

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und  
Gastroenterologie, Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Körperzusammensetzung von Patienten mit Morbus Crohn  
und Colitis ulcerosa verglichen mit einem gesunden  
Kontrollkollektiv

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christoph Daniel Dölger

aus Aschaffenburg

Datum der Promotion: **22.09.2017**

*Für meinen Vater Josef*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abstract</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>4</b>
2.1. Epidemiologie .....	4
2.2. Ätiologie und Pathogenese.....	4
2.3. Klinik und Pathologie der CED .....	5
2.3.1. Morbus Crohn .....	5
2.3.2. Colitis ulcerosa.....	6
2.4. Definition und Diagnostik von Mangelernährung .....	7
2.5. Mangelernährung bei CED.....	8
2.6. Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) .....	9
2.7. Phasenwinkel (PW).....	10
2.8. Magermasse (LBM) und Körperzellmasse (BCM).....	10
2.9. Ziel der Arbeit .....	10
<b>3. Methoden und Patientenkollektiv</b> .....	<b>12</b>
3.1. Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) .....	12
3.1.1. Messtechnik.....	12
3.1.2. Allgemeine Grundlagen .....	12
3.1.3. Physikalische Grundlagen.....	13
3.1.4. Messparameter .....	13
3.1.5. Errechnete Größen .....	15
3.1.6. Normalwerte der BIA-Parameter .....	18
3.2. Body-Mass-Index (BMI).....	18
3.3. Laborparameter .....	19
3.4. Klinische Aktivitätsscores.....	21
3.5. Statistik.....	23
3.6. Patientenkollektiv und Kontrollkollektiv .....	24
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
4.1. Laborwerte .....	26
4.2. Vergleichende Untersuchungen der Körperzusammensetzung.....	28
4.2.1. Der Phasenwinkel.....	28

4.2.2.	BCM.....	31
4.2.3.	ECM.....	33
4.2.4.	LBM.....	33
4.2.5.	Körperfett.....	33
4.3.	Korrelationen.....	34
4.3.1.	Phasenwinkel.....	34
4.3.2.	BCM.....	40
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>44</b>
5.1.	Limitierung der Messung der Körperzusammensetzung durch BIA.....	44
5.2.	Phasenwinkel (PW).....	45
5.3.	BCM.....	47
5.4.	LBM.....	49
5.5.	Korrelationen.....	50
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>66</b>
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>67</b>
<b>9.</b>	<b>Publikationsliste.....</b>	<b>68</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>69</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1.</b> Komponenten der Impedanz (28) .....	<b>15</b>
<b>Abb. 2.</b> Verteilung der Werte des Phasenwinkels der gesunden Kontrollkohorte für männliche Patienten mit CED im Vergleich zur Normalverteilung .....	<b>29</b>
<b>Abb. 3.</b> Der mittlere Phasenwinkel männlicher und weiblicher Morbus Crohn-Patienten ist im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant unterschiedlich .....	<b>30</b>
<b>Abb. 4.</b> Der mittlere Phasenwinkel männlicher und weiblicher Colitis ulcerosa-Patienten zeigt im Vergleich zum Kontrollkollektiv keinen signifikanten Unterschied .....	<b>30</b>
<b>Abb. 5.</b> Der mittlere Phasenwinkel männlicher und weiblicher CED-Patienten zeigt im Vergleich zum Kontrollkollektiv keinen signifikanten Unterschied.....	<b>31</b>
<b>Abb. 6.</b> Die mittlere BCM männlicher Morbus Crohn-Patienten ist im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant unterschiedlich, bei weiblichen Morbus Crohn-Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied .....	<b>32</b>
<b>Abb. 7.</b> Die mittlere BCM männlicher und weiblicher Colitis ulcerosa-Patienten ist im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant unterschiedlich .....	<b>32</b>
<b>Abb. 8.</b> Die mittlere BCM männlicher und weiblicher CED-Patienten ist im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant unterschiedlich.....	<b>33</b>
<b>Abb. 9.</b> Korrelation des Alters mit dem Phasenwinkel bei weiblichen Morbus Crohn-Patienten .....	<b>35</b>
<b>Abb. 10.</b> Korrelation der Albuminkonzentration mit dem Phasenwinkel bei männlichen Morbus Crohn-Patienten .....	<b>36</b>
<b>Abb. 11.</b> Korrelation der Leukozytenzahl mit dem Phasenwinkel bei männlichen Morbus Crohn-Patienten.....	<b>36</b>
<b>Abb. 12.</b> Korrelation des HB-Werts mit dem Phasenwinkel bei männlichen Colitis ulcerosa-Patienten .....	<b>37</b>
<b>Abb. 13.</b> Korrelation des CRP-Werts mit dem Phasenwinkel bei männlichen Colitis ulcerosa-Patienten .....	<b>38</b>
<b>Abb. 14.</b> Korrelation des HB-Werts mit dem Phasenwinkel bei männlichen CED-Patienten	<b>39</b>
<b>Abb. 15.</b> Korrelation der Albuminkonzentration mit dem Phasenwinkel bei männlichen CED-Patienten .....	<b>39</b>
<b>Abb. 16.</b> Korrelation des BMI mit dem Phasenwinkel bei männlichen CED-Patienten .....	<b>40</b>

<b>Abb. 17.</b> Korrelation des Phasenwinkels mit der BCM bei männlichen Morbus-Crohn Patienten .....	<b>41</b>
<b>Abb. 18.</b> Korrelation der Leukozytenkonzentration mit der BCM bei männlichen Morbus- Crohn Patienten .....	<b>41</b>
<b>Abb. 19.</b> Korrelation des BMI mit der BCM bei weiblichen CED-Patienten .....	<b>42</b>
<b>Abb. 20.</b> Korrelation der Leukozyten mit der BCM bei männlichen CED-Patienten .....	<b>43</b>
<b>Abb. 21.</b> Korrelation der Albuminkonzentration mit der BCM bei männlichen CED-Patienten .....	<b>43</b>

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1.</b> Unspezifische Klassifizierung des Gewichts nach BMI (WHO) .....	<b>18</b>
<b>Tabelle 2.</b> Harvey-Bradshaw Index (Aktivitätsscore für Morbus Crohn) .....	<b>22</b>
<b>Tabelle 3.</b> Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn anhand des HBI .....	<b>22</b>
<b>Tabelle 4.</b> Simple Clinical Colitis Activity Index (Aktivitätsscore für Colitis ulcerosa).....	<b>23</b>
<b>Tabelle 5.</b> Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Gesamtkollektivs ...	<b>25</b>
<b>Tabelle 6.</b> Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der gematchten Patienten- und Kontrollkohorten .....	<b>25</b>
<b>Tabelle 7.</b> Darstellung der Patienten der gematchten Patientenkohorte, die unter den Normwerten der jeweiligen Laborwerte liegen.....	<b>26</b>
<b>Tabelle 8.</b> Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der in der Blutuntersuchung erhobenen Messwerte des Gesamtkollektivs .....	<b>27</b>
<b>Tabelle 9.</b> Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der in der Blutuntersuchung erhobenen Messwerte der gematchten Patientenkohorte.....	<b>28</b>
<b>Tabelle 10.</b> Mittelwerte von ECM, LBM und Körperfett der Patienten und des Kontrollkollektivs.....	<b>34</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A	Durchflussfläche
BCM	Body cell mass (Körperzellmasse)
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CD4	Cluster of differentiation 4
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CEDF	Frauen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung
CEDM	Männer mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung
cm	Zentimeter
CRP	C-Reaktives-Protein
CU	Colitis ulcerosa
DXA	Doppelröntgen-Absorptiometrie
dl	Deziliter
ECM	Extra cellular mass (Extrazelluläre Masse)
FCU	Frauen mit Colitis ulcerosa
FFM	Fettfreie Masse
FM	Fettmasse
FMC	Frauen mit Morbus Crohn
g	Gramm
Hb	Hämoglobin
HBI	Harvey-Bradshaw Index
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen-B27
Hz	Hertz
IBD	Inflammatory bowel disease
KCED	Kontrollgruppe chronisch entzündliche Darmerkrankungen
KCU	Kontrollgruppe Colitis ulcerosa
KMC	Kontrollgruppe Morbus Crohn
kg	Kilogramm
l	Liter
L	Länge

LBM	Lean Body Mass (Magermasse)
m	Meter
mA	Milliampere
MC	Morbus Crohn
MCU	Männer mit Colitis ulcerosa
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMC	Männer mit Morbus Crohn
µg	Mikrogramm
n	Anzahl
ng	Nanogramm
nl	Nanoliter
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
NRS	Nutritional Risk Screening
p	P-Wert
pg	Picogramm
PW	Phasenwinkel
R	Resistance
SCCAI	Simple Clinical Colitis Activity Index
TBW	Gesamtkörperwasser
V	Volumen
Xc	Reactance
Z	Elektrischer Widerstand (Impedanz)

# 1. Abstract

## Deutsch:

### Einleitung:

Mangelernährung ist eine bekannte Folgeerscheinung bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED). Dennoch gehört eine objektive, standardisierte Erfassung des Ernährungszustands und dessen mögliche Auswirkung auf die Gesundheit der Patienten noch nicht zur klinischen Routine. In dieser Arbeit haben wir die Körperzusammensetzung von Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa mit einem gesunden Kontrollkollektiv verglichen.

### Methodik:

Die Körperzusammensetzung der Probanden wurde mit bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) gemessen. Als direkter Messparameter wird der Phasenwinkel bestimmt, der als Indikator für die Membranintegrität der Körperzellen herangezogen werden kann. Weitere indirekte Parameter der BIA sind die fettfreie Körpermasse LBM und die Körperzellmasse BCM.

Außerdem wurden Laborparameter zur Beschreibung des Entzündungs- und Ernährungszustands erfasst. Die Krankheitsaktivität wurde durch den Harvey-Bradshaw Index und den Simple Clinical Colitis Index bestimmt.

Das Patientenkollektiv bestand aus 82 Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (24 Frauen und 22 Männer mit Morbus Crohn sowie 19 Frauen und 17 Männer mit Colitis ulcerosa).

Es wurden 73 Paare aus einem Patienten sowie einer gesunden Kontrollperson gematched.

Die Matchingkriterien waren Geschlecht, Body-Mass-Index ( $\pm 2 \text{ kg/m}^2$ ) und Alter ( $\pm 5$  Jahre).

### Ergebnisse:

Unsere Untersuchungen zeigten einen signifikanten Unterschied des Phasenwinkels zwischen Patienten mit Morbus Crohn und den gesunden gematchten Kontrollen. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa fand sich hingegen kein signifikant erniedrigter Phasenwinkel.

Die Körperzellmasse BCM männlicher Morbus Crohn-Patienten war signifikant erniedrigt. Auch weibliche und männliche Colitis ulcerosa-Patienten hatten signifikant niedrigere Werte der Körperzellmasse.

Die Magermasse LBM war in keiner unserer Kohorten signifikant erniedrigt.

Außerdem ergab sich eine Korrelation von Phasenwinkel und Leukozytenzahl bzw. Albumin-Wert bei männlichen Morbus Crohn-Patienten. Bei männlichen Colitis ulcerosa-Patienten sah man eine Korrelation von Phasenwinkel und Hämoglobin-Wert bzw. des C-reaktiven-Proteins.

### **Schlussfolgerung:**

Der Phasenwinkel stellt einen guten Marker für den Ernährungszustand von CED-Patienten dar. Da die Kontrollgruppe auch bezüglich des Body-Mass-Index gematched wurde, kann dieser nachweislich den Phasenwinkel beeinflussende Parameter bei der Interpretation der Ergebnisse vernachlässigt werden. Somit könnte der Phasenwinkel nicht nur als Parameter für den Ernährungszustand der CED-Patienten, sondern womöglich auch für den generellen Gesundheitszustand betrachtet werden.

Der Unterschied bezüglich der Signifikanzen des Phasenwinkels bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn könnte die unterschiedliche Pathologie der Erkrankungen widerspiegeln.

Die Korrelation zwischen Phasenwinkel und laborchemischen Aktivitätsparametern ist ein weiterer Hinweis, dass dieser auch den generellen Gesundheitszustand von CED-Patienten widerspiegelt.

Die Körperzellmasse BCM und insbesondere die Magermasse LBM scheinen weniger gut geeignet zu sein, den Gesundheitszustand von CED-Patienten zu erfassen.

### **Englisch:**

#### **Objectives:**

Malnutrition is a common complication of inflammatory bowel disease (IBD). In this study we compared the body composition of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis with healthy subjects.

#### **Methods:**

The body composition was measured by bioelectrical impedance analysis (BIA). The phase angle is a rough parameter of BIA, which serves as an indicator for membrane integrity of somatic cells. Further calculated parameters of BIA are the lean body mass (LBM) and the body cell mass (BCM). Moreover we investigated biochemical indices of inflammation and nutrition.

The disease activity was assessed by Harvey Bradshaw Index and the Simple Clinical Colitis Activity Index.

We evaluated the body composition of 82 patients with inflammatory bowel disease (24 female and 22 male with Crohn's disease as well as 19 female and 17 male with ulcerative colitis). We compared 73 patients with 73 pair-matched healthy subjects. They were matched by gender, BMI ( $\pm 2 \text{ kg/m}^2$ ) and age ( $\pm 5$  years).

### **Results:**

Our analysis showed a significant decreased phase angle of patients with Crohn's disease compared with healthy controls. The phase angle of patients with ulcerative colitis was not significantly different.

The body cell mass (BCM) of male Crohn's disease patients was significantly lower. In addition, we detected a significant lower body cell mass BCM in female and male ulcerative colitis patients.

The lean body mass (LBM) was not significantly different compared to controls.

Furthermore we found a correlation between phase angle, leucocyte count and serum albumine for male Crohn's disease patients. For male ulcerative colitis patients we demonstrated a correlation between phase angle, hemoglobin and C-reactive-protein level.

### **Conclusion:**

The phase angle may serve as a simple prognostic marker for the nutritional status of patients with inflammatory bowel disease.

As controls and IBD patients were matched by the body mass index, an impact of the body mass index on the phase angle can be excluded. Hence, the phase angle may not only serve as a parameter for the nutritional status of IBD patients, but may be also useful as an appropriate method to assess the general health status of IBD patients.

The differences between the statistical significance of phase angles for patients with Crohn's disease and ulcerative colitis may reflect the different nature of both diseases.

The correlation between phase angles and biochemical indices of inflammation emphasizes that the phase angle may be a marker for the general health status of IBD patients.

The body cell mass (BCM) and especially the lean body mass (LBM) appear to be less useful to determine the general health status of IBD patients.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Epidemiologie**

In Deutschland wurde die Epidemiologie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) bereits in mehreren Studien untersucht. Hierbei zeigte sich für Morbus Crohn (MC) eine Inzidenz von 3,0-6,6/100000 Neuerkrankungen pro Jahr (1, 2, 3, 4, 5). Bezüglich der Colitis ulcerosa (CU) schwanken die Inzidenzangaben von 2,0-5,1/100000 Neuerkrankungen pro Jahr (1, 2, 6, 7).

Bei einer Inzidenzerhebung in 20 europäischen Zentren sah man ein europaweites Nord-Süd-Gefälle sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa. Anhand dieser Daten ergab sich eine leichte Häufung von Morbus Crohn bei Frauen im Vergleich zu Männern, während das Verteilungsverhältnis bei der Colitis ulcerosa genau umgekehrt war (8).

Der Häufigkeitsgipfel für den Beginn der Erkrankung liegt bei Morbus Crohn zwischen dem 15. und 24. Lebensjahr. Eine von fünf Erkrankungen manifestiert sich erst nach dem 50. Lebensjahr (9). Der Erkrankungsbeginn bei Colitis ulcerosa zeigt eine Häufung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (10).

### **2.2. Ätiologie und Pathogenese**

Auch wenn die genaue Ätiologie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen weiterhin ungeklärt ist, sind einige Faktoren bekannt, deren Einfluss auf die Krankheitsentwicklung nachgewiesen werden konnte. Dabei sind genetische Disposition, Umwelteinflüsse sowie infektiöse und immunologische Faktoren zu nennen (11, 12, 13, 14).

In den letzten Jahren konnten verschiedene Gene nachgewiesen werden, die mit dem Auftreten von CED in Verbindung stehen. So wurde bereits im Jahr 2001 für Morbus Crohn eine krankheitsassoziierte Variante des Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2-Gens (NOD2-Gens) auf Chromosom 16, das für ein Protein der angeborenen Immunabwehr kodiert, entdeckt (5, 12).

Des Weiteren wird immer wieder auch ein Zusammenhang zwischen vielen Pathogenen (z.B. E. coli, Mykobakterium paratuberculosis, Masern-Virus und Epstein-Barr-Virus) und der Exazerbation und Entwicklung von CED diskutiert (13).

Auch Umwelteinflüsse wie Rauchen, Stress, diätische Faktoren und hygienische Bedingungen in der Kindheit scheinen einen Einfluss auf die Entstehung von CED zu haben (5, 11, 15).

Darüber hinaus spielt eine Störung des intestinalen Immunsystems bei der Pathogenese von CED eine wichtige Rolle. So ist die Schädigung der immunologisch bedeutsamen intestinalen Mucosabarriere ein wichtiger Pathogenesefaktor, insbesondere bei Morbus Crohn. Es wird postuliert, dass diese Schädigung unter anderem durch verminderte Expression von Defensinen, antimikrobiellen Peptiden, die zur Integrität der Darmschleimhaut beitragen, resultiert (14).

## **2.3. Klinik und Pathologie der CED**

### **2.3.1. Morbus Crohn**

Beim Morbus Crohn handelt es sich um eine diskontinuierlich verlaufende Erkrankung des gesamten Gastrointestinaltraktes, die prinzipiell von der Mundschleimhaut bis zum Anus lokalisiert sein kann.

Bei 25-40 % der Patienten ist allein das terminale Ileum betroffen, während 15-35 % einen Befall des Colons zeigen. In 40-55 % der Fälle sind sowohl terminales Ileum als auch das Colon betroffen (16). Der obere Gastrointestinaltrakt ist lediglich bei 5-8 % der Patienten mit beteiligt (17).

Die Entzündung zieht sich als transmuraler Befall durch alle Schichten der Darmwand.

Der typische makroskopische Befund zu Beginn der Erkrankung sind aphtöse Läsionen der Darmschleimhaut. Im weiteren Verlauf der Erkrankung sind auch tiefere Schichten der Darmwand, in Form von longitudinalen Ulcera, geschädigt, die zusammen mit einem Schleimhautödem das sogenannte Pflastersteinrelief bilden können (17).

Die histologischen Veränderungen der Erkrankung sind heteromorph. So lassen sich in allen Darmwandschichten Nester mononukleärer Zellen, aber auch anderer Entzündungszellen nachweisen (17, 18).

Außerdem können epitheloidzellige Granulome und mehrkernige Riesenzellen in der Darmwand auftreten, die zwar relativ spezifisch für einen Morbus Crohn sind, jedoch nur in etwa 20 % der histologischen Präparate nachgewiesen werden können und somit nur eine geringe Sensitivität besitzen (19).

Als typische Komplikationen können Fissuren und Fisteln entstehen. Durch Adhäsion von entzündlich veränderten Darmabschnitten an mesenteriale Lymphknoten und benachbarte

Darmsegmente kann es zu einem Konglomerattumor kommen (20). Eine Verdickung und fibrotische Veränderung der Darmwand begünstigt die Bildung von Stenosen und Strikturen. Als seltene Komplikation kann es auch beim Morbus Crohn zum toxischen Megacolon oder zu einer Perforation kommen (17, 20). Das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln, ist, abhängig von Schwere und Dauer der Erkrankung, zwar erhöht, jedoch deutlich geringer als bei der Colitis ulcerosa (17).

Das klinische Bild ist häufig von Diarrhöen, meist ohne Schleim- und Blutbeimengungen, Gewichtsverlust und abdominellen Schmerzen geprägt. Bei ausgeprägtem colo-rektalem Befall können aber auch Blutungen auftreten. Subfebrile Temperaturen und ein allgemeines Krankheitsgefühl sind nicht ungewöhnlich (5, 18).

Extraintestinale Manifestationen sind bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in 20-40 % der Fälle Teil des Erkrankungsbildes. Die Haut kann durch ein Pyoderma gangraenosum oder eine Erythema nodosum betroffen sein. Am Auge werden am häufigsten eine Episkleritis und Uveitis beschrieben. Als Gelenkmanifestationen können am Achsenskelett eine Human Leukocyte Antigen-B27 (HLA-B27) positive Spondylarthritis oder Sakroileitis entstehen. Eine Arthritis der peripheren Gelenke kann sowohl ein einzelnes Gelenk betreffen als auch als Oligo- oder Polyarthritis auftreten. Als Leberbeteiligung muss die primär sklerosierende Cholangitis genannt werden (5, 21). Alle oben genannten extraintestinalen Manifestationen werden auch bei der Colitis ulcerosa beobachtet.

### **2.3.2. Colitis ulcerosa**

Die Colitis ulcerosa ist eine kontinuierliche, distal beginnende Entzündung des Dickdarms, die im Gegensatz zum Morbus Crohn nur auf die Mucosa beschränkt ist. Je nach Befallsmuster unterscheidet man zwischen Proktitis, Proktosigmoiditis, Linksseitencolitis und Pancolitis (22). Auch im terminalen Ileum können gelegentlich entzündliche Veränderungen im Sinne einer „Backwash-Ileitis“ detektiert werden (23). Bei 55 % der Patienten beschränkt sich die Erkrankung auf das Rektosigmoid, 30 % haben eine Linksseitencolitis und nur 15 % eine Pancolitis (24).

Zu Beginn der Erkrankung sieht man eine kontaktvulnerable, hyperäme Schleimhaut, mit verstrichenem Faltenrelief und Ödemen. Im Verlauf kann es zu Erosionen und Ulcera kommen, die in flächigen Schleimhautschädigung konfluieren können (17, 25).

