

Aus der medizinischen Klinik für Gastroenterologie,

Infektiologie und Rheumatologie

Klinikdirektor : Univ.-Prof. Dr. Bertram Wiedenmann

Charité Universitätsmedizin Berlin

Charité Campus Mitte

DISSERTATION

Untersuchungen zum Einfluss des viszeralen Fettgewebes auf die Aktivität chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian von Kraft

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.09.2015

Widmung

Meinem Sohn

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt	8
2	Einleitung	12
2.1	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - Morbus Crohn	12
2.2	Die Körperzusammensetzung beim Morbus Crohn	14
2.3	Herleitung der Hypothese und Ziel der Arbeit	18
3	Patienten, Material, und Methoden	19
3.1	Patienten und Kontrollen, Rekrutierung	19
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.3	Übersicht der erhobenen Daten und Begriffserklärung	21
3.4	Untersuchungsablauf und Verlaufskontrolle	23
3.5	Die Methoden im Einzelnen	24
3.5.1	Bestimmung der Körperzusammensetzung	24
3.5.1.1	Anthropometrie	24
3.5.1.2	Air-Dysplacement-Plethysmographie (ADP)	25
3.5.1.3	Abdomen-Sonographie	25
3.5.1.4	MRT	26
3.5.2	Laborbestimmungen	27
3.5.3	Erhebung des Crohn's Disease Activity Index und des Harvey-Bradshaw-Index	28
3.5.4	Phänotyp	28
3.5.5	Statistische Auswertung	28
4	Ergebnisse	29
4.1	Charakterisierung der Probandengruppen	29
4.2	Unterschiede in der Körperzusammensetzung zwischen MC-Patienten und Kontrollen sowie zwischen MC-Patienten mit unterschiedlicher Remissionsdauer	31
4.3	Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und der aktuellen Krankheitsaktivität, dem Phänotyp sowie der Medikamentenanamnese am Untersuchungstag	34
4.3.1	Krankheitsaktivität	34
4.3.2	Phänotyp	36
4.3.3	Medikamente	41
4.4	Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und dem Outcome	42

4.5	Ultraschallmarker der viszeralen Fettmasse	44
4.5.1	Die Ultraschallmarker im Gruppenvergleich	44
4.5.2	Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und den Ultraschall-Markern	46
5	Diskussion	51
5.1	Unterschiede in der Körperzusammensetzung zwischen MC-Patienten und Kontrollen sowie zwischen MC-Patienten mit unterschiedlicher Remissionsdauer	52
5.2	Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und der aktuellen Krankheitsaktivität, dem Phänotyp sowie der Medikamentenanamnese am Untersuchungstag	58
5.3	Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und dem Outcome	63
5.4	Ultraschall-Marker der viszeralen Fettmasse	65
5.5	Zusammenfassung und Ausblick	71
6	Anhang	73
6.1	Aktivitätsscores des Morbus Crohn	73
6.1.1	Der Crohn´s disease activity index	73
6.1.2	Der Harvey-Bradshaw-Index	74
7	Literaturverzeichnis	76
8	Eidesstattliche Versicherung	84
9	Lebenslauf	85
10	Danksagung	88

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Abstand von der abdominellen Fett-Haut-Grenze bis zur abdominellen Fett-Muskelgrenze	26
Abbildung 2: Abstand von der abdominellen Fett-Muskelgrenze bis zur Hinterwand der Aorta	26
Abbildung 3: Oberfläche des perirenal Fettkörpers	26
Abbildung 4: Darstellung des viszeralen Fettgewebes im MRT	27
Abbildung 5: Vergleich der Körperfettmasse und viszeralen Fettmasse zwischen Kontrollen, MC-Patienten in langfristiger Remission und MC-Patienten in kurzfristiger Remission	33
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und der prozentualen Fettmasse	35
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und der viszeralen Fettmasse	35
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett	35
Abbildung 9: Vergleich der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett zwischen MC-Patienten mit zwei Komplikationen (Fisteln, Stenosen) und MC-Patienten ohne Komplikationen	39
Abbildung 10: Vergleich der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett zwischen MC-Patienten mit und MC-Patienten ohne perianalem Befall	40
Abbildung 11: Vergleich der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett zwischen MC-Patienten mit und MC-Patienten ohne Adalimumab in der Medikamentenanamnese	41
Abbildung 12: Zusammenhang zwischen der viszeralen Fettmasse und dem Outcome (Harvey-Bradshaw-Index nach 6 Monaten, Rezidive)	43
Abbildung 13: Korrelation zwischen der viszeralen Fettmasse, bezogen auf das Gesamtkörperfett und dem Harvey-Bradshaw-Index nach 6 Monaten	44
Abbildung 14: Die Ultraschallparameter im Gruppenvergleich	45
Abbildung 15: Korrelation zwischen den Ultraschall-Markern und der viszeralen Fettmasse	48
Abbildung 16: Einflussfaktoren der Körperzusammensetzung	51

