<0,001$ ). Im Vergleich zu CDAI und IBDQ ist es sehr viel schneller zu erheben, weswegen es alternativ zur Erfassung der Krankheitsaktivität bzw. Lebensqualität genutzt werden könnte. Auch das neu entwickelte Malnutrition-Inflammation Risk Tool (MIRT) korrelierte mit dem Krankheitsverlauf ( $p<0,001$ ). Es prädizierte von allen getesteten Parametern am besten das Outcome (RR=4,0, PPV=100%, NPV=45%) und könnte damit von hohem klinischen Nutzen sein. Ein Qualitätsmerkmal besteht in der Objektivität der erfassten Parameter sowie in der einfachen und schnellen Erhebung durch den Arzt bei indizierter Blutentnahme. Weitere prädiktive Marker in Bezug auf den Krankheitsverlauf waren in unserer Studie die Einzelparameter „ungewollter Gewichtsverlust“ (RR=2,4) sowie CRP (RR=3,1) und fäkales Calprotectin (RR=2,7). Die Screeninginstrumente SGA und MUST, die Mangelernährungskriterien nach

ESPEN, die Körperzusammensetzung (BIA), BMI, Albumin und Handkraft hingegen besaßen keinen prognostischen Wert.

Der Nutzen eines Mangelernährungsscreenings, wie es derzeit in dreimonatigem Abstand für Patienten mit Morbus Crohn in Remission von der DGEM (Leitlinie 2013) empfohlen wird, ist angesichts dieser Ergebnisse fraglich. Die wiederholte Errechnung des BMI als Mangelernährungsparameter ist aufgrund der schwindenden Prävalenz von Untergewicht bei MC-Patienten in Remission nicht notwendig. Essentiell hingegen bleibt hier die regelmäßige Frage nach dem ungewollten Gewichtsverlust. Persistierende Inflammation trotz klinischer Remission ist bei Morbus Crohn häufig (CRP 38%, FC 42%). Die Entzündungsparameter CRP und fäkales Calprotectin haben aufgrund ihrer guten Prädiktionskraft hinsichtlich des Krankheitsverlaufs einen hohen Stellenwert, der in Zukunft Berücksichtigung finden muss. Wir schlagen deshalb das von uns entwickelte MIRT (siehe unten Tabelle 5) vor, ein einfach zu erhebender Score, der erstmalig Mangelernährungs- und Entzündungsparameter kombiniert. Es prädiziert das Outcome der Patienten und kann von Klinikern regelmäßig erhoben werden. Daneben könnte das MIRS (siehe Methodik, 2.7.4) als Patienten-generierter Fragebogen dem Arzt bei der Einschätzung von Lebensqualität, Krankheitsaktivität und zukünftigen Krankheitsverlauf zusätzlich unterstützen.

**Tabelle 5.** Malnutrition Inflammation Risk Tool (MIRT)

	Punkte		Punkte		Punkte	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	>20	0	18,5-20,0	1	< 18,5	2
<b>Gewichtsverlust (%)*</b>	< 5	0	5-<10	2	≥ 10	3
<b>CRP (mg/L)</b>	< 5	0	5-<50	2	≥ 50	3
<b>Summe</b>						

Score: 0-8; <3 geringes Risiko, ≥3 hohes Risiko, \*innerhalb der letzten drei Monate