Des Weiteren können sich entzündliche bzw. postentzündliche Pseudopolypen bilden. Bei längerem Krankheitsverlauf werden eine Muskelatrophie der Darmwand, Haustrenverlust oder Stenosen des Colonlumens beschrieben (25).

Als histopathologisches Charakteristikum ist eine Störung der Kryptenarchitektur mit Kryptenabszessen bis hin zur Kryptenatrophie zu nennen. Typisch ist auch eine Infiltration von Entzündungszellen (z.B. Lymphozyten und Mastzellen) in die Schleimhaut. Insbesondere kann eine Vermehrung von Plasmazellen in basalen Mucosaabschnitten beobachtet werden. Als weitere histologische Merkmale der Colitis ulcerosa sind Panethzellmetaplasien jenseits der rechten Flexur, ein relativer Verlust von Becherzellen und ein Muzinverlust am Randbereich von Ulcerationen zu nennen (17, 19, 25).

Das klinische Leitsymptom der Colitis ulcerosa sind blutig-schleimige Diarrhöen. Die Stuhlfrequenz kann dabei 30 Stuhlgänge pro Tag erreichen. Abdominelle Schmerzen haben einen kolikartigen Charakter (Tenesmen) und sind oft von einem Defäkationsdrang begleitet. Auch eine erhöhte Körpertemperatur im akuten Schub und das Gefühl der inkompletten Entleerung werden beschrieben (7, 17, 24, 26).

Patienten mit Colitis ulcerosa haben ein erhöhtes Risiko, an einem colo-rektalen Karzinom zu erkranken. Im Gegensatz zu früheren Studien, in denen das Risiko mit 18 % nach 30 Jahren angegeben wurde, geht man heute nur von einem leicht erhöhten Risiko aus (7).

Extraintestinale Manifestationen können auch bei der Colitis ulcerosa vorkommen. Diese sind vergleichbar mit den bereits oben für den Morbus Crohn beschriebenen Erkrankungsbildern (7, 21).

Die Erkrankung verläuft in Schüben, die wochen- oder monatelang andauern können. Ein Übergang in einen chronisch aktiven Verlauf kommt bei ca. 10-15 % der Betroffenen vor (7, 17). Auch ein fulminanter Verlauf der Erkrankung ist möglich. Dabei handelt es sich um einen schweren akuten Schub mit einer systemischen Beteiligung (z.B. Fieber oder Anämie) (27). Als schwere Komplikation ist an dieser Stelle noch das toxische Megacolon anzuführen, das zur Perforation des Darms führen kann (17).

#### **2.4. Definition und Diagnostik von Mangelernährung**

Mangelernährung ist ein häufiges Problem bei vielen Erkrankungen und hat nachgewiesenen Einfluss auf Morbidität und Mortalität (28).

Zur Definition und Einteilung der Mangelernährung wird von Pirlich et al. eine Differenzierung von drei verschiedenen Formen vorgeschlagen. Es werden ein krankheitsassoziierter Gewichtsverlust, ein Eiweißmangel und ein spezifischer Nährstoffmangel definiert (29).

Die Diagnose einer Mangelernährung unterliegt jedoch keinem klar definierten Standard. Es existieren verschiedene Methoden, die mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität zur Erfassung einer Mangelernährung herangezogen werden können (29, 30). Als anthropometrische Methoden existieren der Body-Mass-Index (BMI), der jedoch speziell bei normal- und untergewichtigen Menschen die Fettmasse nur sehr ungenau widerspiegelt, die Messung der Trizepshautfaltendicke, als Maß für das subkutane Fettgewebe und der Oberarmumfang, zur groben Abschätzung der Muskelmasse (29, 30, 31). Der wichtigste serologische Marker ist das Serumalbumin, das nicht nur einen Indikator für einen schlechten Ernährungsstatus (Verlust von Körperzellmasse) darstellt, sondern auch ein eigenständiger prognostischer Parameter bei vielen Erkrankungen ist (29). Auch klinische Scores, insbesondere das Subjective Global Assessment, haben sich in der Diagnostik der Mangelernährung etabliert (32). Ein weiterer Score zur Erfassung von Mangelernährung speziell im Krankenhaus ist das Nutritional Risk Screening (NRS) (33). Methoden sind Bilanzuntersuchungen (indirekte Kalorimetrie, Kreatiningrößenindex u.a.) sowie die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) (29, 30, 34).

## **2.5. Mangelernährung bei CED**

Mangelernährung ist eine in der Literatur oft beschriebene Folgeerscheinung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Gewichtsverlust als Zeichen der Mangelernährung wird bei bis zu 75 % der hospitalisierten Morbus Crohn-Patienten beschrieben (35). Ein Mangel an Spurenelementen und Vitaminen ist ein häufiges Phänomen bei CED-Patienten (36, 37, 38). Dies kann unter anderem eine Anämie und Osteopenie zur Folge haben. Ein Proteinmangel wird bei 20-80 % aller Morbus Crohn-Patienten beschrieben (35, 39, 40). Mangelernährung kann nicht nur als Folge einer CED betrachtet werden, sondern hat umgekehrt auch Einfluss auf die Schädigung der intestinalen Mucosabarriere (41).

Mangelernährung betrifft Patienten mit allen Krankheitsaktivitäten. Die Gründe für die Mangelernährung sind vielfältig. Verminderte Nahrungsaufnahme, bedingt durch Appetitmangel, sowie vermehrter Verlust von Nährstoffen durch Diarrhöen und ein erhöhter Nährstoffbedarf in entzündlichen Schüben können sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa eine Ursache der Mangelernährung sein. Auch Malabsorption aufgrund von

entzündlichen Veränderungen, bakterieller Fehlbesiedelung, Kurzdarmsyndrom oder einer Laktoseintoleranz muss in diesem Zusammenhang genannt werden (39). Dadurch kann es zu einem Verlust von Proteinen und Gallensäuren kommen (42). Die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen soll eine Beeinflussung des Energie- bzw. Proteinstoffwechsels und somit auch der Körperzusammensetzung von Patienten mit CED zur Folge haben (42). Iatrogene Faktoren wie die Glukokortikoidgabe, die zu katabolen Effekten führen kann, und operative Maßnahmen dürfen ebenfalls nicht vernachlässigt werden (39, 42). Auch die krankheitsbedingt verringerte körperliche Aktivität hat einen Einfluss auf die Körperzusammensetzung (42).

Gewichtsverlust, spezifischer Nährstoffmangel und eine verringerte Knochendichte als Zeichen der Mangelernährung wurden vor allem bei Morbus Crohn-Patienten bereits häufig untersucht und beschrieben. Immer mehr Studien rücken aber speziell die Körperzusammensetzung in den Mittelpunkt des Interesses (39, 42). Am ausführlichsten wurden dabei bisher die Kompartimente Körperfett und Magermasse untersucht (42).

## **2.6. Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)**

Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist seit mehr als 25 Jahren eine etablierte Methode zur Messung der Körperzusammensetzung (43). Sie hat, verglichen mit anderen Methoden, zahlreiche Vorteile. Die BIA ist unkompliziert und wenig zeitaufwendig. Sie ist nichtinvasiv, kostengünstig und für den Patienten ungefährlich. Durch ihre Mobilität ist sie zudem gut am Krankenbett einsetzbar (44, 45). Die BIA basiert auf dem Prinzip, dass die verschiedenen Gewebe des Körpers den elektrischen Strom unterschiedlich gut leiten. Über eine Messung des Gesamtkörperwiderstands gegen einen schwachen Wechselstrom können Rückschlüsse auf das Körperwasser gezogen werden. Es können weiterhin das Körperfett und die Magermasse des Körpers berechnet werden (44, 46). Über eine Differenzierung des Gesamtkörperwiderstands in Resistance (R), den Wasserwiderstand, und Reactance (Xc), den Zellwiderstand, kann die Magermasse in die Körperzellmasse und die extrazelluläre Masse unterteilt werden (44, 46, 47). Es muss dabei berücksichtigt werden, dass zur Berechnung einzelner Körperkompartimente aus Impedanzmessungen bestimmte Annahmen vorausgesetzt werden (etwa ein konstanter Hydratationsgrad der Magermasse), was zu Ungenauigkeiten der errechneten Größen führen kann (44).

## **2.7. Phasenwinkel (PW)**

Der Phasenwinkel (PW) wird mit Hilfe der Resistance R und der Reactance Xc berechnet (48). Da sonst keine idealisierten Annahmen und Voraussetzungen zur Berechnung des PW mit herangezogen werden, handelt es sich um einen direkten Messparameter der BIA. Er ist weniger anfällig für Messungenauigkeiten und daher klinisch einer der etabliertesten Messparameter (43, 46, 49).

Der PW wird als Indikator für die Membranintegrität und somit auch als ein Maß für die Gesundheit und Funktion von Körperzellen beschrieben (43). Für einige Krankheiten (z.B. Colonkarzinom und das Humane Immundefizienz-Virus (HIV)) konnte sogar ein Zusammenhang zwischen PW und der Prognose der Erkrankung nachgewiesen werden (50, 51).

## **2.8. Magermasse (LBM) und Körperzellmasse (BCM)**

Die Magermasse (LBM), Lean Body Mass, als fettfreie Körpermasse ist im Gegensatz zum Phasenwinkel ein indirekter Messparameter der BIA. Die Annahme eines konstanten Hydrationsgrads des menschlichen Körpers kann bei der Berechnung der LBM zu Messungenauigkeiten führen (46). Sie wurde in vielen Studien zur Beschreibung des Ernährungszustandes von Patienten herangezogen (42).

Die Körperzellmasse (BCM) als ein Teil der LBM beinhaltet die Gesamtheit der Sauerstoff verbrauchenden, kaliumreichen und Glucose oxidierenden Zellen (46, 52). Sie wird als Maß für die Skelettmuskelmasse herangezogen und von einigen Autoren als einer der aussagekräftigsten Parameter zur Erfassung einer Mangelernährung betrachtet (53, 54). Aber auch die BCM ist ein berechneter Parameter und somit ebenfalls anfällig für messtechnische Probleme (46, 55).

## **2.9. Ziel der Arbeit**

Obwohl Mangelernährung eine bekannte Komplikation der CED ist, hat sich eine strukturierte Erfassung im klinischen Alltag bisher nicht ausreichend etabliert. Wie oben beschrieben, existieren noch keine klar definierten Standards zur Erfassung einer Mangelernährung. Es kann aber auf eine Reihe gut validierter und einfach durchzuführender Methoden zurückgegriffen werden, um Mangelernährung zu evaluieren. Laborparameter oder auch ein schnell zu bearbeitender Fragebogen könnten eine erste Übersicht über den Ernährungszustand der

Patienten geben. Eine elegante, ebenfalls schnell durchzuführende Methode ist die BIA. Mit ihrer Hilfe können deutlich differenziertere Aussagen über die Körperzusammensetzung der Patienten getroffen werden.

In unserer Studie wurden insgesamt 82 CED-Patienten einer gastroenterologischen Abteilung mit angeschlossenem medizinischem Versorgungszentrum eines akademischen Lehrkrankenhauses sowie eine Kontrollgruppe von 76 nicht erkrankten Menschen eingeschlossen. Ziel der Arbeit war, den Ernährungszustand der Patienten mittels BIA zu erfassen und mit dem nicht erkrankten Kontrollkollektiv zu vergleichen.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden dabei getrennt und geschlechtsspezifisch betrachtet. Besonderes Interesse galt dem direkten Messparameter Phasenwinkel, der bei einigen anderen Erkrankungen bereits als Maß für den Ernährungszustand eines Menschen herangezogen wurde (43). Von einigen Autoren wurde der PW sogar als Marker für den Gesundheitszustand eines Menschen beschrieben (51, 56). Aber auch die errechneten Messparameter der BIA (z.B. LBM und BCM) wurden erfasst und mit der Kontrollgruppe verglichen. Außerdem stellte sich die Frage, ob sich ein Zusammenhang zwischen den mittels BIA erhobenen Messwerten der Körperkompartimente und anderen Messparametern, die den Ernährungszustand (z.B. Albumin und BMI) und die entzündliche Aktivität einer CED (z.B. C-Reaktives-Protein (CRP) und Leukozytenzahl) darstellen, nachweisen lässt.

Ein weiteres Ziel der Arbeit war, anhand der erhobenen Daten zu diskutieren, ob der PW oder andere mittels BIA berechnete Parameter zur Beschreibung des Ernährungs- oder sogar des Gesundheitszustands von Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa herangezogen werden können.

## **3. Methoden und Patientenkollektiv**

### **3.1. Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)**

#### **3.1.1. Messtechnik**

Für die BIA-Messungen verwendeten wir das Gerät „Nutriguard M“ der Firma Data Input GmbH, Darmstadt. Es wurde ein Wechselstrom von 0,8 Milliampere (mA) eingesetzt, um eine phasensensitive Multifrequenzmessung bei 5 Hertz (Hz), 50 Hz, und 100 Hz durchzuführen. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit der Software „Nutri Plus“ derselben Firma.

Für die Messung wurden beim liegenden Probanden je zwei Elektroden am Hand- und Fußrücken der dominanten Körperseite angelegt.

Die jeweilige Messung wurde unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Der Patient bzw. die Patientin sollte 4-5 Stunden vor der Messung nüchtern gewesen sein. Die letzte sportliche Betätigung sollte mehr als 12 Stunden, der letzte Alkoholkonsum mindestens 24 Stunden zurückliegen. Vor der Messung sollte der Proband 10 Minuten flach liegen und die Arme 30°, die Beine 45° vom Körper abgespreizt haben. Die Körpergröße wurde mit einer Messgenauigkeit von einem Zentimeter (cm), das Gewicht mit einer Genauigkeit von 0,1 Kilogramm (kg) gemessen.

#### **3.1.2. Allgemeine Grundlagen**

Die bioelektrische Impedanzanalyse ist eine nichtinvasive Methode zur Messung der Körperzusammensetzung. Durch Widerstandsmessungen gegen einen schwachen elektrischen Wechselstrom lassen sich auf Grund der unterschiedlichen elektrischen Leitfähigkeit der einzelnen Kompartimente Rückschlüsse auf deren Zusammensetzung ziehen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse geht man von unterschiedlichen Modellen aus. Das Ein-Kompartiment-Modell berücksichtigt dabei nur das Körpergewicht und lässt keine genauere Differenzierung einzelner Kompartimente zu. Beim Zwei-Kompartimente-Modell unterscheidet man zwischen Fett und fettfreier Masse (FFM). Noch genauer differenziert das Drei-Kompartimente-Modell, das die Magermasse in Körperzellmasse (BCM) und extrazelluläre Masse (ECM) unterteilt. Es ergeben sich somit mit dem Körperfett drei Kompartimente (57).

### 3.1.3. Physikalische Grundlagen

Der elektrische Widerstand ( $Z$ ) eines Zylinders aus homogen leitendem Material ist direkt proportional zu dessen Länge ( $L$ ) und indirekt proportional zu seiner Durchflussfläche ( $A$ ), ( $Z = L/A$ ). Das Zylindervolumen ( $V$ ) lässt sich anhand der Formel  $V = A \times L$  berechnen. Daraus ergibt sich für das Volumen auch die Formel  $V = L^2 / Z$ . Unter der Annahme, dass der menschliche Körper aus 5 Zylindern (Arme, Beine, Torso) besteht, die in Reihe geschaltet sind, und dass das Körperwasser über seine Elektrolyte den elektrischen Strom durch den Körper leitet, lässt sich folgender Zusammenhang herleiten: Gesamtkörperwasser (TBW) = Körperlänge<sup>2</sup> / Impedanz  $Z$  (46, 58).

### 3.1.4. Messparameter

#### **Impedanz**

Die Impedanz ist ein direkt gemessener Wert und wird definiert als Gesamtwiderstand eines biologischen Leiters, in diesem Fall des Körpers, gegen einen angelegten Wechselstrom.

Die Impedanz des menschlichen Körpers setzt sich aus zwei Parametern zusammen. Zum einen gibt es die Resistance  $R$ , den ohmschen Widerstand der intra- und extrazellulären Körperflüssigkeiten, zum anderen die Reactance  $X_c$ , den kapazitiven Widerstand, der durch die Kondensatoreigenschaften der Körperzellmembranen bedingt ist. Anhand von  $R$  und  $X_c$  kann als weiterer direkter Messparameter der Phasenwinkel berechnet werden (46, 58).

Der Widerstand des Körpers ist auch von der Frequenz des angelegten Wechselstroms abhängig. Bei niedrigen Frequenzen (1-5 Hz) kann der Strom die Zellmembran nicht durchdringen und fließt nur durch den Extrazellularraum. Da somit  $X_c$  gegen null geht, kann innerhalb dieser Frequenzen das extrazelluläre Wasser berechnet werden. Bei höheren Frequenzen nimmt der Anteil von  $X_c$  am Gesamtwiderstand zu. Dies gilt jedoch nur bis Frequenzen von 50 Hz. Bei höheren Frequenzen nimmt  $X_c$  wieder ab (44, 46).

#### **Resistance $R$**

Die Resistance  $R$  als reiner ohmscher Widerstand eines Leiters im Wechselstromfeld ist in unserer Versuchsanordnung umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser TBW. Durch den hohen Gehalt an Wasser und Ionen ist die Magermasse LBM ein weitaus besserer Leiter für den elektrischen Strom als die Körperfettmasse, die einen viel höheren Widerstand besitzt. Da der

Widerstand zu 95 % an den Extremitäten besteht, wird er durch einen veränderten Wassergehalt der Extremitäten (z.B. Ödeme) oder eine Änderung der Durchblutung stark beeinflusst. Bei einer vermehrten Extremitätendurchblutung oder bei einer Stauung mit konsekutiven Ödemen wird der Widerstand zu niedrig gemessen. Die Berechnung des Gesamtkörperwassers fällt dann zu hoch aus, der Wert für das Körperfett wäre zu niedrig (46).

Die Normwerte für R sind (46):

Frauen: 480 -580 Ohm

Männer: 380 – 480 Ohm

### **Reactance Xc**

Da die Körperzellen aufgrund der Protein-Lipidstruktur ihrer Zellmembranen im Wechselstromfeld als Kondensator wirken, ist die Xc direkt proportional zur Körperzellmasse. Als Normwert werden 10-12 % des Resistance-Wertes angegeben (46).

### **Phasenwinkel PW**

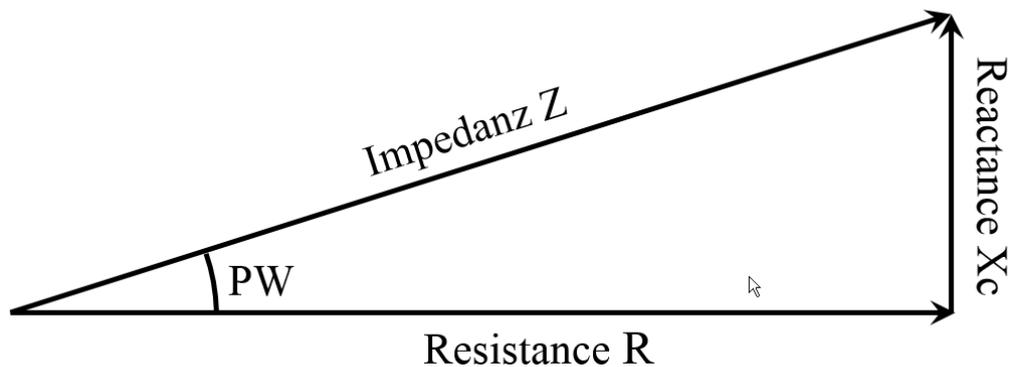
Moderne BIA-Geräte, wie auch das für die hier beschriebenen Messungen verwendete Gerät, verfügen über eine phasensensitive Elektronik. Dadurch ist eine Aufspaltung der Impedanz Z in Xc und R und somit eine Erfassung des Phasenwinkels erst möglich. In unserem Versuchsaufbau hat jede stoffwechselaktive Körperzelle durch das Membranpotential ihrer Zellmembran die Eigenschaft eines Kugelkondensators. In einem Wechselstromfeld entsteht durch die Speicherung elektrischer Ladung ein dem Spannungsmaximum vorausgehendes Strommaximum und somit eine Phasenverschiebung. Diese Phasenverschiebung kann geometrisch als Phasenwinkel dargestellt werden (siehe Abb. 1) (46, 49).

Der Phasenwinkel kann direkt anhand der Messgrößen Xc und R nach folgender Formel berechnet werden:  $(Xc/R) \times 180^\circ/\pi$  (59).

Gesunde Zellen mit einem hohen Membranpotential haben einen höheren Phasenwinkel als geschädigte Zellen mit einem verminderten Membranpotential. Auch die Größe der Zellen und deren intrazelluläre Zusammensetzung haben Einfluss auf den Phasenwinkel (48, 49, 60). Aber auch der Hydrationszustand des Körpergewebes, der direkt proportional zu R ist, geht nach obiger Formel in die Berechnung des Phasenwinkels ein (59). Der Phasenwinkel als direkter Messwert ist im Vergleich zu den errechneten Größen weniger anfällig für messtechnische Probleme (49).

Aufgrund der oben beschriebenen Zusammenhänge ist der Phasenwinkel direkt proportional zur Gesamtoberfläche und zur Gesamtkapazität der als Kondensator wirksamen Körperzellen. Er ist

somit auch direkt proportional zur Körperzellmasse (BCM). Der Phasenwinkel kann also als Maß für die Membrintegrität der Körperzellen herangezogen werden (43, 46). Aufgrund dieser Zusammenhänge kann ein erniedrigter Phasenwinkel als Anhalt für einen gefährdeten Ernährungszustand sowie für eine Verschlechterung des generellen Gesundheitszustands gesehen werden (46, 60, 61).