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
Tabelle 2: Übersicht der erhobenen Parameter.....	22
Tabelle 3: Relevante Parameter der Körperzusammensetzung	24
Tabelle 4: Grundlegende Charakteristika, Phänotyp und Medikation der Probandengruppen	29
Tabelle 5: Körperzusammensetzung der Probandengruppen	31
Tabelle 6: Korrelation zwischen der Körperfettmasse sowie der viszeralen Fettmasse der MC-Patienten und den Aktivitätsmarkern sowie den Entzündungsparametern am Untersuchungstag.....	34
Tabelle 7: Körperfettmasse und viszerale Fettmasse bei MC-Patienten mit unterschiedlichem Erkrankungsalter	36
Tabelle 8: Körperfettmasse und viszerale Fettmasse bei MC-Patienten mit unterschiedlichem Befallsmuster	37
Tabelle 9: Körperfettmasse und viszerale Fettmasse bei MC-Patienten mit unterschiedlichen Komplikationen (keine Komplikationen, Fisteln, Stenosen)	38
Tabelle 10: Körperfettmasse und viszerale Fettmasse bei MC-Patienten mit und MC-Patienten ohne perianalem Befall	40
Tabelle 11: Körperfettmasse und viszerale Fettmasse bei MC-Patienten mit und ohne Adalimumab in der Medikamentenanamnese	41
Tabelle 12: Körperfettmasse und viszerale Fettmasse bei MC-Patienten mit und ohne Budesonid in der Medikamentenanamnese	42
Tabelle 13: Zusammenhang zwischen der viszeralen Fettmasse und dem Outcome (Harvey-Bradshaw-Index nach 6 Monaten, Rezidive)	43
Tabelle 14: Die Ultraschallparameter im Gruppenvergleich.....	44
Tabelle 15: Korrelation zwischen den Ultraschallparametern und der Körperzusammensetzung der MC-Patienten und Kontrollen	46
Tabelle 16: Der Crohn's disease activity index.....	73
Tabelle 17: Der Harvey-Bradshaw-Index.....	74
Tabelle 18: Die Wiener- und Montreal-Klassifikation des M.Crohn.....	75

Verzeichnis der Abkürzungen

ADP	Air-Dysplacement-Plethysmographie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CT	Computertomographie
ECRC	Experimental and clinical research centre
ED	Erstdiagnose
MC-Patient	Patient mit Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomographie
ROI	Region Of Interest
SPSS	Statistic Package for Social Sciences
TNFalpha	Tumor Nekrose Faktor alpha
Z.n.	Zustand nach