*Ausblick* In prospektiven Multicenterstudien sollten MIRS und MIRT weiter evaluiert werden, z.B. auch bei Patienten im akuten Schub. Nur durch das Erkennen und rechtzeitige therapeutische Eingreifen vor dem Eintreten von Komplikationen kann das Outcome für Patienten mit Morbus Crohn verbessert werden.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54 e42; quiz e30.
2. Wilson J, Hair C, Knight R, Catto-Smith A, Bell S, Kamm M, Desmond P, McNeil J, Connell W. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. *Inflammatory bowel diseases* 2010;16:1550-6.
3. Geary RB, Richardson A, Frampton CM, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA, Barclay ML. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflammatory bowel diseases* 2006;12:936-43.
4. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Scholmerich J, Rogler G, Timmer A. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2008;20:917-23.
5. Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Gao ZX, Guo ZR, Wang Z. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chinese journal of digestive diseases* 2005;6:175-81.
6. Desai HG, Gupte PA. Increasing incidence of Crohn's disease in India: is it related to improved sanitation? *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 2005;24:23-4.
7. Esmat S, El Nady M, Elfekki M, Elsherif Y, Naga M. Epidemiological and clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in Cairo, Egypt. *World journal of gastroenterology : WJG* 2014;20:814-21.
8. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arquivos de gastroenterologia* 2009;46:20-5.
9. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590-605.
10. Almy TP, Sherlock P. Genetic aspects of ulcerative colitis and regional enteritis. *Gastroenterology* 1966;51:757-63.
11. Mayberry JF, Judd D, Smart H, Rhodes J, Calcraft B, Morris JS. Crohn's disease in Jewish people--an epidemiological study in south-east Wales. *Digestion* 1986;35:237-40.

12. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflammatory bowel diseases* 2008;14:968-76.
13. Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, Jahnsen J, Moum B, Sauar J, Vatn MH, Ibsen Study G. Clustering in time of familial IBD separates ulcerative colitis from Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2009;15:1867-74.
14. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, Brant SR, Silverberg MS, Taylor KD, Barmada MM, Bitton A, Dassopoulos T, Datta LW, Green T, Griffiths AM, Kistner EO, Murtha MT, Regueiro MD, Rotter JI, Schumm LP, Steinhart AH, Targan SR, Xavier RJ, Consortium NIG, Libioulle C, Sandor C, Lathrop M, Belaiche J, Dewit O, Gut I, Heath S, Laukens D, Mni M, Rutgeerts P, Van Gossom A, Zelenika D, Franchimont D, Hugot JP, de Vos M, Vermeire S, Louis E, Belgian-French IBDC, Wellcome Trust Case Control C, Cardon LR, Anderson CA, Drummond H, Nimmo E, Ahmad T, Prescott NJ, Onnie CM, Fisher SA, Marchini J, Ghori J, Bumpstead S, Gwilliam R, Tremelling M, Deloukas P, Mansfield J, Jewell D, Satsangi J, Mathew CG, Parkes M, Georges M, Daly MJ. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nature genetics* 2008;40:955-62.
15. Yang SK, Hong M, Zhao W, Jung Y, Baek J, Tayebi N, Kim KM, Ye BD, Kim KJ, Park SH, Lee I, Lee EJ, Kim WH, Cheon JH, Kim YH, Jang BI, Kim HS, Choi JH, Koo JS, Lee JH, Jung SA, Lee YJ, Jang JY, Shin HD, Kang D, Youn HS, Liu J, Song K. Genome-wide association study of Crohn's disease in Koreans revealed three new susceptibility loci and common attributes of genetic susceptibility across ethnic populations. *Gut* 2014;63:80-7.
16. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2008;57:1185-91.
17. Hou JK, El-Serag H, Thirumurthi S. Distribution and manifestations of inflammatory bowel disease in Asians, Hispanics, and African Americans: a systematic review. *The American journal of gastroenterology* 2009;104:2100-9.
18. Ko Y, Butcher R, Leong RW. Epidemiological studies of migration and environmental risk factors in the inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology : WJG* 2014;20:1238-47.
19. Calkins BM. A Meta-Analysis of the Role of Smoking in Inflammatory Bowel-Disease. *Digest Dis Sci* 1989;34:1841-54.
20. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, Traina M, Tonelli F, Pagliaro L. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;106:643-8.
21. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, Israel D, Mack D, Ghadirian P, Deslandres C, Chotard V, Budai B, Law L, Levy E, Seidman EG. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *The American journal of gastroenterology* 2007;102:2016-25.

22. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology* 2010;6:339-46.
23. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology* 2012;12:51.
24. Bernstein CN. Assessing environmental risk factors affecting the inflammatory bowel diseases: a joint workshop of the Crohn's & Colitis Foundations of Canada and the USA. *Inflammatory bowel diseases* 2008;14:1139-46.
25. Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *American journal of epidemiology* 2001;154:328-35.
26. Klement E, Lysy J, Hoshen M, Avitan M, Goldin E, Israeli E. Childhood hygiene is associated with the risk for inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American journal of gastroenterology* 2008;103:1775-82.
27. Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, Grimard G, Israel D, Mack D, Seidman EG. Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:1005-11.
28. Lashner BA, Loftus EV, Jr. True or false? The hygiene hypothesis for Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:1003-4.
29. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:993-1002.
30. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *The Journal of pediatrics* 2009;155:421-6.
31. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2008;103:2394-400.
32. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:1588-94.
33. Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011;60:49-54.
34. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, Weber J, Hoffmann U, Schreiber S, Dietel M, Lochs H. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:44-54.
35. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, Bringer MA, Swidsinski A, Beaugerie L, Colombel JF. High prevalence of adherent-

invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127:412-21.

36. Kotlowski R, Bernstein CN, Sepehri S, Krause DO. High prevalence of *Escherichia coli* belonging to the B2+D phylogenetic group in inflammatory bowel disease. *Gut* 2007;56:669-75.

37. Soderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzen LE, Lindmark T, Wiren M, Tagesson C, Sjodahl R. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 2002;50:307-13.

38. Marks DJ, Harbord MW, MacAllister R, Rahman FZ, Young J, Al-Lazikani B, Lees W, Novelli M, Bloom S, Segal AW. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *Lancet* 2006;367:668-78.

39. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG* 2014;20:6-21.

40. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV, Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139:1147-55.

41. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133:1670-89.

42. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Ambergen T, Odes S, Riis L, Langholz E, Politi P, Qasim A, Koutroubakis I, Tsianos E, Vermeire S, Freitas J, van Zeijl G, Hoie O, Bernklev T, Beltrami M, Rodriguez D, Stockbrugger RW, Moum B. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1124-30.

43. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I, Group IS. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007;5:1430-8.

44. Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: a population-based study. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:110-8.

45. Vester-Andersen MK, Prosberg MV, Jess T, Andersson M, Bengtsson BG, Blixt T, Munkholm P, Bendtsen F, Vind I. Disease Course and Surgery Rates in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based, 7-Year Follow-Up Study in the Era of Immunomodulating Therapy. *The American journal of gastroenterology* 2014.

46. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-6.

47. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Digestive diseases* 2012;30 Suppl 3:67-72.

48. Buning C, Genschel J, Buhner S, Kruger S, Kling K, Dignass A, Baier P, Bochow B, Ockenga J, Schmidt HH, Lochs H. Mutations in the NOD2/CARD15 gene in Crohn's



disease are associated with ileocecal resection and are a risk factor for reoperation. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;19:1073-8.

49. Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013;11:43-8.
50. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, Langholz E, Thomsen OO, Munkholm P. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflammatory bowel diseases* 2007;13:481-9.
51. Canavan C, Abrams KR, Hawthorne B, Mayberry JF. Long-term prognosis in Crohn's disease: An epidemiological study of patients diagnosed more than 20 years ago in Cardiff. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;25:59-65.
52. Ekbohm A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami HO. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;103:954-60.
53. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflammatory bowel diseases* 2010;16:347-53.
54. Hovde O, Kempinski-Monstad I, Smastuen MC, Solberg IC, Henriksen M, Jahnsen J, Stray N, Moum BA. Mortality and causes of death in Crohn's disease: results from 20 years of follow-up in the IBSEN study. *Gut* 2014;63:771-5.
55. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 2000;67:263-8.
56. Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clin Nutr* 2013;32:904-10.
57. Rogler G. Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2010;24:157-65.
58. Ferrante M, Penninckx F, De Hertogh G, Geboes K, D'Hoore A, Noman M, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Protein-losing enteropathy in Crohn's disease. *Acta gastro-enterologica Belgica* 2006;69:384-9.
59. Alastair F, Emma G, Emma P. Nutrition in inflammatory bowel disease. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2011;35:571-80.
60. Barkun AN, Love J, Gould M, Pluta H, Steinhart H. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2013;27:653-9.
61. Lucendo AJ, De Rezende LC. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG* 2009;15:2081-8.

62. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008;27:5-15.
63. Kuzu MA, Terzioglu H, Genc V, Erkek AB, Ozban M, Sonyurek P, Elhan AH, Torun N. Preoperative nutritional risk assessment in predicting postoperative outcome in patients undergoing major surgery. *World journal of surgery* 2006;30:378-90.
64. Ozkalkanli MY, Ozkalkanli DT, Katircioglu K, Savaci S. Comparison of tools for nutrition assessment and screening for predicting the development of complications in orthopedic surgery. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2009;24:274-80.
65. Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory bowel diseases* 2008;14:1105-11.
66. Norman K, Kirchner H, Lochs H, Pirlich M. Malnutrition affects quality of life in gastroenterology patients. *World journal of gastroenterology : WJG* 2006;12:3380-5.
67. Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. *The Journal of nutrition* 2002;132:3465S-6S.
68. Persson C, Glimelius B. The relevance of weight loss for survival and quality of life in patients with advanced gastrointestinal cancer treated with palliative chemotherapy. *Anticancer research* 2002;22:3661-8.
69. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M, Educational, Clinical Practice Committee ESoP, Enteral N. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415-21.
70. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *The American journal of clinical nutrition* 1988;48:16-23.
71. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *European journal of applied physiology* 2002;86:509-16.
72. Norman K, Stobaus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, Smoliner C, Pirlich M. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *The American journal of clinical nutrition* 2010;92:612-9.
73. Seidman EG. Nutritional management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America* 1989;18:129-55.
74. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJM. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *European journal of clinical nutrition* 2000;54:514-21.

75. Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB, Hebuterne X, Schneider SM. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflammatory bowel diseases* 2006;12:185-91.
76. Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, Guglielmi FW, Norman K, Buhner S, Ockenga J, Pirlich M, Lochs H. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008;24:694-702.
77. Bin CM, Flores C, Alvares-da-Silva MR, Francesconi CF. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, anthropometry, and biochemical markers in assessing nutritional status of patients with Crohn's disease in clinical remission. *Dig Dis Sci* 2010;55:137-44.
78. Wiroth JB, Filippi J, Schneider SM, Al-Jaouni R, Horvais N, Gavarry O, Bermon W, Hebuterne X. Muscle performance in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflammatory bowel diseases* 2005;11:296-303.
79. Tjellesen L, Nielsen PK, Staun M. Body composition by dual-energy X-ray absorptiometry in patients with Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1998;33:956-60.
80. Nic Suibhne T, O'Morain C, O'Sullivan M. Protein undernutrition in Crohn's Disease: An unrecognised problem? *Gastroenterology* 2005;128:A312-A.
81. Sousa Guerreiro C, Cravo M, Costa AR, Miranda A, Tavares L, Moura-Santos P, MarquesVidal P, Nobre Leitao C. A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study. *The American journal of gastroenterology* 2007;102:2551-6.
82. Jensen GL. Inflammation as the key interface of the medical and nutrition universes: a provocative examination of the future of clinical nutrition and medicine. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2006;30:453-63.
83. Jensen GL, Bistrain B, Roubenoff R, Heimbürger DC. Malnutrition syndromes: a conundrum vs continuum. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2009;33:710-6.
84. Malone A, Hamilton C. The Academy of Nutrition and Dietetics/the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition consensus malnutrition characteristics: application in practice. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2013;28:639-50.
85. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, Hardy G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulasi I, Castillo Pineda JC, Waitzberg D, International Consensus Guideline C. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2010;34:156-9.
86. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV, Jr., Pena AS,

Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. 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. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2005;19 Suppl A:5A-36A.

87. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.

88. Best WR, Bectel JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979;77:843-6.

89. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, Rutgeerts P, Tang LK, Cornillie FJ, Sandborn WJ. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014;63:88-95.

90. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, Present DH, Rutgeerts P, Scholmerich J, Stange EF, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512-30.

91. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1:514.

92. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflammatory bowel diseases* 2006;12:304-10.

93. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 1987;11:8-13.

94. Valero MA, Diez L, El Kadaoui N, Jimenez AE, Rodriguez H, Leon M. [Are the tools recommended by ASPEN and ESPEN comparable for assessing the nutritional status?]. *Nutricion hospitalaria* 2005;20:259-67.

95. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, Wolman SL, Stewart S, Whitewell J, Langer B, Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment: a comparison of clinical judgement and objective measurements. *The New England journal of medicine* 1982;306:969-72.

96. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM, de van der Schueren MA, Singer P. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015;34:335-40.

97. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996;12:S15-9.

98. Elliott L. *The clinical guide to oncology nutrition*. Chicago, USA: American Dietetic Association; 2006.

99. Hengstermann S, Valentini L, Schaper L, Buning C, Koernicke T, Maritschnegg M, Buhner S, Tillinger W, Regano N, Guglielmi F, Winklhofer-Roob BM, Lochs H. Altered status of antioxidant vitamins and fatty acids in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2008;27:571-8.
100. Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance--what does it measure? *The American journal of clinical nutrition* 1996;64:388S-96S.
101. Bosity-Westphal A, Schautz B, Later W, Kehayias JJ, Gallagher D, Muller MJ. What makes a BIA equation unique? Validity of eight-electrode multifrequency BIA to estimate body composition in a healthy adult population. *European journal of clinical nutrition* 2013;67 Suppl 1:S14-21.
102. Lautz HU, Selberg O, Korber J, Burger M, Muller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *The Clinical investigator* 1992;70:478-86.
103. Luna-Heredia E, Martin-Pena G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr* 2005;24:250-8.
104. Teraoka T. Studies on the peculiarity of grip strength in relation to body positions and aging. *The Kobe journal of medical sciences* 1979;25:1-17.
105. Windsor JA, Hill GL. Grip strength: a measure of the proportion of protein loss in surgical patients. *The British journal of surgery* 1988;75:880-2.
106. Mitchell A, Guyatt G, Singer J, Irvine EJ, Goodacre R, Tompkins C, Williams N, Wagner F. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology* 1988;10:306-10.
107. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, Kinnear D, Saibil F, McDonald JW. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994;106:287-96.
108. Hauser W, Dietz N, Grandt D, Steder-Neukamm U, Janke KH, Stein U, Stallmach A. Validation of the inflammatory bowel disease questionnaire IBDQ-D, German version, for patients with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2004;42:131-9.
109. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy Malnutrition Work G, Force ASPENMT, Directors ASPENBo. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2012;36:275-83.
110. Inamdar S, Volfson A, Rosen L, Sunday S, Katz S, Sultan K. Smoking and Early Infliximab response in Crohn's disease: a Meta-analysis. *Journal of Crohn's & colitis* 2014.
111. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW, Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis IISG.

Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2009;19:127-35.

112. Klein S. The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. *Gastroenterology* 1990;99:1845-6.

113. Meireles MS, Wazlawik E, Bastos JL, Garcia MF. Comparison between nutritional risk tools and parameters derived from bioelectrical impedance analysis with subjective global assessment. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2012;112:1543-9.