**Abb. 1.** Komponenten der Impedanz (28)

### 3.1.5. Errechnete Größen

#### **Gesamtkörperwasser (TBW)**

Das Ganzkörperwasser (TBW) setzt sich aus einem extrazellulären Anteil, der ca. 55 % der Gesamtmenge umfasst, und einem intrazellulären Anteil, der sich auf ca. 45 % beläuft, zusammen (62). Die Menge des TBW innerhalb des Körpers ist hauptsächlich von der Körperzellmasse BCM und somit von der Muskelmasse abhängig (46).

Wie oben beschrieben, ist der direkte Messparameter der Reactance direkt proportional zum TBW (46). Außerdem ist das TBW direkt proportional zur Länge des Leiters, in unserem Fall der Körpergröße. Der sogenannte Impedanzindex  $\text{Körpergröße}^2/\text{Reactance}$  korreliert somit sehr gut mit dem TBW (44, 63). Auch bei der von uns verwendeten Auswertungssoftware wurde zur Berechnung dieser Zusammenhang verwendet (46, 64).

Die Messung kann durch Schwankungen der Elektrolytkonzentration beeinflusst werden (58). Bei akuten Veränderungen des Flüssigkeitshaushaltes, z.B. bei Dialysepatienten, eignet sich die BIA nicht zur Messung des TBW (58). In einer Metaanalyse konnte jedoch gezeigt werden, dass die Multifrequenzmessung, welche auch bei unseren Messungen verwendet wurde, im Gegensatz zur Einzelfrequenzmessung bei gesunden Patienten eine geeignete Messmethode zur Bestimmung des TBW ist (58, 63).

Als Normwerte für TBW gelten (28):

Frauen: 50 - 60 %

Männer: 55 - 65 %

Sehr muskulöse Menschen: 70 - 80 %

Adipöse Menschen: 45 - 50 %

### **Fettmasse (FM)**

Fett ist ein Isolator für Wechselstrom. Somit verhalten sich Fettzellen im elektrischen Feld anders als die übrigen Körperzellen. Sie haben eine zu vernachlässigende Reactance, jedoch, wie schon oben beschrieben, eine im Vergleich zu anderen Zellen deutlich erhöhte Resistance (46). Die Fettmasse (FM) wird durch die DATA-Input-Auswertungssoftware nach folgender Formel berechnet (46):

$$FM = \text{Körpergewicht} - LBM$$

### **Magermasse (LBM)**

Die Magermasse (LBM) stellt die fettfreie Masse des Körpers da (46, 58). Genaugenommen enthält sie auch noch den kleinen Anteil des Fettgewebes, der nicht aus Fetten besteht (65). Da dieser Anteil zu vernachlässigen ist, werden der Begriff LBM und der Begriff fettfreie Masse (FFM), welcher keinerlei Anteile des Fettgewebes mehr enthält, oft synonym verwendet.

Im Wesentlichen setzt sich die LBM aus Muskeln, Organen, dem Skelettsystem und dem Zentralnervensystem zusammen (46).

Die Berechnung der LBM mit der DATA-Input Auswertungssoftware legt einen konstanten Hydrierungsgrad der LBM von 73 % nach Pache und Rathburn (1945) zugrunde. Daraus ergibt sich folgende Formel:

$$LBM = TBW / 0,73$$

Bei dieser Berechnung geht man von gesunden Probanden mit einem konstanten Hydrationsgrad der LBM aus. Bei bestimmten Erkrankungen, z.B. Anasarka oder Exsikkose, kann der Hydrationsgrad aber auch erheblich schwanken und somit verfälschte Ergebnisse zur Folge haben. Dieser Umstand führt dann natürlich auch zu falschen Werten der Folgeparameter Körperzellmasse und extrazelluläre Masse.

In diesen Fällen sollten eher die direkten Messparameter wie Resistance, Reactance und der Phasenwinkel betrachtet werden (46).

Die LBM kann in die beiden Kompartimente der extrazellulären Masse (ECM) und der Körperzellmasse (BCM) aufgeteilt werden (46).

### **Körperzellmasse (Bodycell mass, BCM)**

Die Körperzellmasse entspricht der Summe aller am Stoffwechsel beteiligten Zellen, vor allem der Muskulatur und der inneren Organe (46). Der größte Teil der BCM besteht aus der zellreichen Muskulatur. Die BCM hängt somit von genetischen Faktoren, Lebensalter und Trainingszustand des jeweiligen Individuums ab (46). 70 % der BCM setzen sich aus Proteinen zusammen und bilden die totale Proteinkapazität des Körpers gut ab (34).

Die BCM kann, da alle Stoffwechsellleistungen des Organismus innerhalb der Zellen ablaufen, als eine zentrale Größe zur Beurteilung des Ernährungszustands angesehen werden. Als Regelgröße des Energiebedarfs bestimmt die BCM den Kalorienverbrauch des Körpers (46).

Bei einem gesunden Erwachsenen bestehen mehr als 50 % der LBM aus der BCM. Im höheren Lebensalter verringert sich der BCM-Anteil oftmals auf 45-40 %. Idealerweise sollte der BCM-Anteil bei Männern im Alter von 18-75 Jahren bei ca. 53-59 % liegen, bei Frauen des gleichen Alters bei ca. 50-56 % (46).

Die BCM wird durch die DATA-Input-Auswertungssoftware nach folgender Formel berechnet (46):

$$\text{BCM} = \text{LBM} \times \text{Phasenwinkel} \times \text{Konstante}$$

Durch einen temporären intrazellulären Wasserverlust kann ein echter Substanzverlust der Körperzellmasse vorgetäuscht werden. Ein Substanzverlust der BCM liegt jedoch nur vor, wenn gleichzeitig auch die direkten Messparameter Phasenwinkel und Reactance sinken (46).

### **Extrazelluläre Masse (Extra cellular mass, ECM)**

Die extrazelluläre Masse als Teil der Magermasse setzt sich aus einem festen und einem flüssigen Anteil zusammen. Der feste Anteil beinhaltet die bindegewebigen Strukturen des Körpers, z. B. Kollagen und Elastin. Der flüssige Anteil besteht aus Plasma, interstitiellem und transzellulärem Wasser (Flüssigkeiten der Körperhöhlen).

Das transzelluläre Wasser kann durch die BIA-Messung nicht erfasst werden. Da 95 % des gemessenen Widerstandes an den Extremitäten entstehen, wird der Widerstand des Torsos, der einen Großteil des transzellulären Wassers beinhaltet (z. B. den Inhalt des Darmvolumens und den Liquor spinalis), nicht ausreichend berücksichtigt (46).

Die ECM wird durch die DATA-Input-Auswertungssoftware nach folgender Formel berechnet (46):

$$\text{ECM} = \text{LBM} - \text{BCM}$$

### 3.1.6. Normalwerte der BIA-Parameter

Zur Festlegung der Normalwerte für alle direkten Messparameter und die daraus errechneten Größen der BIA-Messung unseres Testsystems wurde ein Normalkollektiv von 31.633 normalgewichtigen Probanden ausgewertet. Außerdem wurde ein Kollektiv von 187.274 Personen mit Über- oder Untergewicht berücksichtigt. Der Gesundheits- und Trainingszustand war kein Auswahlkriterium. Es wurden, abhängig von BMI, Geschlecht und Alter, insgesamt 22 Normalwertkollektive für die oben beschriebenen Parameter gebildet. Für jedes dieser Kollektive wurden eigene Normalwerte festgelegt (46).

### 3.2. Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index errechnet sich aus Körpergröße und Gewicht. Es gilt folgende Formel:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / \text{Körpergröße}^2 [\text{m}^2]$$

Der BMI relativiert die durch die Größe bedingten Gewichtsunterschiede und wird oft als ein indirektes Maß für die Fettmasse betrachtet (29). Dabei muss allerdings beachtet werden, dass Menschen mit gleichem BMI durchaus eine unterschiedliche Fettmasse haben können (29). Insbesondere bei jungen Menschen ist die Beziehung zwischen BMI und der prozentualen Fettmasse weniger konstant (31).

Außerdem kann, wie oben beschrieben, bei gleichbleibendem BMI durch Verschiebung des ECM/BCM Indexes bereits ein frühes Stadium der Mangelernährung vorliegen (46).

Der BMI wird dennoch oftmals als Kenngröße zur Beurteilung der Adipositas herangezogen (66):

**Tabelle 1.** Unspezifische Klassifizierung des Gewichts nach BMI (WHO)

<b>Gewichtsklasse</b>	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht	≥ 25,0
Präadipositas	25 - 29,9
Adipositas Grad I	30 - 34,9
Adipositas Grad II	35 - 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

### **3.3. Laborparameter**

#### **C-Reaktives-Protein (CRP)**

Das C-Reaktive-Protein (CRP) ist ein Plasmaprotein, das in den Hepatozyten produziert wird. Bei Entzündungen, Infektionen oder Traumata kann es im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion erhöht im Serum gemessen werden. Es ist auch als Entzündungs- bzw. Aktivitätsmarker für Morbus Crohn etabliert. Bei Colitis ulcerosa werden im Vergleich zum Morbus Crohn moderatere CRP-Anstiege beobachtet, was durch den fehlenden transmuralen Befall erklärt werden könnte (67).

Der Normbereich für CRP in unserem Testsystem ist <5,0 Milligramm/Liter (mg/l).

#### **Leukozyten**

Die Leukozyten können je nach Gestalt, Funktion und Syntheseort in Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten unterteilt werden (68). Im Blutbild des Gesunden überwiegen die neutrophilen Granulozyten (69). Eine Leukozytose wird bei akuten infektiösen Erkrankungen, physiologischem Stress, Dysregulationen des Knochenmarks und Schockzustand beobachtet. Aber auch bei chronischen Entzündungen wie z.B. chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kann es zu einer reaktiven Leukozytose kommen (69).

Der Normbereich für die Leukozytenzahl in unserem Testsystem ist 4,2-9,1 /Nanoliter (nl) für Männer und 4,0 bis 10,1/Nanoliter (nl) für Frauen.

#### **Hämoglobin (Hb)**

Hämoglobin (Hb) als roter Blutfarbstoff ist neben dem Sauerstoff- auch am Kohlendioxidtransport und der Pufferung im Blut beteiligt. Das Hämoglobin liegt als Tetramer aus je zwei  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketten, die jeweils in ihrem Inneren eine Hämgruppe trägt, deren zentralen Teil ein zweiwertiges Eisenatom bildet (68). Das Hämoglobin ist das mengenmäßig bedeutendste Protein der Erythrozyten und ist somit bei einer Anämie neben den Erythrozyten ebenfalls vermindert (68).

Der Normbereich unseres Labors für Hämoglobin ist 13,5-17,5 Gramm/Deziliter (g/dl) für Männer und 12,0-16,0 g/dl für Frauen.

#### **Eisen**

Eisen ist ein essenzielles Spurenelement und wird im oberen Dünndarm resorbiert (69). Es besitzt eine zentrale Funktion im Hämstoffwechsel (68). Ursache eines Eisenmangels kann eine

verminderte Zufuhr sein. Aber auch Blutungen oder eine gestörte Resorption bei Malabsorption (z. B. bei CED) können einen Eisenmangel zur Folge haben (70, 17).

Der Normbereich unseres Labors für Eisen ist 59-158 Mikrogramm/ Deziliter ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) für Männer und 37-145  $\mu\text{g}/\text{dl}$  für Frauen.

### **Ferritin**

Eisen kann in Form von Ferritin im Gewebe (v.a. Leber, Knochenmark und Milz) gespeichert werden. Bei einem Eisenmangel ist die im Plasma messbare Ferritinkonzentration erniedrigt. Es ist allerdings zu beachten, dass bei Leberzellschädigungen, chronischen und akuten Entzündungen sowie bei Karzinomen die Plasmaferritinkonzentration erhöht ist und ein Eisenmangel somit verschleiert werden kann (68).

Der Normbereich unseres Labors für Ferritin ist 30-400  $\mu\text{g}/\text{l}$  für Männer und 15-150  $\mu\text{g}/\text{l}$  für Frauen.

### **Vitamin B12**

Das über die Nahrung aufgenommene Vitamin B 12 wird an den in den Belegzellen des Magens gebildeten Intrinsic-Faktor gebunden und im terminalen Ileum resorbiert. Vitamin B 12 spielt eine wichtige Rolle bei der Nukleinsäuresynthese. Bei Mangelercheinungen kann es u.a. zu einer perniziösen Anämie kommen (70). Dieser Mangel kann u. a. durch einen Befall des terminalen Ileums bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und einer damit einhergehenden verminderten Resorption bedingt sein (17).

Der Normbereich unseres Labors für Vitamin B12 ist 191-663 Picogramm/Milliliter ( $\text{pg}/\text{ml}$ ).

### **Folsäure**

Folsäure wird hauptsächlich im proximalen Dünndarm resorbiert (71). Es ist ebenfalls an der Nukleinsäuresynthese beteiligt und kann bei Mangel zu einer megaloblastären Anämie führen (70).

Der Normbereich unseres Labors für Folsäure ist 4,6-18,7 Nanogramm/Milliliter ( $\text{ng}/\text{ml}$ ).

### **Gesamteiweiß**

Das Gesamteiweiß kann als Maß für den viszerale Proteinstatus herangezogen werden (29, 34, 72). Allerdings besteht im Gegensatz zum Albumin eine größere Unschärfe durch Summation der ernährungs- und infektionsabhängigen Proteine (34).

Der Normbereich unseres Labors für Gesamteiweiß ist 6,4-8,3  $\text{g}/\text{dl}$ .

## **Albumin**

Das Plasmaprotein Albumin macht mit 55-70 % den größten Anteil der gesamten Plasmaproteinfraktion aus (68).

Albumin kann bei der Erfassung einer Mangelernährung sowohl als Parameter für den Ernährungsstatus als auch für die die Aktivität der Mangelernährung bedingenden Grunderkrankung herangezogen werden (29).

Auch bei der CED tritt oft eine Hypoalbuminämie auf. Diese ist häufig keine Folge einer zu geringen Zufuhr, sondern resultiert hauptsächlich aus einem intestinalen Proteinverlust und einem gesteigertem Katabolismus (73).

Der Normbereich unseres Labors für Albumin ist 3500-5200 mg/dl.

### **3.4. Klinische Aktivitätsscores**

Für Morbus Crohn-Patienten wurde der Harvey-Bradshaw Index (HBI) bestimmt (siehe Tabelle 2.). Beim HBI wurden fünf Parameter berücksichtigt und die jeweiligen Ergebnisse addiert. Die Krankheitsaktivität kann anhand Tabelle 3. eingeordnet werden (74, 75). Zur Erfassung der Krankheitsaktivität wurde für Patienten mit Colitis ulcerosa der Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) verwendet (siehe Tabelle 4.). In den SCCAI gingen sechs Parameter mit ein und die Ergebnisse wurden ebenfalls addiert. Bei weniger als 5 Punkten befindet sich der Patient in Remission. Ab 5 Punkten handelt es sich um eine aktive Colitis ulcerosa (76).

**Tabelle 2.** Harvey-Bradshaw Index (Aktivitätsscore für Morbus Crohn)

<b>Parameter</b>	<b>Score</b>
Allgemeines Wohlbefinden	gut = 0 Punkte beeinträchtigt = 1 Punkt schlecht = 2 Punkte sehr schlecht = 3 Punkte unerträglich = 4 Punkte
Bauchschmerzen	keine = 0 Punkte leicht = 1 Punkt mittel = 2 Punkte stark = 3 Punkte
Extraintestinale Symptome	1 Punkt pro Symptom
Anzahl ungeformter Stuhlgänge/d	1 Punkt pro Stuhlgang
Abdominelle Resistenz	nein = 0 Punkte fraglich = 1 Punkt sicher = 2 Punkte sicher und schmerzhaft = 3 Punkte

**Tabelle 3.** Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn anhand des HBI

<b>Krankheitsaktivität</b>	<b>Score</b>
Remission	< 5 Punkte
Leichte Erkrankung	5-7 Punkte
Mittelgradige Erkrankung	8-16 Punkte
Schwere Erkrankung	> 16 Punkte

**Tabelle 4.** Simple Clinical Colitis Activity Index (Aktivitätsscore für Colitis ulcerosa)

<b>Parameter</b>	<b>Score</b>
Stuhlfrequenz am Tag	0-3 = 0 Punkte 4-6 = 1 Punkt 7-9 = 2 Punkte >9 = 3 Punkte
Stuhlfrequenz in der Nacht	0 = 0 Punkte 1-3 = 1 Punkt 4-6 = 2 Punkte
Stuhldrang	keiner = 0 Punkte eilig = 1 Punkt sofort = 2 Punkte Inkontinenz = 3 Punkte
Blut im Stuhl	kein Blut = 0 Punkte eine Spur = 1 Punkt gelegentlich viel = 2 Punkte gewöhnlich viel = 3 Punkte
Generelles Wohlbefinden	sehr gut = 0 Punkte beeinträchtigt = 1 Punkt schlecht = 2 Punkte sehr schlecht = 3 Punkte unerträglich = 4 Punkte
Extraintestinale Symptome	1 Punkt pro Symptom

### 3.5. Statistik

Die deskriptive statistische Darstellung erfolgte in Prozent für diskrete Variablen und als Mittelwert bzw. Median und Standardabweichung bei kontinuierlichen Variablen.

Der lineare bzw. monotone Zusammenhang zwischen Variablen wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson bzw. mit der Spearman's Korrelations Analyse untersucht. Zum statistischen Vergleich der gematchten Kohorten kam der Wilcoxon-Test zur Anwendung. Unterschiede zwischen unabhängigen Stichproben wurden mit dem Mann-

Whitney-U-Test untersucht. Das Signifikanzniveau wurde willkürlich auf 5% gelegt ( $p < 0,05$ ). Die Untersuchungen erfolgten jeweils mit zweiseitiger Fragestellung. Als Programme wurden WinSTAT ® für Microsoft ® Excel Version 2012.1 Copyright © 2012 Robert K. Fitch und Microsoft ® Excel 2013 verwendet.

### **3.6. Patientenkollektiv und Kontrollkollektiv**

Von Dezember 2011 bis April 2013 wurden Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung einer gastroenterologischen Abteilung mit angeschlossenen medizinischem Versorgungszentrum eines akademischen Lehrkrankenhauses der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt (Agaplesion Markus Krankenhaus Frankfurt, Medizinische Klinik I) in die Studie eingeschlossen.

Es wurden insgesamt 82 Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (24 Frauen und 22 Männer mit Morbus Crohn sowie 19 Frauen und 17 Männer mit Colitis ulcerosa) in das Studienkollektiv aufgenommen (siehe Tabelle 5.).

Als Kontrollgruppe wurden 76 nicht erkrankte Menschen (34 Männer und 42 Frauen) rekrutiert.

Es handelte sich dabei um gesunde Mitarbeiter des Krankenhauses sowie deren Angehörige.

Aus diesem Gesamtkollektiv wurden 73 gematchte Paare aus einem Patienten (19 Frauen und 19 Männer mit Morbus Crohn sowie 19 Frauen und 16 Männer mit Colitis ulcerosa) sowie einer Kontrollperson gebildet. Als weitere Matchingkriterien dienten Geschlecht, BMI ( $\pm 2 \text{ kg/m}^2$ ) und Alter ( $\pm 5$  Jahre). Die Mittelwerte des Alters waren bei Colitis ulcerosa-Patienten und weiblichen MC-Patienten mit denen der Kontrollen gleich. Bei männlichen Morbus Crohn-Patienten ergab sich ein Unterschied von zwei Jahren. Die Mittelwerte des BMI hatten zwischen Kontroll- und Patientengruppen eine maximale Differenz von  $0,7 \text{ kg/m}^2$ . Die nachfolgende Tabelle 6. zeigt die gematchte Kohorte mit den jeweiligen Kontrollen. Es werden die Mittelwerte für Alter, Größe, Gewicht, SCCI, HBI und BMI mit den jeweiligen Standardabweichungen dargestellt.

**Tabelle 5.** Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des Gesamtkollektivs

	<b>MC (n=46)</b>	<b>CU (n=36)</b>	<b>Kontrolle (n=76)</b>
<b>Frauen</b>	(n=24)	(n=19)	(n=42)
Alter (Jahre)	39 ± 15,3	35 ± 13,7	37 ± 11,9
Größe (cm)	166 ± 6,6	166 ± 5,2	168 ± 6,6
Gewicht (kg)	62,1 ± 11,0	62,0 ± 10,9	63,7 ± 10,3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,4 ± 3,1	22,6 ± 4,0	22,6 ± 3,2
HBI	5 ± 5,7		
SCCI		3 ± 4,0	
<b>Männer</b>	(n=22)	(n=17)	(n=34)
Alter (Jahre)	35 ± 12,4	39 ± 14,2	38 ± 10,4
Größe (cm)	179 ± 7,5	178 ± 9,0	180 ± 8,0
Gewicht (kg)	71,5 ± 11,2	75,7 ± 11,4	77,8 ± 10,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,4 ± 2,8	24,0 ± 3,1	23,9 ± 2,6
HBI	4 ± 3,4		
SCCI		4 ± 4,5	

**Tabelle 6.** Mittelwerte und Standardabweichungen der gematchten Patientenkohorten und der Kontrollgruppe Morbus Crohn (KMC) und der Kontrollgruppe Colitis ulcerosa (KCU)

	<b>MC (n=38)</b>	<b>CU (n=35)</b>	<b>KMC</b>	<b>KCU</b>
<b>Frauen</b>	(n=19)	(n=19)	(n=19)	(n=19)
Alter (Jahre)	35 ± 11,4	35 ± 13,7	35 ± 10,7	35 ± 13,2
Größe (cm)	167 ± 6,4	166 ± 5,2	167 ± 6,8	166 ± 6,0
Gewicht (kg)	61,9 ± 9,9	62,0 ± 10,9	61,8 ± 5,0	62,1 ± 10,4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,2 ± 2,6	22,6 ± 4,0	22,1 ± 3,0	22,4 ± 3,4
HBI	5 ± 6,1			
SCCAI		3 ± 4,0		
<b>Männer</b>	(n=19)	(n=16)	(n=19)	(n=16)
Alter (Jahre)	35 ± 10,2	37 ± 10,6	37 ± 10,2	37 ± 10,6
Größe (cm)	178 ± 7,6	178 ± 9,1	180 ± 7,3	181 ± 7,9
Gewicht (kg)	73,1 ± 11,1	76,3 ± 11,6	76,5 ± 10,0	79,8 ± 10,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,9 ± 2,4	23,9 ± 3,2	23,5 ± 2,6	24,2 ± 3,0
HBI	3 ± 2,9			
SCCAI		4 ± 4,6		

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Laborwerte

Es wurden für alle Patienten die Werte für Hämoglobin, Leukozyten, CRP, Gesamteiweiß, Albumin, Vitamin B 12, Folsäure, Ferritin und Eisen erfasst. Hierbei wurden die Routineverfahren des krankenhauseigenen Labors (validiert und zertifiziert) genutzt.