1 Abstrakt

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen weisen im Vergleich zu gesunden Probanden eine geringere fettfreie Körpermasse [1] und eine erhöhte Körperfettmasse [2, 3] auf. Untersuchungen deuten darauf hin, dass die viszerale Fettmasse bei Patienten mit Morbus Crohn erhöht ist [4]. Bereits B.Crohn beschrieb in 1932, dass der entzündete Darmabschnitt dieser Patienten von einer vermehrten viszeralen Fettmasse umgeben ist [5]. Die Ursachen, Mechanismen und klinische Bedeutung dieses Phänomens sind unklar. Aktuellere Studien postulierten, dass Adipozyten in hypertrophiertem mesenterialen Fettgewebe Zytokine sezernieren, die aktiv an der Pathogenese des Morbus Crohn beteiligt sein könnten [6]. Die Akkumulation des viszeralen Fettgewebes wird sogar als primäres Ereignis beim Morbus Crohn diskutiert [7]. Aktuell bleibt ungeklärt, ob die Hypertrophie des mesenterialen Fettgewebes Ursache oder Folge der intestinalen Entzündung ist. Aus klinischer Sicht werfen diese Publikationen mehrere Fragen auf: Hängt die Krankheitsaktivität des Morbus Crohn mit der viszeralen Fettmasse zusammen? Korreliert die viszerale Fettmasse mit dem Krankheitsverlauf oder dem Auftreten von Rezidiven? Welche Faktoren haben einen Einfluss auf die viszerale Fettmasse während der Therapie? Kann die viszerale Fettmasse sonographisch quantifiziert werden?

Ziel dieser Studie war,

- (I) zu untersuchen, ob sich die Körperzusammensetzung zwischen MC-Patienten und gesunden Probanden sowie zwischen MC-Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität unterscheidet.
- (II) den Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und der Krankheitsaktivität, dem Phänotyp, der Medikamenteneinnahme sowie dem Krankheitsverlauf bei MC-Patienten zu untersuchen.
- (III) zu untersuchen, ob sich die viszerale Fettmasse mittels Ultraschall abschätzen lässt.

Methoden: Die Körperzusammensetzung von 32 MC-Patientinnen in Remission und 20 nach Geschlecht, Alter und BMI gematchte gesunde Kontrollen wurde mittels Air-Dysplacement-Plethysmographie und Magnetresonanztomographie erfasst. Bei allen Probanden wurden drei Ultraschallmarker der viszeralen Fettmasse gemessen. Die

Einschätzung der Krankheitsaktivität erfolgte mittels CDAI, Harvey-Bradshaw-Index und laborchemischen Entzündungsmarkern. Die Medikamenteneinnahme, die zukünftige Krankheitsaktivität und das Auftreten von Rezidiven wurden durch Aktenauswertung sowie einer telefonischen Nachbefragung beurteilt.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: MC-Patienten zeigten im Vergleich zu Kontrollen eine zentrale Fettakkumulation, die bei MC-Patienten in kurzfristiger Remission besonders ausgeprägt war. Die viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett der MC-Patienten korrelierte mit den laborchemischen Aktivitätsmarkern und war bei MC-Patienten mit Ileocolonbefall sowie bei MC-Patienten unter Anti-TNF-Medikation erhöht. Die viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett ist möglicherweise mit der Krankheitsaktivität nach 6 Monaten assoziiert. Die sonographisch gemessene Distanz zwischen der abdominellen Fett-Muskel-Grenze und der Hinterwand der Aorta ist bei MC-Patienten und Kontrollen mit der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett assoziiert.

1 Abstract

Patients with inflammatory bowel disease show a lower lean body mass [1] and an increased body fat mass [2, 3] compared to healthy controls. Additionally, studies demonstrated an increased visceral fat mass in patients with Crohn's disease (CD) [4]. This phenomenon, in which the inflamed intestine is surrounded by an increased amount of visceral fat, was first described in 1932 by B. Crohn [5]. Causes, mechanisms and clinical significance of these findings have not yet been recognized sufficiently in research.

Recent studies postulated, that adipocytes in hypertrophic mesenteric fat secrete cytokines, which could be actively involved in the pathogenesis of CD [6]. The accumulation of visceral adipose tissue is discussed even as a primary event in CD [7]. Currently, it remains unclear whether the hypertrophy of mesenteric adipose tissue is cause or consequence of intestinal inflammation. From a clinical perspective, these publications raise several questions: Is disease-activity of CD-patients associated with visceral fat mass? Does visceral fat mass correlate with the disease-course or relapse-rates? Which factors impact visceral fat mass during therapy? Can visceral fat mass be quantified by ultrasound?

Objective of this study was to:

- (I) investigate differences in body composition between CD-patients and healthy subjects as well as between CD-patients with different duration of remission.
- (II) investigate the association between body composition and disease activity, phenotype, medication and disease-course in CD-patients.
- (III) investigate whether visceral fat mass can be quantified using ultrasound.