114. Slee A, Birc D, Stokoe D. Bioelectrical impedance vector analysis, phase-angle assessment and relationship with malnutrition risk in a cohort of frail older hospital patients in the United Kingdom. *Nutrition* 2015;31:132-7.

115. Norman K, Schutz T, Kemps M, Josef Lubke H, Lochs H, Pirlich M. The Subjective Global Assessment reliably identifies malnutrition-related muscle dysfunction. *Clin Nutr* 2005;24:143-50.

116. Norman K, Stobaus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr* 2011;30:135-42.

117. Kim ES, Cho KB, Park KS, Jang BI, Kim KO, Jeon SW, Jung MK, Kim EY, Yang CH, DaeguKyungbuk Gastrointestinal Study G. Predictive factors of impaired quality of life in Korean patients with inactive inflammatory bowel disease: association with functional gastrointestinal disorders and mood disorders. *Journal of clinical gastroenterology* 2013;47:e38-44.

118. Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B, Irvine EJ. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflammatory bowel diseases* 2006;12:38-46.

119. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2012;107:1474-82.

120. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *European journal of cancer* 1998;34:503-9.

121. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;157:1791-7.

122. Skowronska-Piekarska U, Matysiak K, Sowinska A. The impact of the nutritional state of patients on the results of the surgical treatment of Crohn's disease. *Polski przeglad chirurgiczny* 2013;85:361-70.

123. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B, Group IS. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory

- bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008;57:1518-23.
124. Yan D, Ren J, Wang G, Liu S, Li J. Predictors of response to enteral nutrition in abdominal enterocutaneous fistula patients with Crohn's disease. *European journal of clinical nutrition* 2014.
125. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. 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. *The American journal of gastroenterology* 2015;110:802-19.
126. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015.
127. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Otero Santiago M, Lorenzo Gonzalez A, Alonso de la Pena C, Benitez Estevez AJ, Dominguez-Munoz JE. Fecal Calprotectin as Predictor of Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease Under Maintenance Infliximab Therapy. *Journal of clinical gastroenterology* 2015.
128. Karczewski J, Swora-Cwynar E, Rzymiski P, Poniedzialek B, Adamski Z. Selected biologic markers of inflammation and activity of Crohn's disease. *Autoimmunity* 2015;48:318-27.
129. Jeejeebhoy KN, Keller H, Gramlich L, Allard JP, Laporte M, Duerksen DR, Payette H, Bernier P, Vesnaver E, Davidson B, Teterina A, Lou W. Nutritional assessment: comparison of clinical assessment and objective variables for the prediction of length of hospital stay and readmission. *The American journal of clinical nutrition* 2015;101:956-65.
130. Koren-Hakim T, Weiss A, Hershkovitz A, Otzrateni I, Anbar R, Gross Nevo RF, Schlesinger A, Frishman S, Salai M, Beloosesky Y. Comparing the adequacy of the MNA-SF, NRS-2002 and MUST nutritional tools in assessing malnutrition in hip fracture operated elderly patients. *Clin Nutr* 2015.
131. Guerra RS, Fonseca I, Pichel F, Restivo MT, Amaral TF. Usefulness of six diagnostic and screening measures for undernutrition in predicting length of hospital stay: a comparative analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2015;115:927-38.
132. Visser M, van Venrooij LM, Wanders DC, de Vos R, Wisselink W, van Leeuwen PA, de Mol BA. The bioelectrical impedance phase angle as an indicator of undernutrition and adverse clinical outcome in cardiac surgical patients. *Clin Nutr* 2012;31:981-6.
133. Bokemeyer B, Hardt J, Huppe D, Prenzler A, Conrad S, Duffelmeyer M, Hartmann P, Hoffstadt M, Klugmann T, Schmidt C, Weismuller J, Mittendorf T, Raspe H. Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: an online IBD registry. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7:355-68.