In Tabelle 7. ist erkennbar, wie viele Patienten des gematchten Patientenkollektivs sich außerhalb des Normbereichs der jeweiligen Laborparameter befinden.

Tabellen 8. und 9. zeigen die Mittelwerte und Standardabweichungen des Gesamtkollektivs und des gematchten Patientenkollektivs.

**Tabelle 7.** Darstellung der Patienten der gematchten Patientenkohorte, die unter den Normwerten der jeweiligen Laborwerte liegen

	<b>Morbus Crohn (n=38)</b>	<b>Colitis ulcerosa (n=35)</b>
<b>Frauen</b>	(n=19)	(n=19)
Albumin (>3500 mg/dl)	5 (26,3%)	3 (15,8%)
Gesamteiweiß (> 6,4 g/dl)	2 (10,5%)	2 (10,5%)
Ferritin (>15 µg/l)	3 (15,8%)	5 (26,3%)
Eisen (>37 µg/dl)	2 (10,5%)	5 (26,3%)
Folsäure (>4,6 ng/ml)	3 (15,8%)	1 (5,3%)
Vitamin B12 (>191 pg/ml)	3 (15,8%)	1 (5,3%)
Hb (> 12 g/dl)	4 (21,1%)	10 (52,6%)
Leukozyten (>10,1/nl)	5 (26,3%)	1 (5,3%)
CRP (>5 mg/l)	8 (42,1%)	7 (36,8%)
<b>Männer</b>	(n=19)	(n=16)
Albumin (>3500 mg/dl)	6 (31,6%)	4 (25,0%)
Gesamteiweiß (>6,4 g/dl)	4 (21,1%)	3 (18,8%)
Ferritin (>30 µg/l)	4 (21,1%)	4 (25,0%)
Eisen (>59 µg/dl)	12 (63,2%)	7 (43,8%)
Folsäure (>4,6 ng/ml)	3 (15,8%)	1 (6,3%)
Vitamin B12 (>191 pg/ml)	3 (15,8%)	0 (0%)
Hb (>13,5 g/dl)	7 (36,8%)	8 (50,0%)
Leukozyten (>9,1/nl)	6 (31,6%)	6 (37,5%)
CRP (>5 mg/l)	12 (63,2%)	5 (31,3%)

**Tabelle 8.** Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der in der Blutuntersuchung erhobenen Messwerte des Gesamtkollektivs

	<b>Morbus Crohn (n=46)</b>	<b>Colitis ulcerosa (n=36)</b>
<b>Frauen</b>	(n=24)	(n=19)
Albumin (mg/dl)	3885 ± 467	4013 ± 539
Gesamteiweiß (g/dl)	6,9 ± 0,6	6,9 ± 0,5
Ferritin (µg/l)	66 ± 85	54 ± 60
Eisen (µg/d)	71 ± 37	83 ± 52
Folsäure (ng/ml)	7,5 ± 3,5	10,0 ± 4,2
Vitamin B12 (pg/ml)	464 ± 435	472 ± 395
Hb (g/dl)	12,8 ± 1,5	12,3 ± 1,4
Leukozyten (/nl)	8,1 ± 3,3	6,5 ± 2,4
CRP (mg/l)	13,4 ± 22,0	21,0 ± 59,5
<b>Männer</b>	(n=22)	(n=17)
Albumin (mg/dl)	3983 ± 551	4016 ± 897
Gesamteiweiß (g/dl)	6,8 ± 0,6	6,8 ± 0,8
Ferritin (µg/l)	120 ± 99	118 ± 137
Eisen (µg/d)	56 ± 32	74 ± 49
Folsäure (ng/ml)	9,2 ± 4,9	9,7 ± 5,5
Vitamin B12 (pg/ml)	341 ± 164	522 ± 292
Hb (g/dl)	13,5 ± 2,2	13,5 ± 2,3
Leukozyten (/nl)	8,6 ± 3,5	8,2 ± 3,8
CRP (mg/l)	20,5 ± 34,1	41 ± 90

**Tabelle 9.** Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der in der Blutuntersuchung erhobenen Messwerte der gematchten Patientenkohorte

	<b>Morbus Crohn (n=38)</b>	<b>Colitis ulcerosa (n=35)</b>
<b>Frauen</b>	(n=19)	(n=19)
Albumin (mg/dl)	3864 ± 459	4013 ± 539
Gesamteiweiß (g/dl)	6,9 ± 0,6	6,9 ± 0,5
Ferritin (µg/l)	60 ± 92	54 ± 60
Eisen (µg/d)	64 ± 32	83 ± 52
Folsäure (ng/ml)	7,2 ± 3,5	10,0 ± 4,2
Vitamin B12 (pg/ml)	435 ± 417	472 ± 395
Hb (g/dl)	12,9 ± 1,4	12,3 ± 1,4
Leukozyten (/nl)	8,2 ± 3,5	6,5 ± 2,4
CRP (mg/l)	12,4 ± 18,9	21,0 ± 59,5
<b>Männer</b>	(n=19)	(n=16)
Albumin (mg/dl)	3939 ± 557	4003 ± 924
Gesamteiweiß (g/dl)	6,7 ± 0,6	6,8 ± 0,9
Ferritin (µg/l)	113 ± 102	98 ± 110
Eisen (µg/d)	54 ± 31	68 ± 44
Folsäure (ng/ml)	8,8 ± 4,6	9,1 ± 5,0
Vitamin B12 (pg/ml)	349 ± 167	539 ± 293
Hb (g/dl)	13,5 ± 2,3	13,4 ± 2,4
Leukozyten (/nl)	8,3 ± 3,2	8,4 ± 3,8
CRP (mg/l)	22,6 ± 36,3	44 ± 92

## 4.2. Vergleichende Untersuchungen der Körperzusammensetzung

Bei den vergleichenden Untersuchungen der Körperzusammensetzungen wurde das oben beschriebene gematchte Patientenkollektiv mit insgesamt 73 Patienten und den dazugehörigen Kontrollen verwendet.

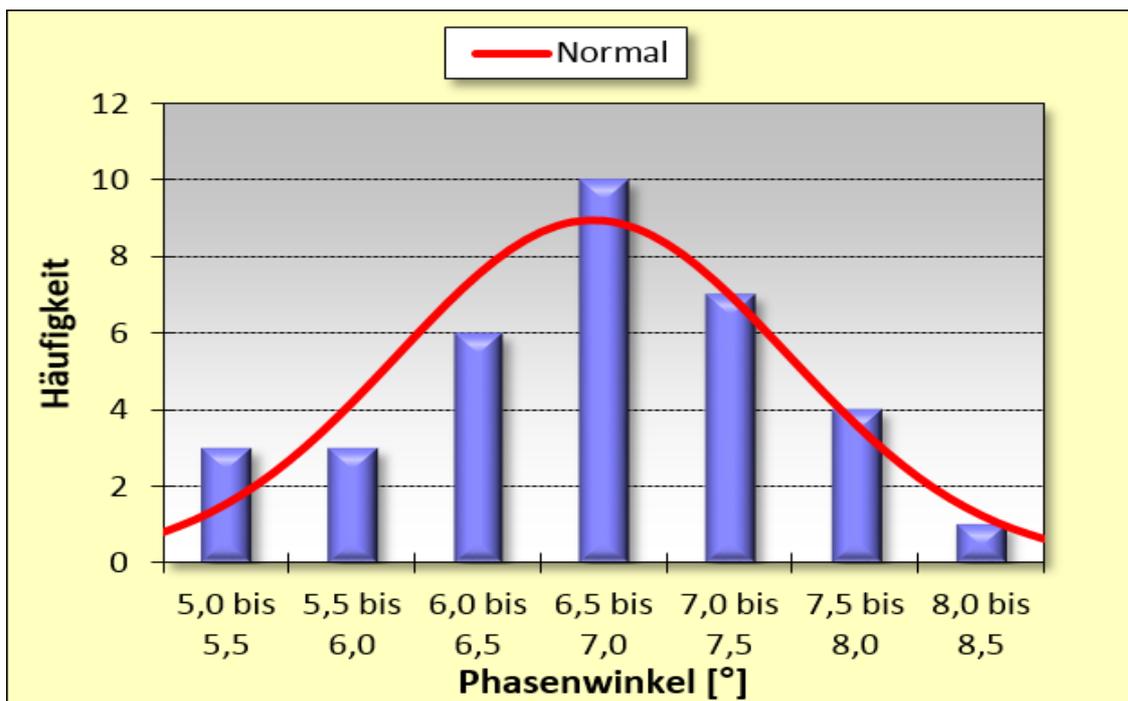
### 4.2.1. Der Phasenwinkel

Die Verteilung der Werte des Phasenwinkels kommt für die einzelnen Kohorten einer Normalverteilung sehr nahe. Dies kann exemplarisch an der Kontrollkohorte gesunder Probanden, die mit Männern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CEDM) verglichen wurden, gezeigt werden (siehe Abb. 2.).

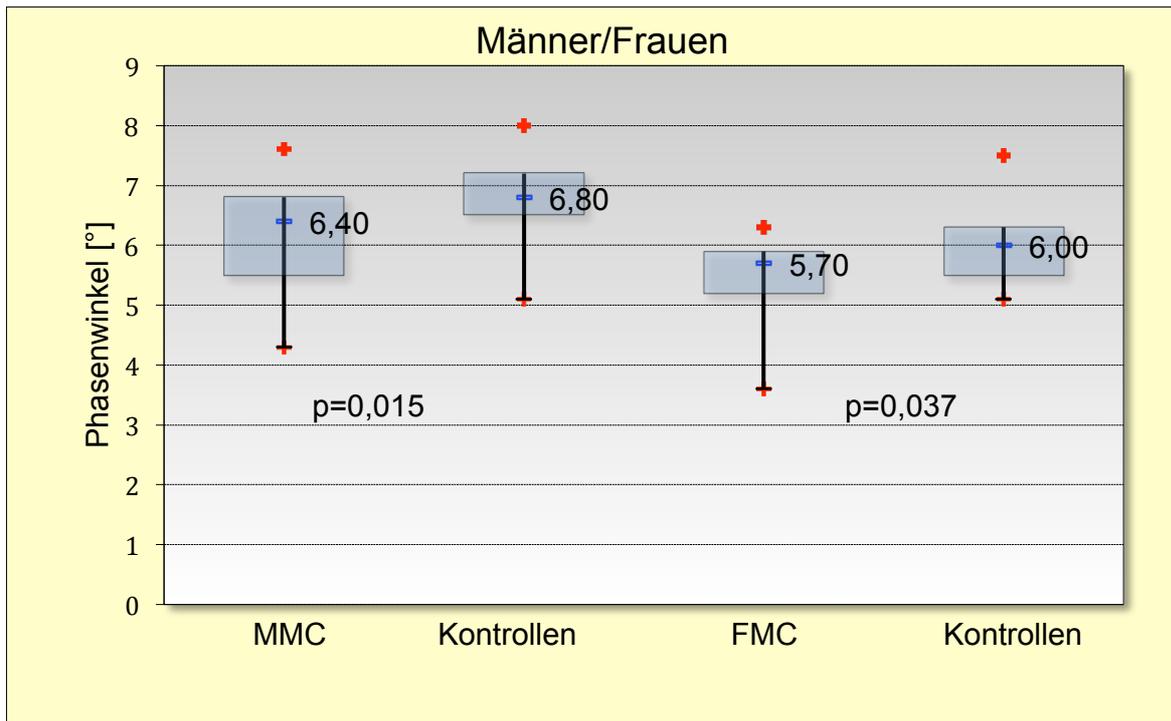
Der mittlere Phasenwinkel von Frauen mit Morbus Crohn (FMC) war  $5,51^\circ$  und somit signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe ( $5,98^\circ$ , P-Wert ( $p$ ) =  $0,037$ ) (siehe Abb. 3.). Auch bei Männern mit Morbus Crohn (MMC) zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant niedrigerer Phasenwinkel ( $6,25^\circ$  versus  $6,83^\circ$ ,  $p = 0,015$ ) (siehe Abb. 3.).

Interessanterweise konnte weder bei Männern mit Colitis ulcerosa (MCU) noch bei Frauen mit Colitis ulcerosa (FCU) ein signifikanter Unterschied des mittleren Phasenwinkels im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe gemessen werden (Abb. 4.).

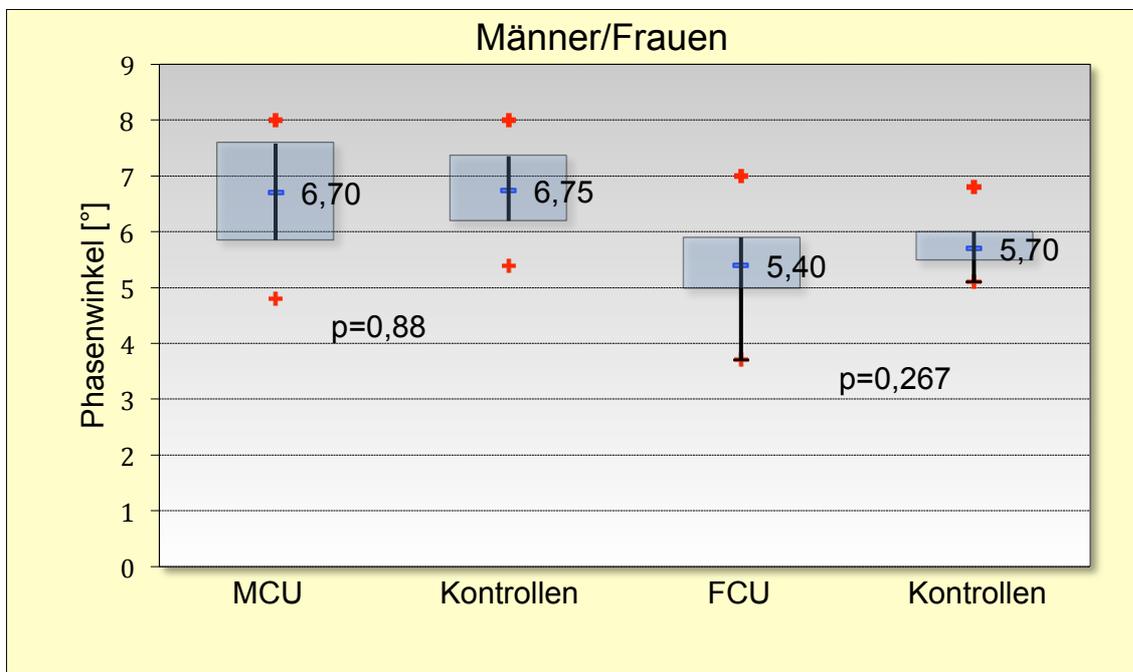
Im Gesamtkollektiv aller männlichen CED-Patienten (CEDM) sah man keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe ( $6,42^\circ$  versus  $6,82^\circ$ ,  $p = 0,080$ ) (siehe Abb. 5.). Bei der Gruppe aller weiblichen Patienten mit einer CED (CEDF) konnte ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden ( $5,51^\circ$  versus  $5,88^\circ$ ,  $p = 0,011$ ) (siehe Abb. 5.).



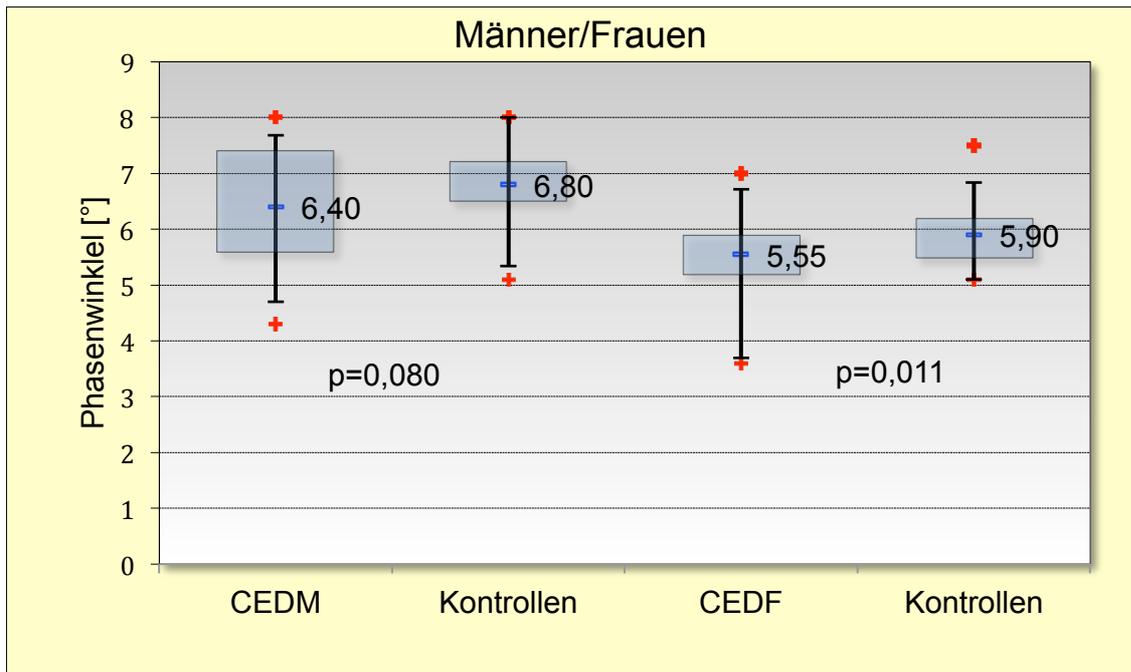
**Abb. 2.** Verteilung der Werte des Phasenwinkels der gesunden Kontrollkohorte für männliche Patienten mit CED im Vergleich zur Normalverteilung



**Abb. 3.** Der mittlere Phasenwinkel männlicher und weiblicher Morbus Crohn-Patienten ist im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant unterschiedlich



**Abb. 4.** Der mittlere Phasenwinkel männlicher und weiblicher Colitis ulcerosa-Patienten zeigt im Vergleich zum Kontrollkollektiv keinen signifikanten Unterschied



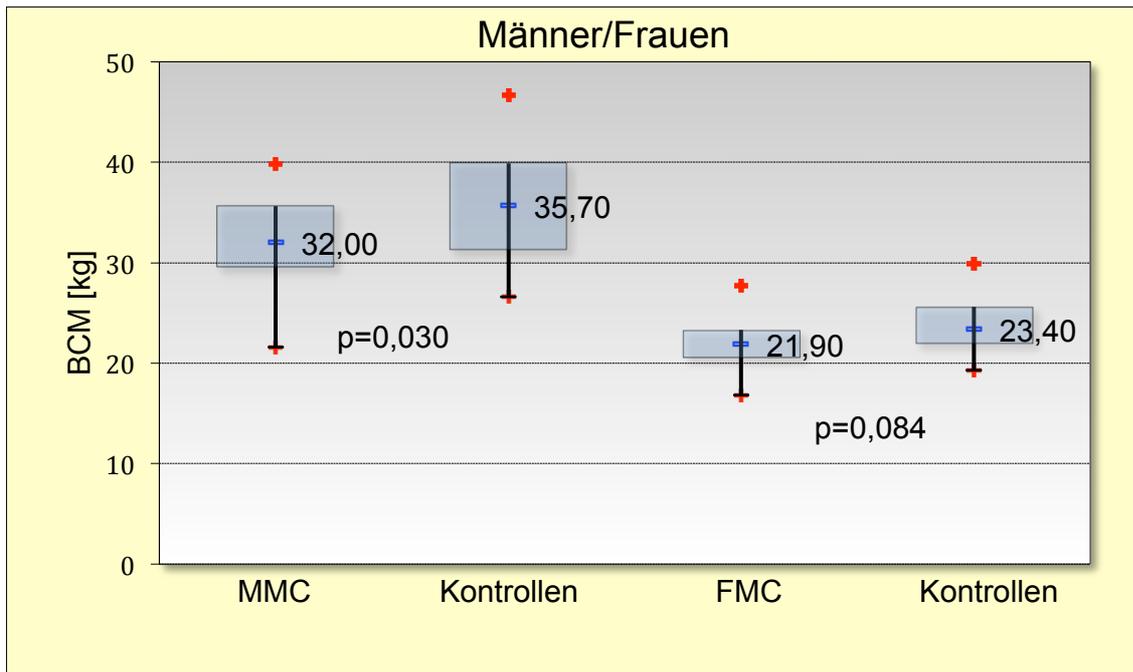
**Abb. 5.** Der mittlere Phasenwinkel männlicher und weiblicher CED-Patienten zeigt im Vergleich zum Kontrollkollektiv keinen signifikanten Unterschied

#### 4.2.2. BCM

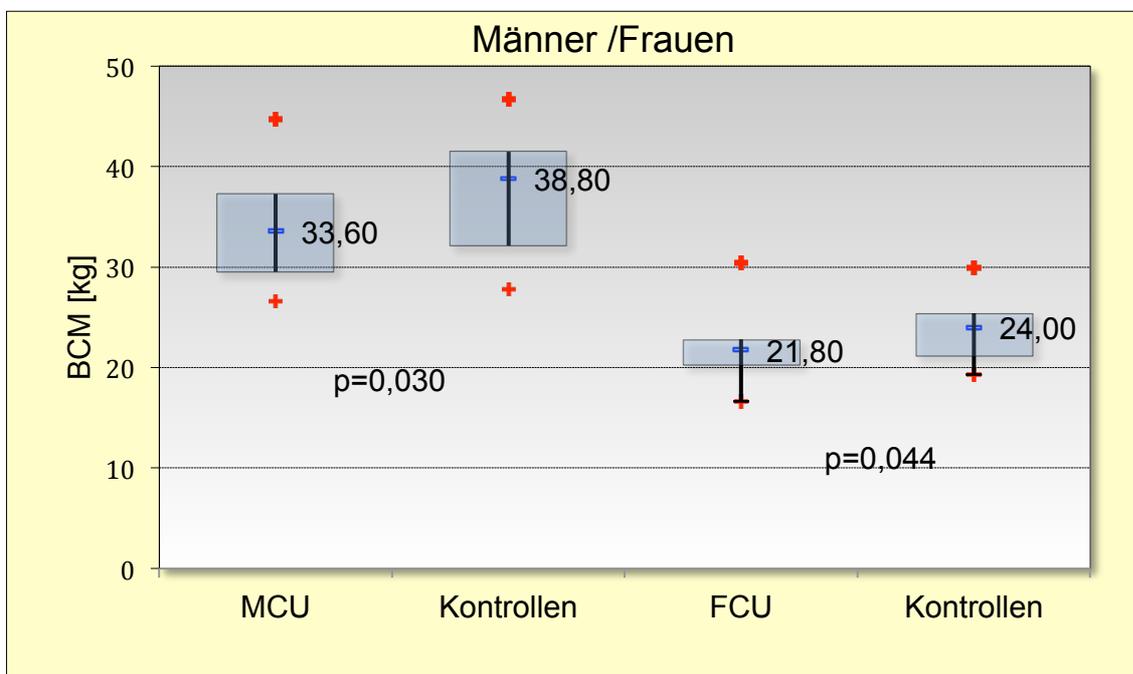
Bei den weiblichen Morbus Crohn-Patienten sah man bei der BCM keinen signifikanten Unterschied zu den Kontrollgruppen (22,01° versus 23,91°,  $p = 0,084$ ) (siehe Abb. 6). Bei den männlichen Morbus Crohn-Patienten jedoch ließ sich ein signifikanter Unterschied der BCM zu den Kontrollen nachweisen (32,38° versus 36,18°,  $p = 0,030$ ) (siehe Abb. 6.).

Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern mit Colitis ulcerosa ergaben sich signifikante Unterschiede der BCM im Vergleich zu den Kontrollgruppen (Frauen: 21,93° versus 23,79°,  $p = 0,044$ ; Männer: 33,98° versus 37,64°,  $p = 0,030$ ) (siehe Abb. 7.).

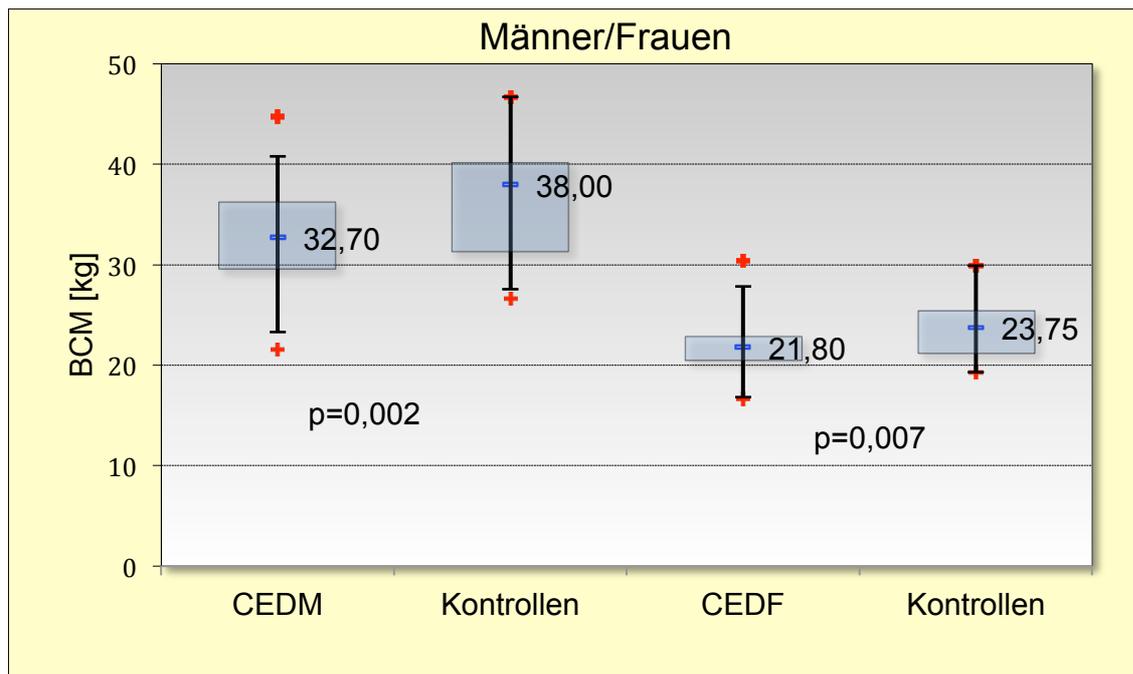
Auch für das männliche und weibliche Gesamtkollektiv mit CED waren die Unterschiede zu den Kontrollen bezüglich der BCM signifikant (Frauen: 21,97° versus 23,85°,  $p = 0,007$ ; Männer: 33,11° versus 36,84°,  $p = 0,002$ ) (siehe Abb. 8.).



**Abb. 6.** Die mittlere BCM männlicher Morbus Crohn-Patienten ist im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant unterschiedlich, bei weiblichen Morbus Crohn-Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied



**Abb. 7.** Die mittlere BCM männlicher und weiblicher Colitis ulcerosa-Patienten ist im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant unterschiedlich



**Abb. 8.** Die mittlere BCM männlicher und weiblicher CED-Patienten ist im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant unterschiedlich

#### 4.2.3. ECM

Für ECM ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für den Vergleich zwischen den Kontrollgruppen und den Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (siehe Tabelle 10.).

#### 4.2.4. LBM

Für den Vergleich von LBM konnten zwischen den Kontrollgruppen und dem Patientenkollektiv keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden (siehe Tabelle 10.).

#### 4.2.5. Körperfett

Auch bezüglich des Körperfetts waren die Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nicht signifikant (siehe Tabelle 10.).

**Tabelle 10.** Mittelwerte von ECM, LBM und Körperfett der Patienten und des Kontrollkollektivs

	<b>MC (n=38)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>KMC (n=38)</b>	<b>CU (n=35)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>KCU (n=35)</b>
<b>Frauen</b>	(n=19)		(n=19)	(n=19)		(n=16)
ECM (kg)	22,84	0,546	22,23	22,62	0,295	22,91
LBM (kg)	44,99	0,528	46,13	44,55	0,064	46,68
Körperfett (%)	26,47	0,469	24,48	26,94	0,131	23,99
<b>Männer</b>	(n=19)		(n=19)	(n=16)		(n=16)
ECM (kg)	28,72	0,903	28,88	28,56	0,339	30,1
LBM (kg)	61,1	0,227	65,06	62,52	0,109	67,74
Körperfett (%)	16,61	0,277	14,81	17,51	0,301	14,94

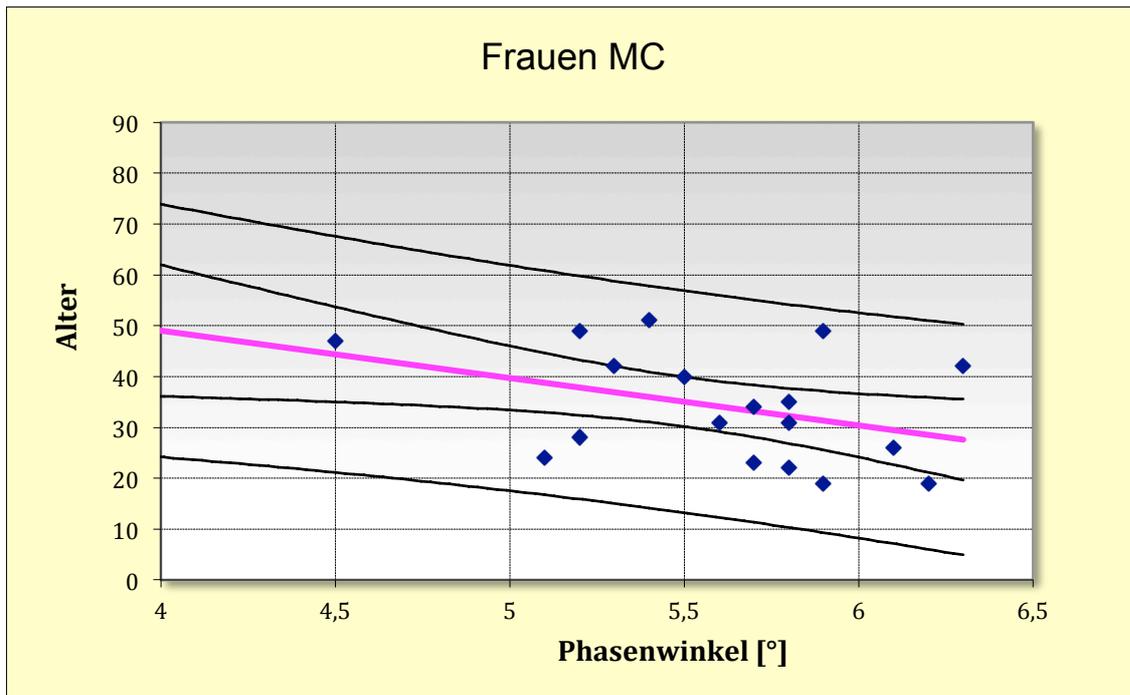
### 4.3. Korrelationen

Zur Berechnung der verschiedenen Korrelationen wurde das oben beschriebene Gesamtkollektiv mit 82 Patienten verwendet.

#### 4.3.1. Phasenwinkel

##### **Korrelationen des Phasenwinkels bei Frauen mit Morbus Crohn**

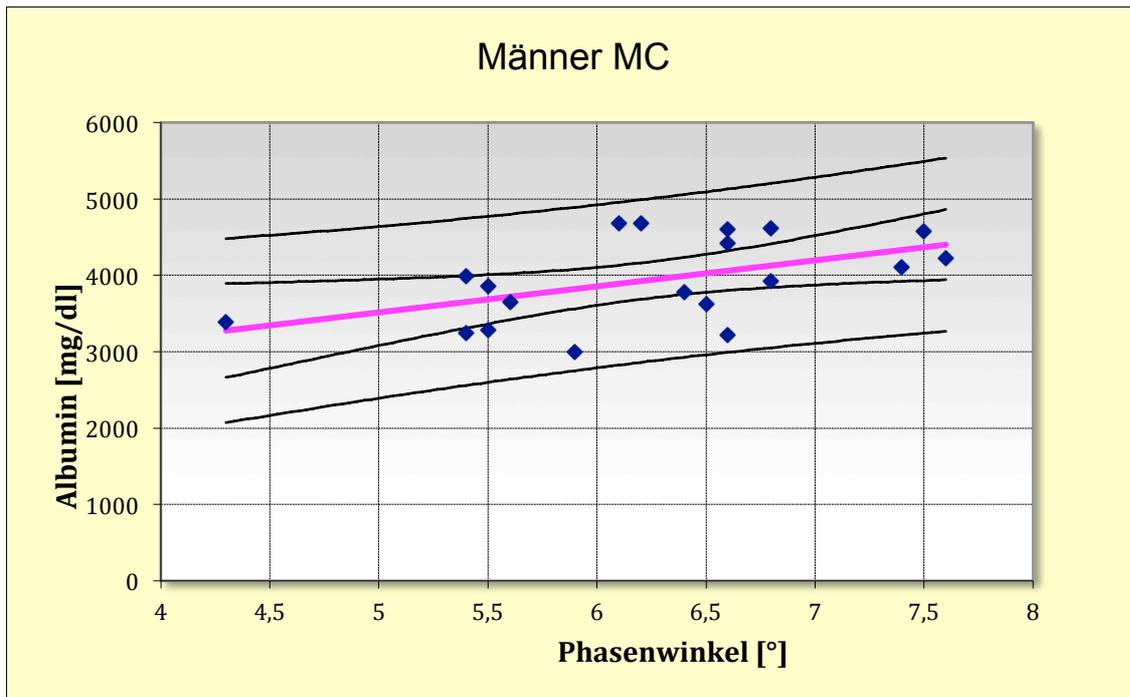
Bei den weiblichen Morbus Crohn-Patienten zeigte sich eine signifikante Korrelation des Phasenwinkels mit dem Alter (Korrelationskoeffizient = -0,514; einseitige Signifikanz = 0,012) (siehe Abb. 9.).



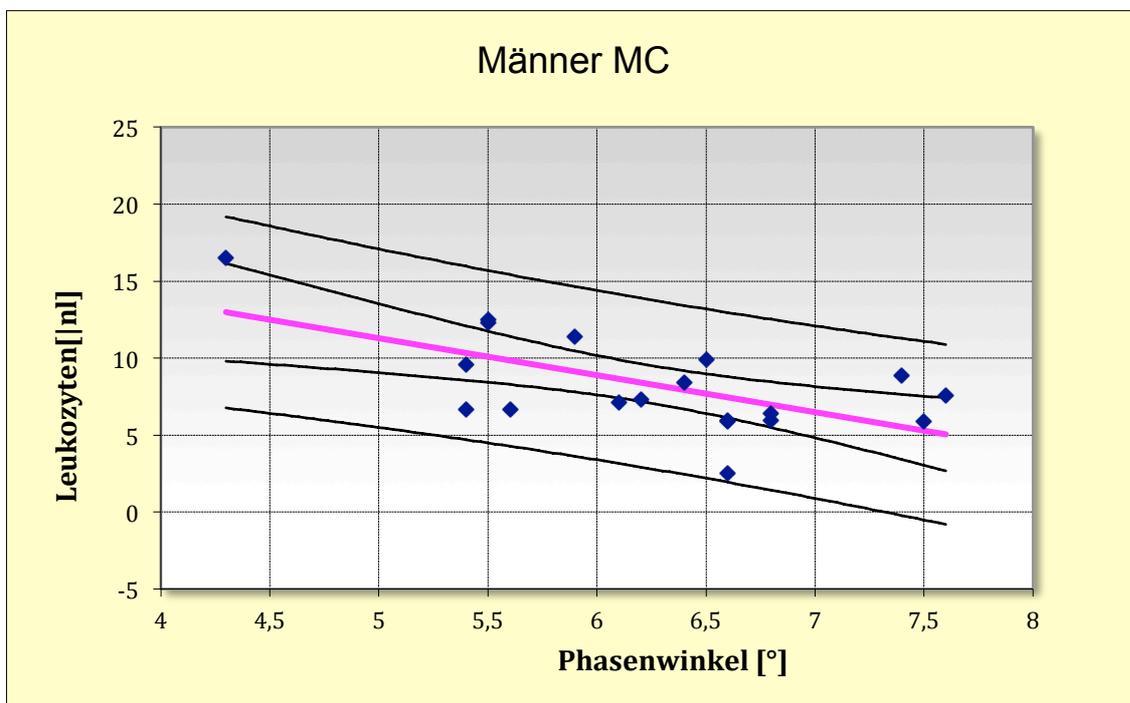
**Abb. 9.** Korrelation des Alters mit dem Phasenwinkel bei weiblichen Morbus Crohn-Patienten

#### **Korrelationen des Phasenwinkels bei Männern mit Morbus Crohn**

Bei den männlichen Patienten mit Morbus Crohn ließ sich sowohl eine signifikante Korrelation des Phasenwinkels mit der Albuminkonzentration (Korrelationskoeffizient = 0,514; einseitige Signifikanz = 0,012) als auch des Phasenwinkels mit der Leukozytenzahl (Korrelationskoeffizient = -0,633; einseitige Signifikanz = 0,002) nachweisen (siehe Abb. 10. und 11.).



**Abb. 10.** Korrelation der Albuminkonzentration mit dem Phasenwinkel bei männlichen Morbus Crohn-Patienten



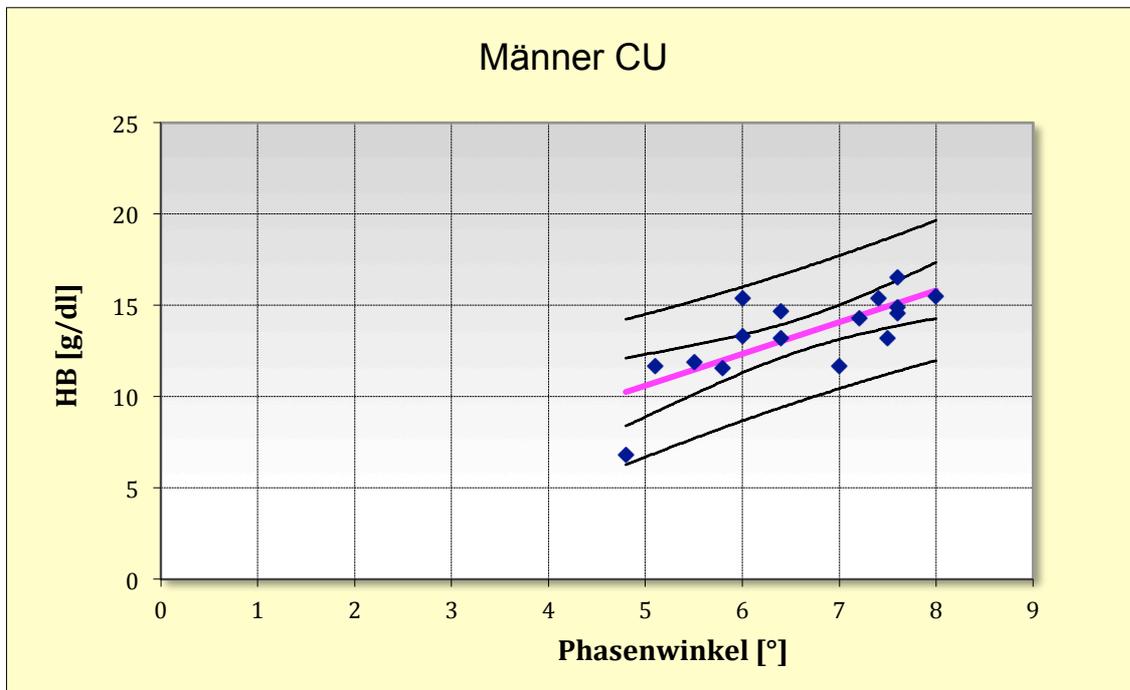
**Abb. 11.** Korrelation der Leukozytenzahl mit dem Phasenwinkel bei männlichen Morbus Crohn-Patienten

### Korrelationen des Phasenwinkels bei Frauen mit Colitis ulcerosa

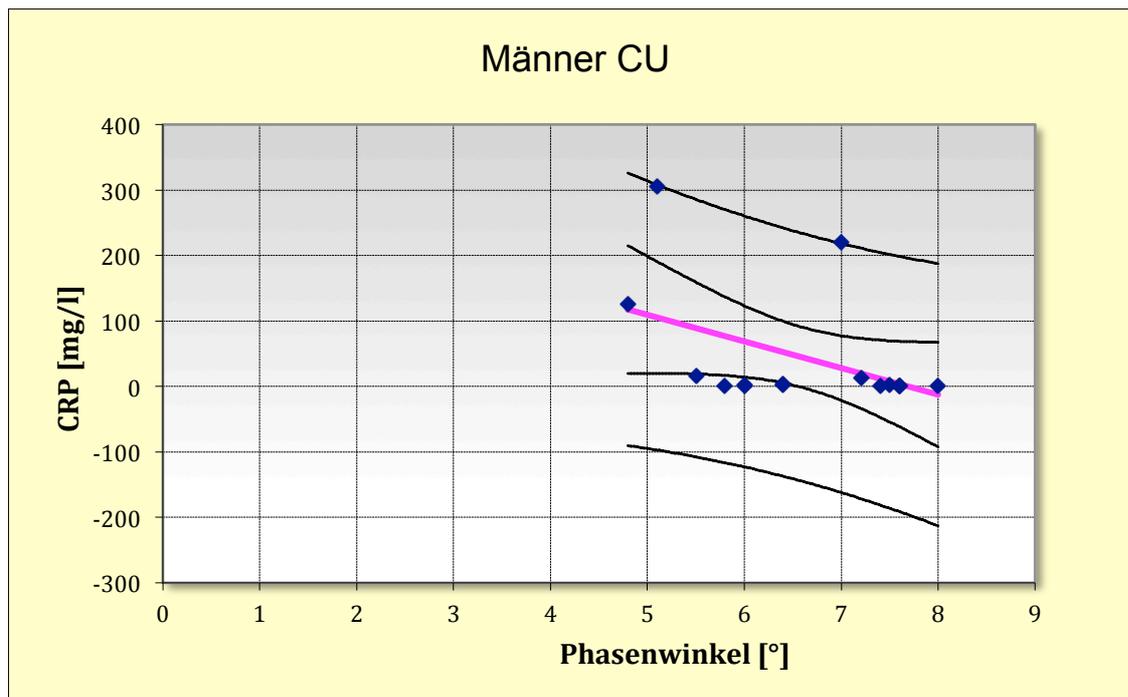
Bei Frauen mit Colitis ulcerosa ergaben sich keine signifikanten Korrelationen des Phasenwinkels mit anderen Messparametern.