134. Nic Suibhne T, Raftery TC, McMahon O, Walsh C, O'Morain C, O'Sullivan M. High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: associations with disease and lifestyle factors. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7:e241-8.
135. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr* 2002;21:51-7.
136. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006;4:482-8.



## 7. ANHANG

### 7.1 Abkürzungen

ASPEN	Amerikanische Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel
BCM	Körperzellmasse
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
ECM	Extrazellulärmasse
ECW	Extrazelluläres Wasser
ESPEN	Europäische Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel
FC	Fäkales Calprotectin
FFMI	Fettfreie Masse Index
FFM	Fettfreie Masse
FM	Fettmasse
h	Körpergröße
Hb	Hämoglobin
HBI	Harvey Bradshaw Index
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
LJ	Lebensjahr
mBCA	medical Body Composition Analyzer
MC	Morbus Crohn
MIRS	Malnutrition Inflammation Risk Screening
MIRT	Malnutrition Inflammation Risk Tool
MNA	Mini Nutritional Assessment
MTX	Methotrexat

MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
NOD2	Nuclear oligomerization domain 2
NPV	Negativ prädiktiver Wert
NRS	Nutritional Risk Screening
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PG	Patienten generiert
PhA	Phasenwinkel
PPV	Positiv prädiktiver Wert
R	Resistenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SGA	Subjective Global Assessment
TBW	Gesamtkörperwasser
TNF	Tumor Nekrose Faktor
w	Körpergewicht
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHR	Waist-To-Hip-Ratio
Xc	Reaktanz
Z	Impedanz
$\varphi$	Phasenwinkel

## 7.2 Tabellen

**Tabelle 1.** Risikofaktoren und protektive Faktoren bei Morbus Crohn

**Tabelle 2.** Ursachen von Mangelernährung bei Morbus Crohn

**Tabelle 3.** Montreal-Klassifikation für M.Crohn nach Silverberg

**Tabelle 4.** Zusammensetzung des Composite scores

**Tabelle 5.** Malnutrition Inflammation Risk Tool (MIRT)

**Tabelle 6.** Patientencharakteristika bei Studieneinschluss

**Tabelle 7.** Geschlechtsspezifische Analyse der Körperzusammensetzung

**Tabelle 8.** Lineares Modell der MIRS Einzelkomponenten als Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

**Tabelle 9.** Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf nach sechs Monaten

**Tabelle 10.** Schema der Vierfeldertafel

**Tabelle 11a-e.** Vierfeldertafeln von MIRS, MIRT, CRP und FC in Bezug auf den klinischen Verlauf

**Tabelle 12.** Einflussfaktoren auf die Verlaufsdifferenz

**Tabelle 13.** Studienvergleich zu Mangelernährung und Körperzusammensetzung bei MC-Patienten in Remission

## 7.3 Abbildungen

**Abbildung 1.** Ablauf von Mangelernährungs-Screening und –Assessment

**Abbildung 2.** Malnutrition Inflammation Risk Screening (MIRS)

**Abbildung 3.** Phänotypisierung des Studienkollektivs nach Montreal-Klassifikation

**Abbildung 4.** Verteilung des Patientenkollektivs nach BMI-Klassen ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )

**Abbildung 5.** Verteilung des Patientenkollektivs nach SGA Klassen

**Abbildung 6.** Verteilung des Patientenkollektivs nach MUST-Klassen

**Abbildung 7.** Verteilung des Patientenkollektivs nach Gewichtsverlust

**Abbildung 8.** Verteilung des Patientenkollektivs nach Serumalbumin

**Abbildung 9.** Verteilung des Patientenkollektivs nach ESPEN-Kriterien

**Abbildung 10.** Vergleich der SGA-Klassen hinsichtlich der BIA-Parameter

**Abbildung 11.** Vergleich der MUST-Klassen hinsichtlich der BIA-Parameter

**Abbildung 12.** Abhängigkeit der Handkraft von der Körperzellmasse

**Abbildung 13.** Vergleich der SGA und MUST-Klassen bezüglich der Handkraft

**Abbildung 14.** Abhängigkeit des MIRS von der klinischen Krankheitsaktivität

**Abbildung 15.** Vergleich der SGA-Klassen bezüglich der Krankheitsaktivität

**Abbildung 16.** Relative Häufigkeiten von Entzündungsparametern

**Abbildung 17.** Verteilung des Patientenkollektivs nach MIRS-Klassen

**Abbildung 18.** Verteilung des Patientenkollektivs nach MIRT-Klassen

**Abbildung 19.** Zusammenhang zwischen Entzündungsparametern und Albumin

**Abbildung 20.** Zusammenhang von Lebensqualität und MIRS

**Abbildung 21.** Punktwertverteilungen des Composite scores nach sechs Monaten

**Abbildung 22.** Der Krankheitsverlauf in Abhängigkeit von der BMI-Klasse

## 7.4 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Irene Jansen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von Mangelernährung und Inflammation auf den klinischen Verlauf bei Morbus Crohn: Evaluation neuer kombinierter Screening- und Assessmentverfahren“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

---

Unterschrift

## 7.5 Publikationsliste

Irene Jansen hatte folgenden Anteil an folgender eingereichter Publikation:

### Originalarbeit

- 1) Jansen I, Prager M, Valentini L, Büning C. „Inflammation-driven malnutrition: A new screening tool predicts outcome in Crohn’s disease“, Br J Nutr. 2016 Sep;116(6):1061-7.

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an Organisation und Durchführung der Patientenrekrutierung, Erhebung der Daten, Mitarbeit an der Laboranalyse des fäkalen Calprotectins, statistische Auswertung der Daten, Mitarbeit an der Erstellung des Manuskripts.

---

PD Dr. med. Carsten Büning

Unterschrift, Datum und Stempel  
des betreuenden Hochschullehrers

---

Irene Jansen

Unterschrift der Doktorandin

## **7.6 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 7.7 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bedanken bei meinem Doktorvater Privat-Dozent Dr. Carsten Büning für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und für die intensive Betreuung während der gesamten Zeit. Ohne seine engagierte Förderung, seine fachliche Begeisterung, seine konstruktiven Anregungen in Diskussionen und seinen Optimismus hätte ich diese Arbeit nicht so bewerkstelligen können.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Privat-Dozentin Dr. Luzia Valentini für den Entwurf des Studienprotokolls, für die Einführung in die Statistik und für die ernährungsmedizinische Betreuung. Auch sie hat durch ihr Fachwissen und ihre verlässlichen Hilfestellungen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Für die hilfsbereite Unterstützung bei der Rekrutierung und Koordinierung der Patienten möchte ich mich bei Janette Tattersall-Wong, Dr. Matthias Prager sowie den medizinischen Fachangestellten der Sprechstunde für chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Hochschulambulanz Charité Mitte bedanken.

Auch möchte ich den Ernährungswissenschaftlerinnen Privat-Dozentin Dr. Kristina Norman, Nicole Stobäus und Maxi Neubauer danken für die freundliche Erklärung und Nutzung der Geräte und Räumlichkeiten.

Weiterhin danke ich den Mitarbeiterinnen des Stoffwechsellabors Charité Mitte Martina Werich, Bettina Bochow und Sabina Naranjo-Kuchta für die technische Assistenz im Labor und für die Analyse des fäkalen Calprotectins.

Auch danke ich Herrn Andreas Böttner aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie für seine statistische Beratung.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern Rudolf und Birgit Jansen bedanken für ihre bedingungslose Unterstützung und ihr ständiges Vertrauen in mich während dieser Arbeit und des gesamten Medizinstudiums. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.