### Korrelationen des Phasenwinkels bei Männern mit Colitis ulcerosa

Bei den männlichen Colitis ulcerosa-Patienten sah man sowohl eine signifikante Korrelation des Phasenwinkels mit dem Hb-Wert (Korrelationskoeffizient=0,740; einseitige Signifikanz = 0,001) als auch des Phasenwinkels mit dem CRP-Wert (Korrelationskoeffizient = -0,442; einseitige Signifikanz = 0,043) nachweisen (siehe Abb. 12. und 13.).



**Abb. 12.** Korrelation des HB-Werts mit dem Phasenwinkel bei männlichen Colitis ulcerosa-Patienten



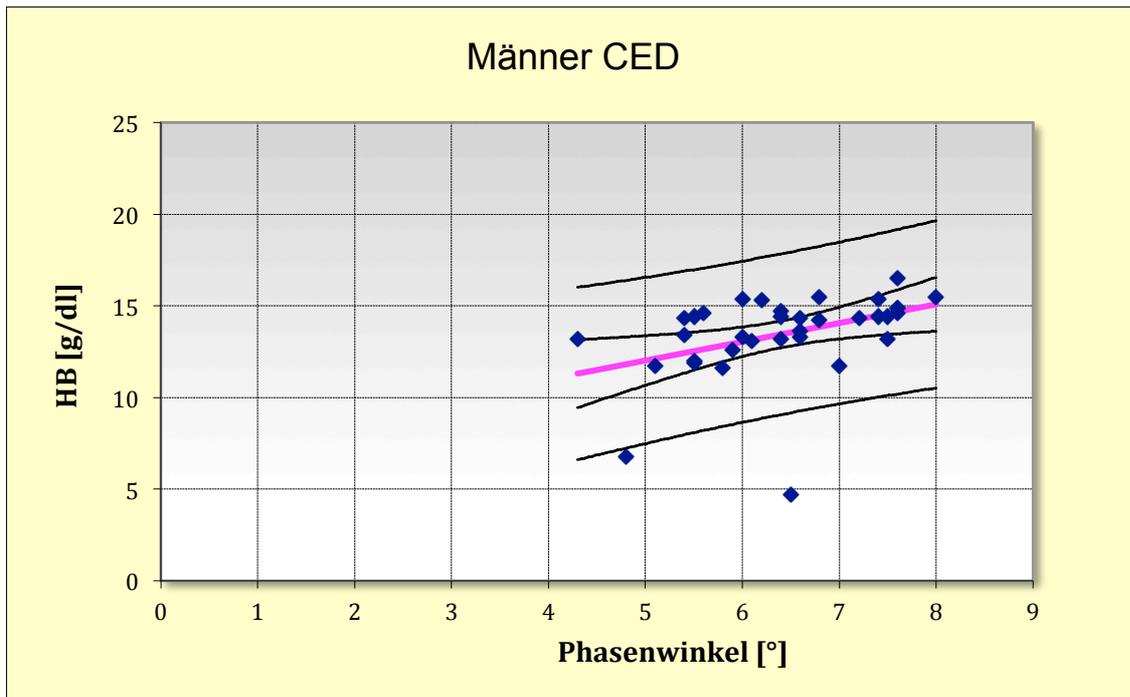
**Abb. 13.** Korrelation des CRP-Werts mit dem Phasenwinkel bei männlichen Colitis ulcerosa-Patienten

### **Korrelationen des Phasenwinkels bei Frauen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

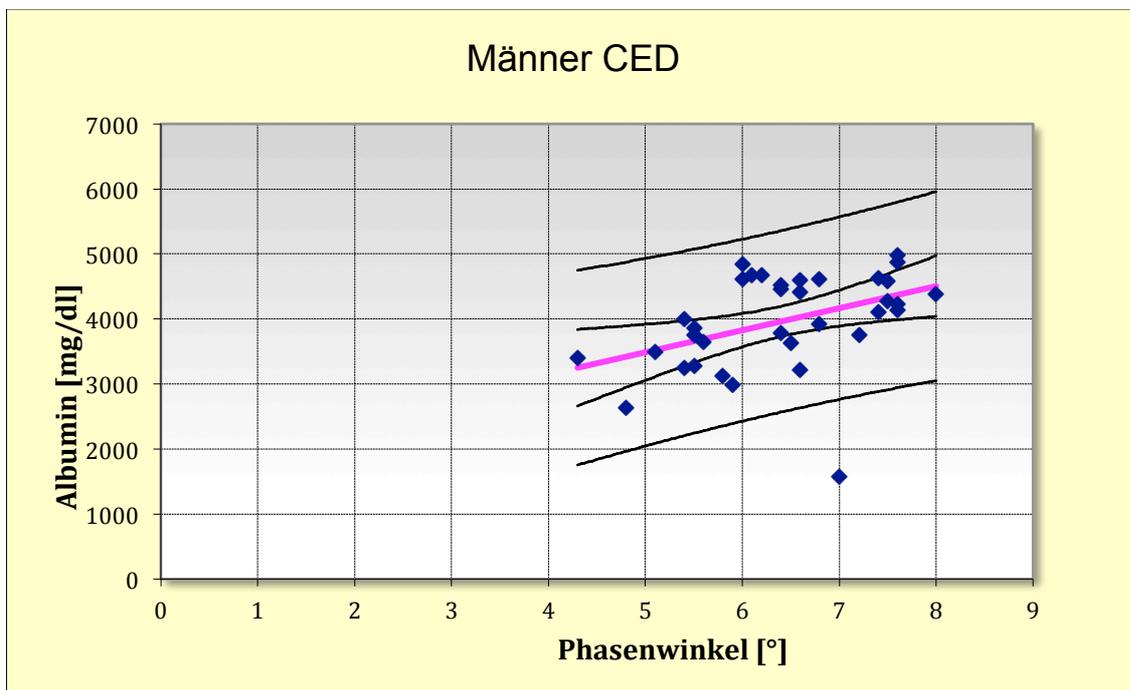
Es konnten bei Frauen mit CED keinerlei Korrelationen des Phasenwinkels mit anderen Messparametern nachgewiesen werden.

### **Korrelationen des Phasenwinkels bei Männern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

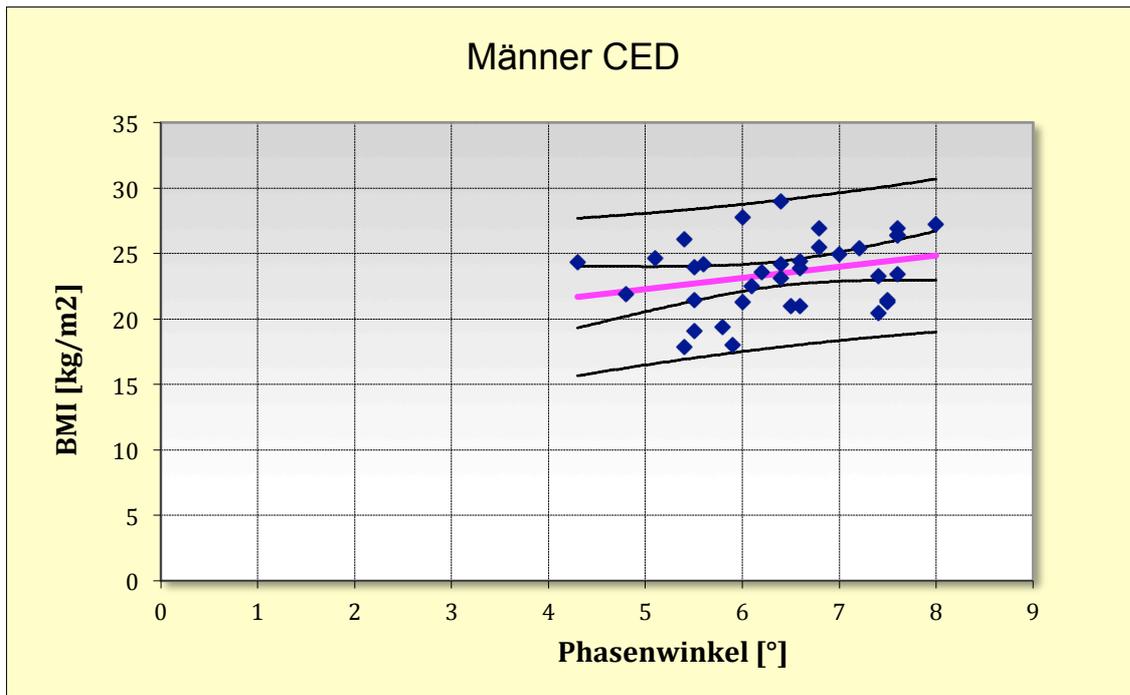
Bei den männlichen Patienten mit einer CED zeigten sich sowohl eine signifikante Korrelation des Phasenwinkels mit dem Hb-Wert (Korrelationskoeffizient = 0,411 einseitige Signifikanz = 0,007) als auch mit der Albuminkonzentration (Korrelationskoeffizient = 0,425; einseitige Signifikanz = 0,005) und dem BMI (Korrelationskoeffizient = 0,282; einseitige Signifikanz = 0,050) (Abb. 14., 15. und 16.).



**Abb. 14.** Korrelation des HB-Werts mit dem Phasenwinkel bei männlichen CED-Patienten



**Abb. 15.** Korrelation der Albuminkonzentration mit dem Phasenwinkel bei männlichen CED-Patienten



**Abb. 16.** Korrelation des BMI mit dem Phasenwinkel bei männlichen CED-Patienten

#### 4.3.2. BCM

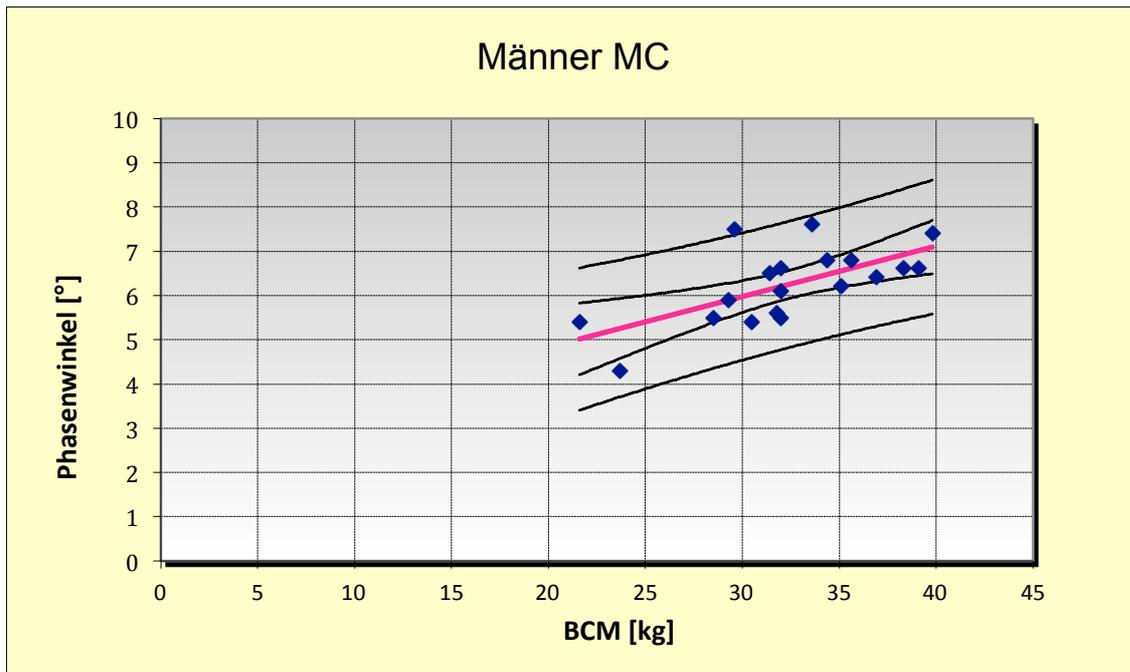
##### **Korrelationen der BCM bei Frauen mit Morbus Crohn**

Bei den weiblichen Morbus Crohn-Patienten wurde keine signifikante Korrelation der BCM mit dem Phasenwinkel gemessen (Korrelationskoeffizient = 0,542; einseitige Signifikanz = 0,008).

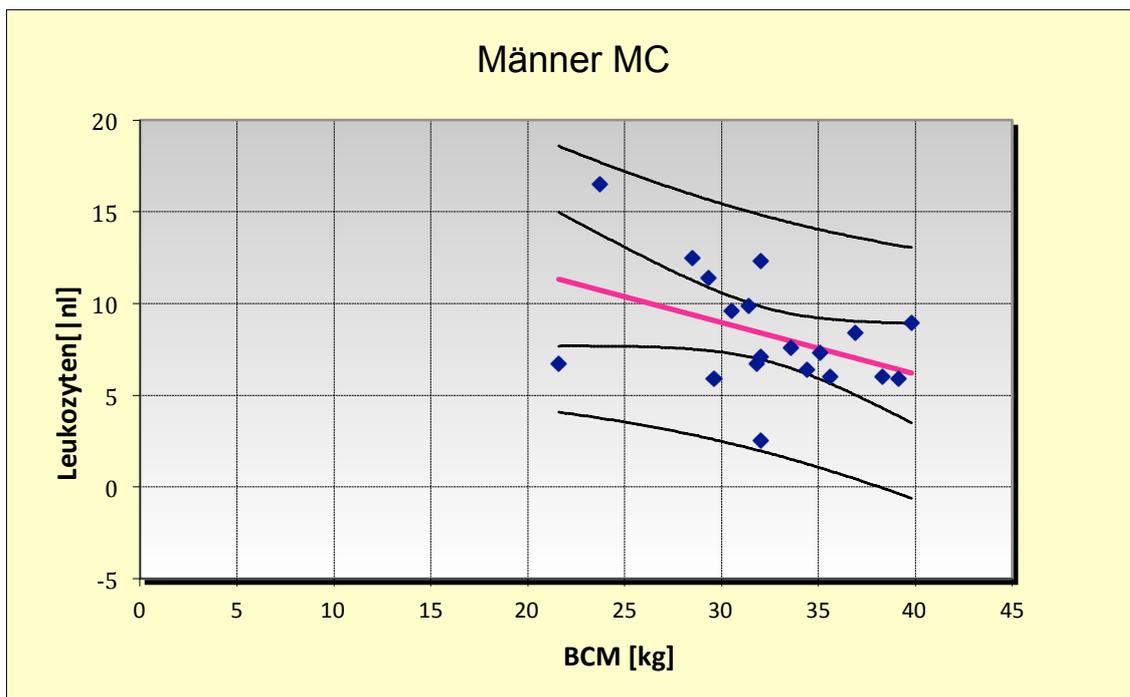
##### **Korrelationen der BCM bei Männern mit Morbus Crohn**

Bei den männlichen Morbus Crohn-Patienten stellten sich sowohl eine signifikante Korrelation der BCM mit dem Phasenwinkel (Korrelationskoeffizient = 0,647; einseitige Signifikanz = 0,001) als auch der BCM mit dem Leukozyten-Wert dar.

(Korrelationskoeffizient = -0,420; einseitige Signifikanz = 0,037) (siehe Abb. 17. und 18.).



**Abb. 17.** Korrelation des Phasenwinkels mit der BCM bei männlichen Morbus-Crohn Patienten



**Abb. 18.** Korrelation der Leukozytenzahl mit der BCM bei männlichen Morbus-Crohn Patienten

### **Korrelationen der BCM bei Frauen mit Colitis ulcerosa**

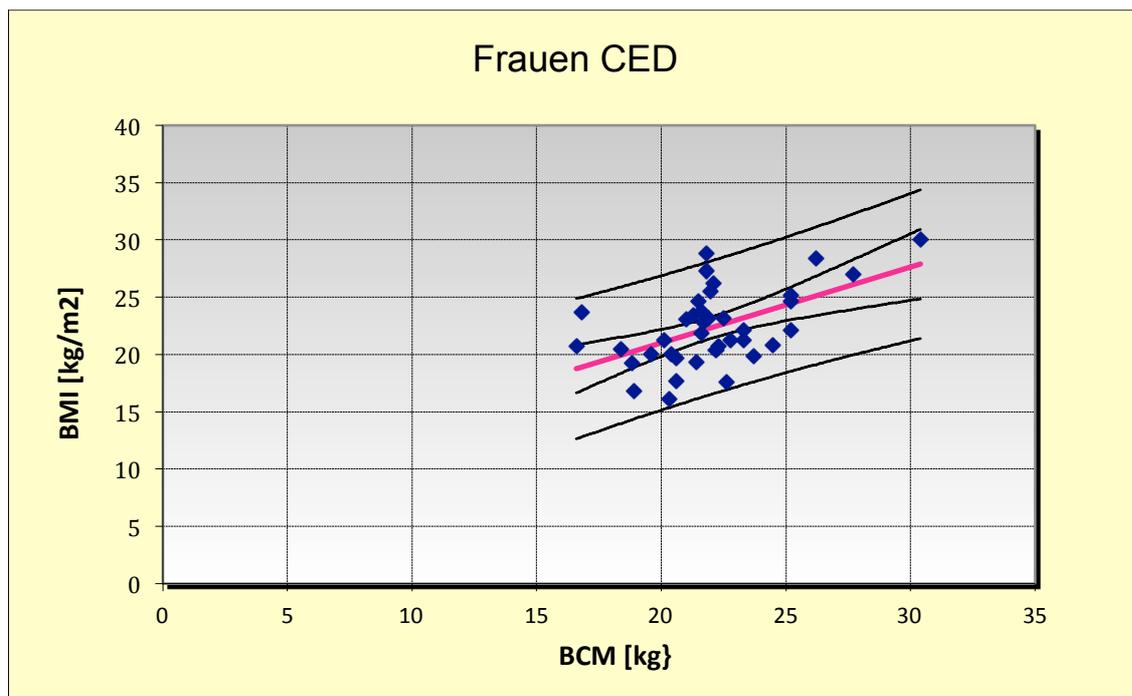
Für die Frauenkohorte mit Colitis ulcerosa fand man eine signifikante Korrelation der BCM mit dem Phasenwinkel (Korrelationskoeffizient = 0,526; einseitige Signifikanz = 0,010).

### **Korrelationen der BCM bei Männern mit Colitis ulcerosa**

Männer mit Colitis ulcerosa hatten keine Korrelationen der BCM mit anderen Messparametern.

### **Korrelationen der BCM bei Frauen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

Bei Frauen mit einer CED verzeichnete man eine signifikante Korrelation der BCM mit dem Phasenwinkel (Korrelationskoeffizient = 0,530 einseitige Signifikanz = 0,0003) und mit dem BMI (Korrelationskoeffizient = 0,543; einseitige Signifikanz = 0,0002) (siehe Abb. 19.).



**Abb. 19.** Korrelation des BMI mit der BCM bei weiblichen CED-Patienten

### **Korrelationen der BCM bei Männern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

Bei Männern mit CED war die Korrelation der BCM mit dem Leukozyten-Wert (Korrelationskoeffizient = -0,309; einseitige Signifikanz = 0,035) (siehe Abb. 20.). und der Albuminkonzentration signifikant (Korrelationskoeffizient = 0,482; einseitige Signifikanz =

0,002) (siehe Abb. 21.). Der Phasenwinkel korrelierte ebenfalls mit der BCM (Korrelationskoeffizient = 0,546; einseitige Signifikanz = 0,0003).

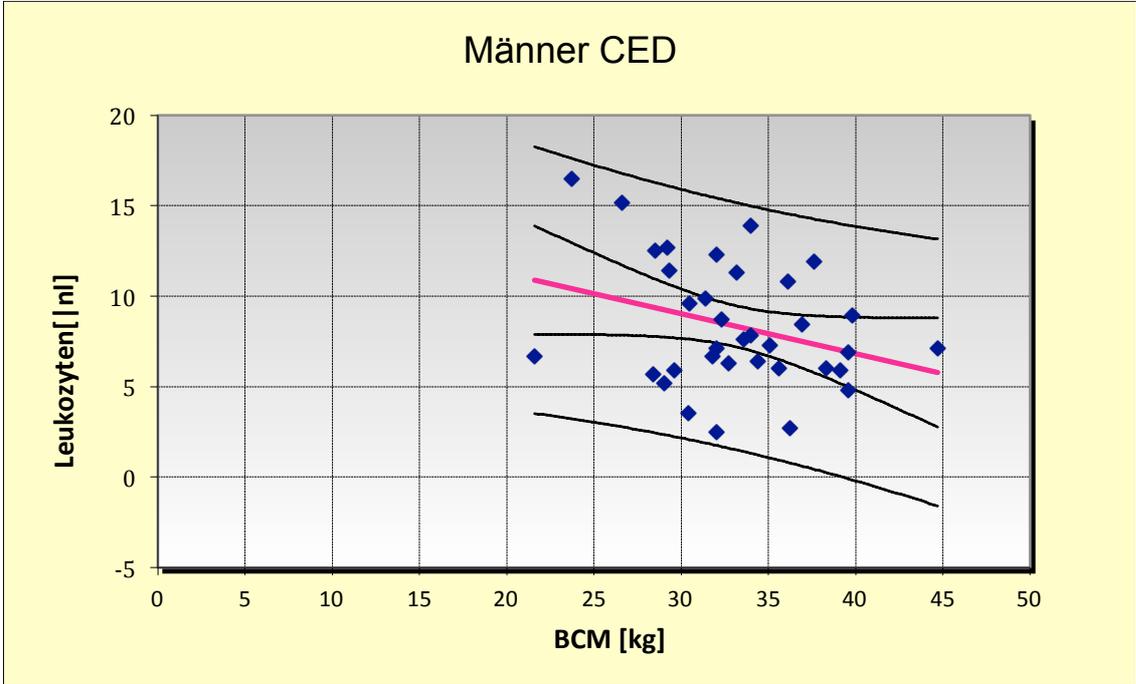


Abb. 20. Korrelation der Leukozyten mit der BCM bei männlichen CED-Patienten

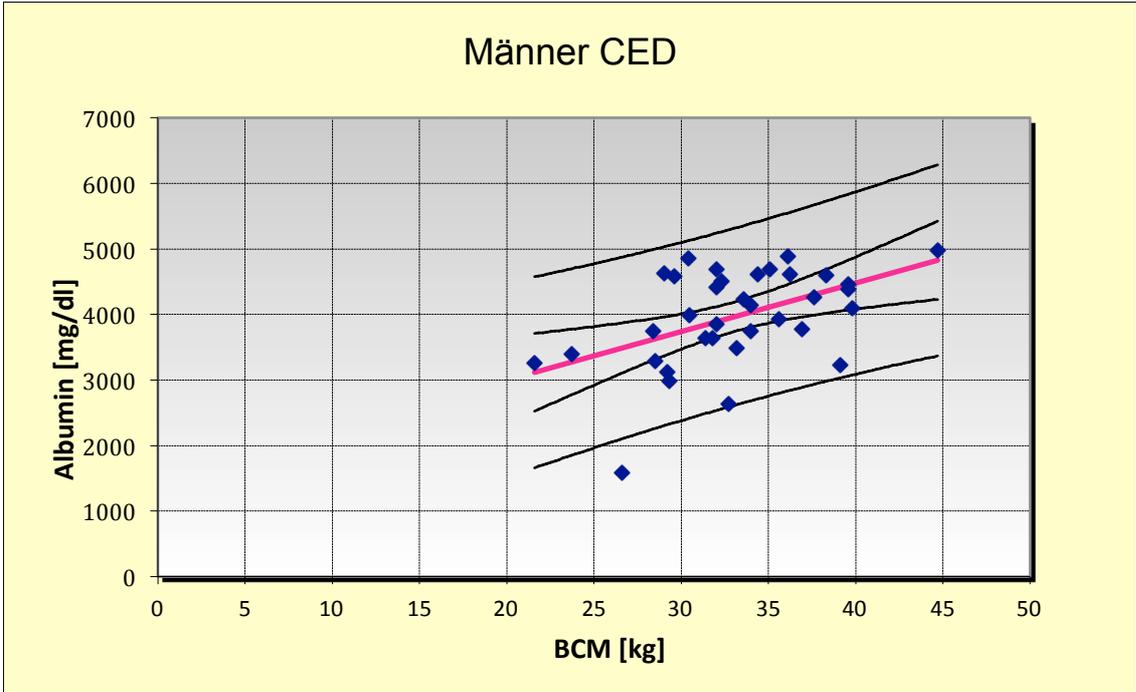


Abb. 21. Korrelation der Albuminkonzentration mit der BCM bei männlichen CED-Patienten

## 5. Diskussion

### 5.1. Limitierung der Messung der Körperzusammensetzung durch BIA

Die BIA gilt als einfache, schnelle, nichtinvasive sowie kostengünstige Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung (44). Dennoch hat auch diese Methode Schwachstellen und Limitierungen.

Es gilt zu bedenken, dass die einzelnen Körperkompartimente sowohl anhand direkter Messparameter als auch unter der Berücksichtigung zahlreicher Annahmen, die bei kranken Menschen nicht immer zutreffen, berechnet werden (44). Für die Berechnung von TBW und FFM bzw. LBM und somit auch für die von diesen Werten abgeleiteten Größen (z.B. BCM und ECM) existieren viele verschiedene Formeln. Die meisten verwenden den Impedanzindex und unterschiedliche Zusatzparameter (z.B. Alter Geschlecht, Gewicht etc.) (77).

In zahlreichen Studien, sowohl bei gesunden als auch bei kranken Menschen, wurde ein Zusammenhang zwischen Impedanz und Körperzusammensetzung abgeleitet. Dennoch kann man die an einer Subpopulation validierten Gleichungen nicht ohne Weiteres auf eine andere Subpopulation übertragen (44). Da somit viele verschiedene Algorithmen zur Berechnung der indirekten Werte bestehen, die anhand unterschiedlicher Populationen validiert wurden, ist die Vergleichbarkeit von Studien, die unterschiedliche Formeln verwenden, beschränkt (29, 44, 78). Aus diesem Grund wäre zur besseren Vergleichbarkeit einzelner Untersuchungen die Entwicklung und Verwendung krankheitsspezifischer Formeln zur Berechnung der verschiedenen Kompartimente anzustreben (77). In unserer Untersuchung wurden mangels spezifischer Formeln für CED-Patienten für Kranke und Gesunde dieselben Formeln benutzt. Auch in der aktuellen Literatur finden sich keine Publikationen, die die Körperzusammensetzung von CED-Patienten mittels BIA durch krankheitsspezifische Algorithmen analysieren. Die zahlreichen existierenden Formeln wurden zudem durch verschiedene Referenzmethoden validiert (z.B. Isotopendilutionsmethoden, Densitometrie etc.), die ihrerseits wieder auf Annahmen beruhen, die zu Ungenauigkeiten führen können (44). Direkte Messparameter wie der PW sind von den oben beschriebenen Schwachstellen der BIA nicht betroffen.

Als weitere Limitierung der Methode muss erwähnt werden, dass für ihre Durchführung noch keine allgemeingültigen Standards existieren (44). Es gibt lediglich unverbindliche Empfehlungen in Form eines „National Institute of Health Technology Assessment Conference Statement“ (63) sowie zusammenfassende Literaturrecherchen (77). Insbesondere bezüglich der

Elektrodenposition, der Körperposition bei der Messung und der Genauigkeit der Größen- und Gewichtsmessung orientierte sich unsere Studie an diesen Empfehlungen.

## **5.2. Phasenwinkel (PW)**

Der PW als direkter Messparameter der BIA ist im Vergleich zu den indirekten Messparametern weniger abhängig von messtechnischen Problemen und anderen Fehlerquellen (46, 49). Der PW wird als Indikator für die Membranintegrität der Zellen, aber auch für die Wasserverteilung zwischen extra- und intrazellulärem Raum interpretiert (79). Bei krankheitsbedingter Mangelernährung kann die charakteristische frühe Verschiebung von intra- zu extrazellulärem Wasser durch den Phasenwinkel widerspiegelt werden (80).

Mehrere Studien haben die Vorstellung bestätigt, dass es eine enge Korrelation zwischen dem Ernährungsstatus und dem Phasenwinkel gibt (80). So konnte etwa gezeigt werden, dass bei Patienten mit benignen gastrointestinalen Erkrankungen der PW mit zunehmender Mangelernährung abnimmt (43). Auch in anderen Publikationen sah man einen Zusammenhang zwischen erniedrigtem PW und einem erhöhten Risiko für eine Mangelernährung (60, 79). Für gesunde Populationen konnte gezeigt werden, dass der PW vom Alter (81, 82) und Geschlecht (83) abhängt. Die Korrelation des PW mit dem Alter kann sowohl durch die Abnahme der Muskelmasse im Alter und somit auch reduziertem intrazellulärem Wasser als auch durch eine altersbedingte Ödemneigung (61) hervorgerufen werden. Auch eine Abhängigkeit des PW von Geschlecht und BMI konnte für gesunde Menschen nachgewiesen werden (81, 82, 84).

Angesichts dieser Erkenntnisse verwundert es nicht, dass sich der PW in vielen Studien mit unterschiedlichen Krankheitsbildern als Prognosekriterium bezüglich Sterblichkeit, Krankheitsprogress und Krankenhausverweildauer etabliert hat. So war sowohl für Patienten mit Colonkarzinom als auch für Patienten mit Pankreaskarzinom der PW, verglichen mit anderen Bewertungsmethoden des Ernährungszustands, die genaueste Methode zur Vorhersage des Überlebens (50, 85). Auch für Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung war der PW ein von anderen klinischen Prognosefaktoren unabhängiger Prädiktor für das Überleben (86). Für HIV-Patienten wurde nachgewiesen, dass der PW, verglichen mit 12 anderen Parametern (u.a. der Anzahl der Cluster of differentiation-Zellen (CD4-Zellen)), die höchste Vorhersagekraft bezüglich des Überlebens hatte (56). In einer weiteren Publikation mit HIV-Patienten konnte der PW sowohl als prognostischer Marker für das Überleben als auch für den Krankheitsprogress etabliert werden (51).

Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse lässt sich nachvollziehen, dass der PW von einigen Autoren auch als Marker für den generellen Gesundheitszustand eines Menschen herangezogen wird (61).

In unserer Studie konnte sowohl für die männliche als auch für die weibliche Patientengruppe mit Morbus Crohn ein signifikant niedrigerer PW im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Aber weder bei weiblichen noch bei männlichen Patienten mit Colitis ulcerosa fand sich ein signifikant erniedrigter PW. Im Gesamtkollektiv aller männlichen Patienten war der PW ebenfalls erniedrigt, im weiblichen Gesamtkollektiv sahen wir keine signifikanten Unterschiede.

Als eine mögliche Ursache für einen erniedrigten PW bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zu Colitis ulcerosa-Patienten kann die unterschiedliche Pathologie der beiden Erkrankungen angeführt werden. Bei Morbus Crohn kann der gesamte Gastrointestinaltrakt betroffen sein, wohingegen sich die Colitis ulcerosa auf das Colon und das terminale Ileum beschränkt. Außerdem handelt es sich beim Morbus Crohn um eine transmurale Entzündung, die Colitis ulcerosa hingegen bleibt auf die Mucosa beschränkt. Dieses oftmals ausgeprägtere klinische Befallsmuster bei Morbus Crohn scheint mit einem signifikant niedrigeren PW zu korrelieren. Als Erklärung scheint darüber hinaus eine durch den möglichen Dünndarmbefall des Morbus Crohn resultierende verminderte Aufnahme von Nährstoffen plausibel.

Ein Vorteil der nach Alter, Geschlecht und BMI gematchten Kontrollgruppe ist, dass der nachweisliche Einfluss dieser drei Parameter auf den PW in unserer Studiengruppe nicht zur Geltung kam und der PW in der Betrachtung der Ergebnisse als ein von diesen drei Variablen unabhängiger Messwert interpretiert werden kann.

Somit liegt es nach Betrachtung unserer Daten nahe, dass der PW nicht nur als ein Parameter für den Ernährungszustand, sondern auch für den generellen Gesundheitszustand von CED-Patienten interpretiert werden kann.

Dadurch, dass der PW von vielen Faktoren abhängt, die die Ausprägung der Erkrankung bedingen, kann er als ein globaler Parameter zur ganzheitlichen Erfassung des Gesundheitszustands von CED-Patienten eingeschätzt werden.

Ein Problem des PW als Messparameter ist die Festlegung von Grenzwerten. Die Grenzwerte für den PW werden oft durch Verwendung des Medians oder des niedrigsten Viertelwerts (Quartile) aus dem eigenen Kollektiv ermittelt. Dadurch ist ein Vergleich von Studien, die unterschiedliche Grenzwerte benutzen, schwierig (78).

In unserer Untersuchung wurden keine Grenzwerte für den PW verwendet, sondern die Patienten mit einem gesunden, gematchten Kontrollkollektiv verglichen, wodurch die oben beschriebenen Schwierigkeiten nicht ins Gewicht fielen.

An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass eine Erfassung der körperlichen Aktivität, die sicherlich auch einen Einfluss auf den PW hat, nicht möglich war. Ebenso wenig wurde die körperliche Aktivität in den anderen erwähnten Untersuchungen (87, 88, 89, 90, 91, 92, 93) berücksichtigt.

Die Körperzusammensetzung von Patienten mit CED wurde mit unterschiedlichen Messmethoden bereits in einigen Studien erfasst. Erwachsene Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, verglichen mit einer gematchten Kontrollgruppe, wurden zeitgleich bisher nur in sechs Studien (88, 89, 90, 91, 92, 93) untersucht. Dabei wurde nur zweimal BIA als Messmethode verwendet (88, 91). Ein Matching bezüglich des BMI gab es nur in einer Publikation (91), in allen anderen erfolgte nur ein Matching nach Geschlecht und Alter.

Allerdings wurde in keiner dieser Studien der PW als Messwert berücksichtigt, sondern nur (zumindest mit BIA) indirekt kalkulierte Parameter wie FFM bzw. LBM und BCM.

Veränderungen des PW in Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurden, soweit bekannt, bisher nur in einer Studie mit Kindern untersucht (87). Dabei wurde der PW von 27 Kindern mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa in Remission oder mit leichter Krankheitsaktivität mit einem gesunden Kontrollkollektiv verglichen. Es zeigte sich ein signifikant erniedrigter PW bei den Patienten. Eine getrennte Betrachtung von Colitis ulcerosa- und Morbus Crohn-Patienten erfolgte nicht.

Interessant zu verfolgen wäre, ob sich der PW auch bei CED-Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsaktivitäten (gemessen durch die klinischen Aktivitätsindices SCCI und den Harvey-Bradshaw Index) unterscheiden würde. Um diesbezüglich eine Subgruppenanalyse vorzunehmen, war unser Kollektiv zu klein bzw. zu heterogen. Auch eine Tendenz ließ sich anhand unserer Daten nicht ableiten. Zweifellos bedarf es hier weiterer klinischer Studien. Auch die Möglichkeit des Monitorings der Krankheitsaktivität unter Therapie, anhand des klinisch einfach zu erfassenden Messparameters PW, sollte das Ziel von weiteren Untersuchungen sein.

### **5.3. BCM**

Da die BCM die Summe aller am Stoffwechsel beteiligten Zellen abbildet, besteht ihr größter Teil aus der zellreichen Muskulatur (46). Bei der BCM handelt es sich um einen errechneten Parameter, der anfälliger für messtechnische Probleme ist als direkte Messwerte, wie z. B. der

PW. In die Berechnung der BCM geht die LBM ein, die einen konstanten Hydrationsgrad des Körpers voraussetzt. Bei Exsikkose, Ödemen oder Störung des Elektrolythaushaltes kann es zu ungenauen LBM-Werten kommen und somit auch die BCM verfälscht sein (46, 55).

Bei einer CED können sowohl Exsikkose als auch eine kurzfristige Veränderung der Elektrolytkonzentration auftreten, so dass der PW, der als direkter Messparameter für die oben beschriebenen Störgrößen nicht anfällig ist, als präzisere Möglichkeit der Erfassung des Ernährungszustandes betrachtet werden kann.

In unserer Studie hatten männliche Morbus Crohn-Patienten eine signifikant niedrigere BCM als die Kontrollen. Bei weiblichen Morbus Crohn-Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Bei den Colitis ulcerosa-Patienten war die BCM sowohl in der weiblichen als auch in der männlichen Kohorte signifikant erniedrigt. Auch bei den männlichen und weiblichen Gesamtkollektiven mit CED war die BCM signifikant erniedrigt.

Im Vergleich zum PW wurden auch bei weiblichen und männlichen Colitis ulcerosa-Patienten erniedrigte BCM-Werte gemessen. Die könnte damit zusammenhängen, dass die BCM hauptsächlich mit der Muskelmasse korreliert und das Ergebnis auch durch geringeren Trainingszustand von CED-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen bedingt sein könnte. Ein Zusammenhang zum generellen Gesundheitszustand der Patienten lässt sich im Vergleich zum PW schwieriger nachweisen.

In einigen Arbeiten konnte die Relevanz der BCM als Prognosefaktor bezüglich der Mortalität nachgewiesen werden. Für HIV-Patienten wurde gezeigt, dass eine erniedrigte BCM mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert war (94). In einer weiteren Studie ergab sich, dass Patienten mit einer erniedrigten BCM nach Lebertransplantation eine erhöhte Mortalität aufwiesen (95). Patienten mit chronischer Strahlenenteritis hatten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine signifikant niedrigere BCM und es bestand eine Korrelation von BCM und erniedrigten Albumin- bzw. erhöhten CRP-Werten (96).

Es gab es bisher nur eine Studie, die die BCM als Messparameter zur Erfassung der Körperzusammensetzung bei Patienten mit CED verwendet hat (91). Die Studie von Valentini et al. (91) verglich die BCM von Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn mit einem gesunden Kontrollkollektiv. Es zeigte sich sowohl für Frauen als auch für Männer mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn eine signifikant erniedrigte BCM. In dieser Studie wurden allerdings nur Patienten in Remission betrachtet. Dass im Vergleich zu unserer Studie alle Gruppen eine signifikante Erniedrigung der BCM hatten, kann mit den größeren Kohorten und der damit verbundenen größeren statistischen Power der Studie zusammenhängen. Ein gewichtiger Grund für die sowohl bei der Morbus Crohn- als auch bei der Colitis ulcerosa-Kohorte erniedrigte BCM

ist aber auch, dass für das Colitis ulcerosa-Kollektiv die Proktitis und die Proktosigmoiditis als leichtere Verläufe ausgeschlossen wurden (91).

In der Studie von Valentini et al. (91) wurde erstmals eine Subgruppe von 47 nicht mangelernährten CED-Patienten (30 mit Morbus Crohn und 17 mit Colitis ulcerosa) gebildet, die gematched bezüglich des Alters und des BMI mit einem gesunden Kontrollkollektiv verglichen wurde. Es erfolgte keine Trennung nach Geschlecht. Auch innerhalb dieses Patientenkollektivs war die BCM bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa signifikant erniedrigt. Diese Daten sind ein Hinweis darauf, dass es bei CED-Patienten unabhängig vom Ernährungszustand zu einer Verringerung der BCM kommt.

Unter Berücksichtigung unserer Daten und der oben beschriebenen Arbeit (91) muss diskutiert werden, ob auch die BCM als ein Marker für den Gesundheitszustand eines Gesunden bzw. eines CED-Patienten betrachtet werden kann. Es sollten jedoch immer die im Vergleich zum PW vorhandenen messtechnischen Schwächen berücksichtigt werden. Auch bei der Interpretation der BCM-Werte könnte eine Erfassung der körperlichen Aktivität einen weiteren Erkenntnisgewinn liefern.

#### **5.4. LBM**

In Studien zur Erfassung der Körperzusammensetzung und Beurteilung des Ernährungszustandes von CED-Patienten wurden die Parameter LBM bzw. FFM, die in der Literatur häufig synonym verwendet werden, mit Abstand am häufigsten betrachtet. Die LBM ist wie die BCM ein indirekt errechneter Messparameter und somit ebenfalls störanfällig für messtechnische Probleme. Im Drei-Kompartimente-Modell errechnet sich die LBM als Summe der ECM und BCM (46). Die LBM ist abhängig vom Hydrationsgrad des Körpers. Der Hydrationsgrad wird bei unserer Messung und in vielen anderen Studien auch auf konstante 73% definiert. Bei vielen Erkrankungen sind Schwankungen möglich (44). Somit ist die LBM bei CED-Patienten mit fakultativ kurzfristig wechselndem Hydrationsgrad als Messparameter sehr kritisch zu bewerten. Viele Studien haben bisher die Körperzusammensetzung von erwachsenen CED-Patienten mit einem gesunden Kontrollkollektiv verglichen. All diese Studien verwendeten die LBM bzw. FFM als Messparameter (42). Beim Vergleich der Ergebnisse fiel eine große Heterogenität auf. Einige Untersuchungen konnten bei Patienten mit Morbus Crohn (89, 90, 97) oder Colitis ulcerosa (91, 98) eine im Vergleich zu den Kontrollgruppen erniedrigte FFM nachweisen. In anderen Publikationen sah man keine signifikant niedrigeren FFM-Werte bei Morbus Crohn- (88, 99) oder Colitis ulcerosa-Patienten (89, 93).

Für diese heterogenen Daten gibt es eine Vielzahl von Gründen. Zum einen wurden bei den einzelnen Studien unterschiedlich große und zum Teil sehr kleine Kohorten gebildet. Die Kontrollgruppen bestanden aus Freiwilligen und spiegelten somit nicht unbedingt die Normalbevölkerung wider. Außerdem gab es keine Standardisierung bezüglich Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität und Lokalisation des Befalls. Zudem muss berücksichtigt werden, dass neben der BIA weitere Messmethoden wie die Doppelröntgen-Absorptiometrie (DXA) verwendet wurden (42). Mit DXA kann die LBM, im Gegensatz zur BIA, direkt gemessen werden. Daher verwundert es nicht, dass in einem Großteil der Studien, die die FFM mittels DXA ermittelten, im Vergleich zu den Kontrollen verminderte Werte gemessen wurden. Wurde die für diesen Parameter offensichtlich ungenauere BIA als Methode benutzt, war die FFM mehrheitlich nicht signifikant erniedrigt (42). Nach Betrachtung dieser Beobachtungen scheint die DXA, verglichen mit der BIA, die geeignetere Methode zur Messung der FFM bzw. der LBM zu sein. In einer aktuellen Studie von 2016 konnte erstmals gezeigt werden, dass die FFM von Patienten mit Morbus Crohn auch mittels abdominellen CT-Untersuchungen vorhergesagt werden kann, da die FFM in dieser Studie signifikant mit der gemessenen Fläche der Skelettmuskulatur korrelierte (100).

Valentini et al. konnten in allen Kohorten eine erniedrigte BCM nachweisen, die LBM war jedoch nur bei den männlichen CED-Patienten erniedrigt (91).

Auch in unserer Untersuchung ließ sich für keine der Kohorten eine signifikante Erniedrigung der LBM im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv nachweisen. Dies bestätigt die oben dargelegten Schlussfolgerungen.

Wie bereits beschrieben, ergaben sich bei gleicher Kohortengröße für die BCM, die mit Hilfe der LBM berechnet wird, durchaus signifikante Veränderungen. Wenn man die Formel **BCM = LBM x Phasenwinkel x Konstante** betrachtet, fällt auf, dass neben LBM mit dem PW ein zusätzlicher direkter Messparameter in die Berechnung mit eingeht.

Diese Erkenntnisse untermauern, dass LBM, ermittelt durch BIA, als Messparameter für Patienten mit CED nur bedingt geeignet und dem PW an Genauigkeit zur Erfassung des Ernährungs- und Gesundheitszustandes unterlegen ist.

## 5.5. Korrelationen

Der Zusammenhang von PW und Ernährungszustand ist bereits nachgewiesen worden (80). Auch in unserer Untersuchung zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen erniedrigten

Albumin-Werten, die als Maßstab für Mangelernährung herangezogen werden können (29), und einem erniedrigten PW in einzelnen Kohorten (männliche MC-Patienten und männliche CED-Patienten). Als Entzündungsparameter wurden bei den CED-Patienten der CRP-Wert und die Leukozytenzahl erfasst. CRP kann als Marker für den Entzündungszustand von Patienten mit CED und sogar als Parameter für die Krankheitsaktivität (101, 102) interpretiert werden.

In einer Arbeit von Gunn et al. wurde bei einem heterogenen Patientenkollektiv einer ambulanten Rehabilitationseinrichtung ein Zusammenhang zwischen erniedrigtem PW und erhöhten CRP-Werten nachgewiesen (61). In einer retrospektiven Analyse von 777 Krankenhauspatienten mit unterschiedlichen Erkrankungen konnten Stobäus et al. zeigen, dass der PW invers mit dem CRP-Wert korreliert (48). Für Patienten mit CED liegen noch keine Daten vor, die den PW in Zusammenhang zu den Entzündungsparametern setzen.

In unseren Kohorten ergab sich eine Korrelation von erhöhten Leukozyten-Werten und erniedrigtem PW bei männlichen Patienten mit Morbus Crohn. Bei männlichen Colitis ulcerosa-Patienten zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen CRP-Werten und dem PW. Dass sich in den anderen Kohorten keine signifikanten Korrelationen zu den Entzündungswerten nachweisen ließen, könnte durch die zu kleine Kollektivgröße und einige Ausreißer bei den Messwerten erklärt werden.

Wenn man den Hb-Wert als einen weiteren Parameter für die Schwere der Erkrankung heranzieht, ergab sich für männliche Colitis ulcerosa-Patienten und männliche CED-Patienten eine Korrelation zum PW.

Insgesamt können diese Daten also zusätzliche Hinweise dafür liefern, dass der PW nicht nur ein Indikator für Mangelernährung ist, sondern für den allgemeinen Gesundheitszustand von CED-Patienten.

Um zu erhärten, dass der PW auch ein Maßstab der Krankheitsaktivität bei CED ist, wäre es interessant zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen dem PW und anderen Parametern, welche die Krankheitsaktivität abbilden (z.B. die klinischen Aktivitätsindices SCCI und der Harvey-Bradshaw Index), gegeben ist. In unserem Kollektiv war es aufgrund der zu kleinen und zu heterogenen Kohorten statistisch nicht möglich, einen Zusammenhang zwischen dem PW und den Krankheitsaktivitätsindices nachzuweisen.

Auch BCM und Albumin korrelierten, zumindest in der Kohorte der Männer mit CED, signifikant, was den bekannten Zusammenhang von BCM und dem Ernährungszustand eines Menschen untermauern würde (53). In der Publikation von Valentini et al (91) konnte für CED-Patienten eine Korrelation von erhöhten CRP-Werten und erniedrigter BCM nachgewiesen werden. Dies ist die einzige Studie mit CED-Patienten, die einen solchen Zusammenhang bisher

untersucht hat. Aus unseren Daten ergab sich eine indirekte Korrelation von BCM und der Leukozytenzahl für Männer mit Morbus Crohn und die Gruppe aller männlichen CED-Patienten. In den anderen Kohorten sahen wir keine signifikanten Zusammenhänge für Entzündungsparameter oder den Hb-Wert mit der BCM. Dies könnte natürlich wiederum mit einer zu kleinen Kohortengröße und Ausreißern bei den Messwerten zusammenhängen. Es könnte jedoch auch ein Hinweis darauf sein, dass bei CED-Patienten der PW besser mit der Krankheitsaktivität korreliert als der indirekte Messparameter BCM.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Brandes JW, Lorenz-Meyer H. Epidemiologische Aspekte zur Enterocolitis regionalis Crohn und Colitis ulcerosa in Marburg/Lahn (FRG) zwischen 1962 und 1975. Zeitschrift für Gastroenterologie 1983; 21(2): 69-78
- 2 Daiss W, Scheurle M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany). Scandinavian Journal of Gastroenterology 1989; 170(Suppl.): 39-43
- 3 Löffler A, Glados M. Daten zur Epidemiologie des Morbus Crohn in der Großstadt Köln. Medizinische Klinik 1993; 15(9): 516-519
- 4 Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich 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 and Hepatology 2008; 20(9): 917-926
- 5 Hoffmann JC, Preiß JC, Autschbach F, Buhr HJ, Häuser W, Herrlinger K, Höhne W, Koletzko S, Krieglstein CF, Kruis W, Matthes H, Moser G, Reinshagen M, Rogler G, Schreiber S, Schreyer AG, Sido B, Siegmund B, Stallmach A, Bokemeyer B, Stange EF, Zeitz M. S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“, Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Zeitschrift für Gastroenterologie 2008; 46: 1094-1146
- 6 Dirks E, Förster S, Thom M, Quebe-Fehling E, Goebell H. Prospektive Untersuchung von Inzidenz und Prävalenz der Colitis ulcerosa in der Großstadtbevölkerung in Deutschland (Westliches Ruhrgebiet). Zeitung für Gastroenterologie 1994; 32(6): 332-337

- 7 Dignass A, Preiß JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, Bokemeyer B, Fichtner-Feigl S, Hagel S, Herrlinger KR, Jantschek G, Kroesen A, Kruls W, Kucharzik T, Langhorst J, Reinshagen M, Rogler G, Schleiermacher D, Schmidt C, Schreiber S, Schulze H, Stange E, Zeitz M, Hoffmann JC, Stallmach A. Aktualisierte S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011–Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2011; 49(9): 1276-1341
- 8 Shivananda S, Lennard-Jones JE, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe; Is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39(5): 690-697
- 9 Timmer A, Breuer-Katschinsky B, Goebell H. Time trends in the incidence and disease location of Crohns disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflammatory bowel disease* 1999; 5(2): 79-84
- 10 Timmer A, Goebell H. Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995 – a prospective study in an urban population in Germany. *Zeitung für Gastroenterologie* 1999; 37(11): 1079-1084
- 11 Bernstein CN. Why and where to look in the environment with regard to the etiology of inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases* 2012; 30 (suppl 3): 28-32
- 12 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411(6837): 599-603
- 13 Lidar M, Langevitz P, Shoenfeld Y. The role of infection in inflammatory bowel disease: initiation, exacerbation and protection. *The Israel Medical Association Journal* 2009; 11(9): 558-563
- 14 Jäger S, Stange EF, Wehkamp J. Inflammatory bowel disease: an impaired barrier disease. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2013; 398(1): 1-12

- 15 Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994; 343(8900): 766-767
- 16 Farmer RG, Hawk GA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68(4): 627-635
- 17 Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Handbuch für Klinik und Praxis, Thieme Verlag, 2. Auflage 2009
- 18 Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinskas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Schölmerich J, Reinisch W. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i1-i15
- 19 Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA, Theodossi A, Williams GT. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *Journal of Clinical Pathology* 1997; 50(2): 93-105
- 20 Bartels M, Nagel E, Pichlmayr R. Morphologische Frühveränderungen bei Morbus Crohn als weiterer Beleg für die Indikation zu sparsamen Resektionen. *Chirurgie* 1998; 69(5): 546-554
- 21 Patil SA, Cross RK. Update in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Current Gastroenterology Report* 2013; 15(3): 314
- 22 Miner PB. Clinical features, course, laboratory findings and complications in ulcerative colitis. In: Kirsner JB *Inflammatory bowel disease*, WB Saunders Company, 5th Edition 2000: 299-304
- 23 Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, Herfarth C, Heuschen G. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120(4): 841-847

- 24 Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. *British Medical Journal* 2000; 320(7242): 1119-1123
- 25 Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskis L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2(1): 1-23
- 26 Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988; 29(3): 342-345
- 27 Hoffmann JC, Zeitz M, Bischoffs SC, Brambs J, Bruch HP, Buhr HJ, Dignaß A, Fischer I, Fleig W, Fölsch UR, Herrlinger K, Höhne W, Jantschek G, Kaltz B, Keller KM, Knebel U, Kroesen AJ, Kruis W, Matthes H, Moser G, Mundt S, Pox C, Reinshagen M, Reißmann A, Riemann J, Rogler G, Schmiegel W, Schölmerich J, Schreiber S, Schwandner O, Selbmann HK, Stange EF, Utzig M, Wittekind C. Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zusammen mit dem Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Leitlinie der DGVS. *Zeitschrift Gastroenterologie* 2004; 42(9): 979-1032
- 28 Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, Bolder U, Frieling T, Güldenzoph H, Hahn K, Jauch KW, Schindler K, Stein J, Volkert D, Weimann A, Werner H, Wolf C, Zürcher G, Bauer P, Lochs H. The German hospital malnutrition study. *Clinical Nutrition* 2006; 25(4): 563-572
- 29 Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ, Ockenga J, Schmidt S, Schütz T, Selberg O, Volkert D. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2003; 28(1): 10-25

- 30 Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, Druml W, Schindler K, Ballmer PE, Bischoff SC, Weimann A, Lochs H. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), DGEM-Terminologie in der klinischen Ernährung. Aktuelle Ernährungsmedizin; 38(2): 97-111
- 31 Hebebrand J, Heseker H, Himmelmann GW, Schäfer H, Remschmidt H. Altersperzentilen für den Body-Mass-Index aus Daten der Nationalen Verzehrstudie einschließlich einer Übersicht zu relevanten Einflußfaktoren. Aktuelle Ernährungsmedizin 1994; 19(5): 259-265
- 32 Pirlich M, Luhmann N, Schütz T, Plauth M, Lochs H. Mangelernährung bei Klinikpatienten: Diagnostik und klinische Bedeutung. Aktuelle Ernährungsmedizin 1999; 24: 260(5)-266
- 33 Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clinical Nutrition 2003; 22(3): 321-336
- 34 Hackl JM. Ermittlung des Ernährungsstatus. In: Stein J, Jauch KW (Hrsg.): Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie. Springer, 2003: 4-19
- 35 Lübke H, Meier R, Lochs H, Bischoff S, Engelmann N, Thul P, Löser C, Keim V. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Gastroenterologie. Aktuelle Ernährungsmedizin 2003; 28(1): 69-86
- 36 Altomare R, Damiano G, Abruzzo A, Palumbo VD, Tomasello G, Buscemi S, Lo Monte AI. Enteral nutrition support to treat malnutrition in inflammatory bowel disease. Nutrients 2015; 7(4): 2125-2133
- 37 Forbes A, Goldesgeyme E, Paulon E. Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 2011; 35(5): 571-580

- 38 Bischoff, Koletzko B, Lochs H, Meier R. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE) und der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)- Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 4) – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Aktuelle Ernährungsmedizin 2014; 39(03): e72-e98
- 39 O’Sullivan M, O’Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 2006; 20(3): 561-573
- 40 Bryant RV, Ooi S, Schultz CG. Low muscle mass and sarkopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2015; 41(9): 895-906
- 41 Reynolds JV, O’Farrelly C, Feighery C Murchan P, Leonard N, Fulton G, O’Morain C, Keane FB, Tanner WA. Impaired gut barrier function in malnourished patients. British Journal of Surgery 1996; 83(9): 1288-1291
- 42 Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD, Andrews JM. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2013; 38(3): 213-225
- 43 Norman K, Smoliner C, Kilbert A, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Disease-related malnutrition but not underweight by BMI is reflected by disturbed electric tissue properties in the bioelectrical impedance vector analysis. British Journal of Nutrition 2008; 100(3): 590-595
- 44 Pirlich M, Plauth M, Lochs H. Bioelektrische Impedanzanalyse: Fehlerquellen und methodische Grenzen bei der klinischen Anwendung zur Analyse der Körperzusammensetzung. Aktuelle Ernährungsmedizin 1999; 24: 81-90,

- 45 Kyle UG, Pirlich M, Lochs H, Schuetz T, Pichard C. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study. *Clinical Nutrition* 2005; 24(1): 133-142
- 46 Dörhöfer R, Pirlich M. *Das BIA-Kompendium*, Data-Input GmbH, Darmstadt, 3. Ausgabe 2007.
- 47 Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Post CL, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition* 2003; 19(5): 422-426
- 48 Stobäus N, Pirlich M, Valentini L, Schulzke JD, Norman K. Determinants of bioelectrical phase angle in disease. *British Journal of Nutrition* 2012; 107(8): 1217-1220
- 49 Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *American Journal of Clinical Nutrition* 1988; 48(1): 16-23
- 50 Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Hoffman S, Lis CG. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 80(6): 1634-1638
- 51 Schwenk A, Beisenherz A, Römer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72(2): 496-501
- 52 Pirlich M, Schütz T, Spachos T, Ertl S, Weiss ML, Lochs H, Plauth M. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 2000; 32(6): 1208-1215
- 53 Pirlich M, Schütz T, Ockenga J, Biering H, Gerl H, Schmidt B, Ertl S, Plauth M, Lochs H. Improved assessment of body cell mass by segmental bioimpedance analysis in malnourished subjects and acromegaly. *Clinical Nutrition* 2003; 22(2): 167-174

- 54 Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM, Porayko MK, Therneau TM, Malinchoc M, DiCecco SR, Francisco-Ziller NM, Kasparova P, Charlton MR. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplantation* 2000; 6(5): 575-581
- 55 Elia M, Lunn PG. Biological markers of protein-energy malnutrition. *Clinical Nutrition* 1997; 16: 11-17
- 56 Ott M, Fischer H, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF, Lembcke B. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndroms* 1995; 9(1): 20-25
- 57 Bosity-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Piccoli A, Müller MJ. Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body-composition analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 82(1): 60-68
- 58 Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C; Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition* 2004; 23(5): 1226-1243
- 59 Bosity-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex and body mass index. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2006; 30(4): 309-316
- 60 Kyle UG, Genton L, Pichard C. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. *Clinical Nutrition* 2013; 32(2): 294-299
- 61 Gunn SM, Halbert JA, Giles LC, Stepien JM, Miller MD, Crotty M. Bioelectrical phase angle values in a clinical sample of ambulatory rehabilitation patients. *Dynamic Medicine* 2008; 7: 14

- 62 Martinoli R, Mohamed EI, Maiolo C, Cianci R, Denoth F, Salvadori S, Iacopino L. Total body water estimation using bioelectrical impedance: a meta-analysis of the data available in the literature. *Acta Diabetologica* 2003; 40 Suppl 1: 203-206
- 63 Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *American Journal of Clinical Nutrition* 1996; 64: 524-532
- 64 Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 1986; 44(3): 417-424
- 65 Queen Samour P and King K. *Handbook of Pediatric Nutrition*. Third Edition 2005
- 66 Mensink G, Burger M, Beitz R, Henschel Y, Hintzpeter B. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Was essen wir heute? Robert-Koch-Institut, Berlin (Hrsg.) 2002
- 67 Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology* 2005; 2(12): 580-586
- 68 Löffler G, Petrides PE. *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer Verlag, 6. Auflage 1998
- 69 Hallbach J. *Klinische Chemie und Hämatologie: Biomedizinische Analytik für MTLA und Studium*, Thieme Verlag, 3. Auflage 2011
- 70 Kasper H. *Ernährungsmedizin und Diätetik*, Urban und Fischer Verlag, 11. Auflage 2009,
- 71 Biesalski HK, Fürst P, Kasper H, Kluthe R, Pöler W, Puchstein C, Stähelin HB. *Ernährungsmedizin*, 1. Auflage 1995
- 72 Selberg O, Sel S. The adjunctive value of routine biochemistry in nutritional assessment of hospitalized patients. *Clinical Nutrition* 2001; 20(6): 477-485

- 73 Geerling BJ, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Nutrition and inflammatory bowel disease: an update. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1999; 230: 95-105
- 74 Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1 (8167): 514
- 75 British Columbia Ministry of Health Services. Worksheet based on the Harvey-Bradshaw Index. British Columbia Ministry of Health Services website. (Accessed September 23, 2010, at <https://www.health.gov.bc.ca/exforms/pharmacare/5374fil.pdf>.)
- 76 Bennebroek Evertsz F, Nieuwkerk PT, Stokkers PC, Ponsioen CY, Bockting CL, Sanderman R, Sprangers MA. The patient simple clinical colitis activity index (P-SCCAI) can detect ulcerative colitis (UC) disease activity in remission: A comparison of the P-SCCAI with clinician-based SCCAI and biological markers. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7(11): 890-900
- 77 Pirlich M, Krüger A, Lochs H. BIA-Verlaufsuntersuchungen: Grenzen und Fehlermöglichkeiten. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2000; 25: 64-69
- 78 Norman K, Stobäus 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. *Journal of Clinical Nutrition* 2010; 92(3): 612-619
- 79 Kyle UG, Soundar EP, Genton L, Pichard C. Can phase angle determined by bioelectrical impedance analysis assess nutritional risk? A comparison between healthy and hospitalized subjects. *Clinical Nutrition* 2012; 31(6): 875-881
- 80 Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis-clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clinical Nutrition* 2012; 31(6): 854-861

- 81 Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN Jr. . Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 82(1): 49-52
- 82 Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition* 2002; 18(2): 153-167
- 83 Siddiqui NI, Khan SA, Shoeb M, Bose S. Anthropometric Predictors of Bio-Impedance Analysis (BIA) Phase Angle in Healthy Adults. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2016; 10 (6): CCO 1-4
- 84 Dittmar M. Reliability and variability of bioimpedance measures in normal adults: effects of age, gender, and body mass. *American Journal of Physical Anthropology* 2003; 122(4): 361-370
- 85 Gupta D, Lis CG, Dahlk SL Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *British Journal of Nutrition* 2004; 92(6): 957-962
- 86 Hui D, Bansal S, Morgado M, Dev R, Chisholm G, Bruera E. Phase angle for prognostication of survival in patients with advanced cancer: preliminary findings. *Cancer* 2014; 120(14): 2207-2214
- 87 Werkstetter KJ, Ullrich J, Schatz SB. Lean body mass, physical activity and quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012; 6(6): 665-673
- 88 Capristo E, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Gasbarrini G. Metabolic features of inflammatory bowel disease in a remission phase of the disease activity. *Journal of Internal Medicine* 1998; 243(5): 339-347

- 89 Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Body composition in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *The American Journal of Gastroenterology* 2003; 98(7): 1556-1562
- 90 Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *European Journal of Clinical Nutrition* 2000; 54(6): 514-521
- 91 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(7): 694-702
- 92 Capristo E, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Gasbarrini G. Glucose metabolism and insulin sensitivity in inactive inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999; 13(2): 209-217
- 93 Geerling BJ, Lichtenbelt WD, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Gender specific alterations of body composition in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *European Journal of Clinical Nutrition* 1999; 53(6): 479-485
- 94 Süttmann U, Ockenga J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Müller MJ. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1995; 8(3): 239-246
- 95 Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Müller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997; 25(3): 652-657
- 96 Cai Z, Cai D, Yao D, Chen Y, Wang J, Li Y. Associations between body composition and nutritional assessments and biochemical markers in patients with chronic radiation enteritis: a case-control study. *Nutrition Journal* 2016; 15 (1): 57

- 97 Costa CO, Carrilho FJ, Nunes VS, Sipahi AM, Rodrigues M. A snapshot of the nutritional status of Crohn's disease among adolescents in Brazil: a prospective cross-sectional study. *BMC Gastroenterology* 2015; 15: 172
- 98 Olivieri FM, Lisciandrano D, Ranzi T, Taioli E, Cermesoni L, Piodi LP, Nava MC, Vezzoli M, Bianchi PA. Bone mineral density and body composition in patients with ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95(6): 1491-1494
- 99 Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J, Wiroth JB, Zeanandin G, Arab K, Hébuterne X. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflammatory Bowel Disease* 2008; 14(11): 1562-1568
- 100 Holt DQ, Strauss BJ, Lau KK, Moore GT. Body composition analysis using abdominal scans from routine clinical care in patients with Crohn's Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2016; 51(7): 842-847
- 101 Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008; 57(11): 1518-1523
- 102 Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2005; 11(8): 707-712

## 7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christoph Daniel Dölger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Körperzusammensetzung von Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa verglichen mit einem gesunden Kontrollkollektiv“ 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

### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Christoph Daniel Dölger hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

**Dölger C**, Schulze H, Thieringer J, Stein J, Dignaß A. Body composition in Crohn's disease patients but not in ulcerative colitis patients is different compared to healthy controls. Poster: 21st United European Gastroenterology Week, 2013, Berlin

Eigenständiges Verfassen und Präsentation des Posters auf dem Kongress.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **8. Lebenslauf**

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

## 9. Publikationsliste

**Dölger C**, Schulze H, Thieringer J, Stein J, Dignaß A. Body composition in Crohn's disease patients but not in ulcerative colitis patients is different compared to healthy controls. Poster: 21st United European Gastroenterology Week, 2013, Berlin

## **10. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Axel Dignaß danke ich für die Überlassung des Themas, seine Hilfe bei der Organisation des Studienablaufs und für seine sehr menschliche und zuverlässige Art beim Begleiten der Arbeit.

Besonders möchte ich auch Dr. Hermann Schulze für seine wichtigen Impulse und Anregungen in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit danken.

Für die Unterstützung bei der Rekrutierung von Probanden möchte ich mich beim gesamten MVZ des Markus-Krankenhauses Frankfurt bedanken. Natürlich gilt mein Dank auch allen Patienten und gesunden Probanden, die sich für meine Messungen zur Verfügung gestellt haben.

Ohne die stetige Motivation und Unterstützung meiner fabelhaften Frau Conny wäre diese Arbeit in meiner jetzigen Lebenssituation nicht möglich gewesen. Tausend Dank dafür!

Auch meiner übrigen Familie, insbesondere Dir, Mutter, möchte ich für den Zuspruch und vor allem für die liebevolle Betreuung unserer Tochter Josefine danken.