Methods: 32 CD-patients in remission and 20 healthy controls matched for sex, age and BMI were examined on body composition by Air-Dysplacement-Plethysmography and MRI. In all participants, three ultrasound-markers of visceral fat mass were measured. Disease-activity was measured by CDAI, Harvey-Bradshaw-index and laboratory-markers of inflammation. Medication, future disease-activity and recurrences were assessed by evaluating patient-records and telephone follow-up.

Results and Conclusion: CD-patients showed central fat accumulation compared to controls, which was particularly pronounced in CD-patients with short-term remission. The proportion of visceral fat and total body fat of CD-patients correlated with laboratory

activity-markers and was increased in CD-patients with ileocolonic CD and in CD-patients on anti-TNF-therapy compared to CD-patients with colonic CD or without anti-TNF-therapy. The proportion of visceral fat and total body fat is possibly associated with disease-activity after 6 months. In CD-patients, the sonographically measured distance between the abdominal fat-muscle boundary and the posterior wall of the aorta is associated with the proportion of visceral fat and total body fat.

2 Einleitung

2.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - Morbus Crohn

Zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zählt die Enteritis regionalis Crohn, auch Morbus Crohn genannt, sowie die Colitis ulcerosa. Der Morbus Crohn wird ist durch segmentär auftretende Entzündungsherde gekennzeichnet. Diese können im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten, sind jedoch am häufigsten im terminalen Ileum lokalisiert. Zum charakteristischen klinischen Bild gehört ein phasenhafter Krankheitsverlauf, bei dem sich Remissionen und Schübe zeitlich abwechseln. Die Gründe für eine steigende Inzidenz, die noch unbekannt Äthiologie sowie die Entwicklung vielfältiger Ausprägungsformen dieser Erkrankung sind bislang unklar [8]. Inzidenz und Prävalenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) weisen eine hohe Varianz auf, sowohl innerhalb als auch zwischen geografischen Regionen [9]. Berichte zur Inzidenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind bislang kontrovers. Während einige Arbeiten eine steigende Inzidenz in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zeigten, berichteten andere über ein Plateau oder einen Rückgang in bestimmten Regionen. Möglicherweise ist das vermehrte Auftreten von CED mit steigendem Industrialisierungsgrad assoziiert. Die höchste Inzidenz und Prävalenz findet man demnach in Nord-Amerika und Europa. Der Morbus Crohn hat die höchste Inzidenz in Nordamerika (20,2/100.000) und Europa (12,7/100.000), gegenüber einer Inzidenz von nur 5,0/100.000 in Asien bzw. dem Mittleren Osten. Die Prävalenz dagegen ist am höchsten in Europa (322/100.000) und in Nordamerika (319/100.000). Der Häufigkeitsgipfel für den Ausbruch der Erkrankung liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Eine Prädominanz des männlichen oder weiblichen Geschlechts ist bisher nicht bekannt.

Zur Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gibt es mehrere Hypothesen. Diese Hypothesen betonen jeweils unterschiedliche Aspekte der Pathogenese ohne sich gegenseitig auszuschließen. Es ist generell akzeptiert, dass die Krankheit durch Umweltfaktoren in Kombination mit einer Barrierestörung der Mukosa gegenüber bakteriellen Antigenen bei einer genetischen Prädisposition ausgelöst werden kann. Das Immunsystem der Darmschleimhaut reagiert dabei auf die physiologische Darmflora mit einer überschießenden und sich selbst unterhaltenden Entzündungsreaktion. Hintergrund für die Annahme einer genetischen Komponente [10, 11] ist die familiäre Häufung dieser Erkrankungen, die bereits in der Mitte des vorigen Jahrhunderts

beschrieben wurde. Durch den Einsatz neuer Untersuchungsmethoden ist es jedoch erst in der letzten Dekade gelungen, die genetischen Aspekte der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen teilweise aufzuklären. Diese bestätigten, dass chronisch-entzündliche Darmerkrankungen eine relativ konsistente familiäre Häufung aufweisen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Geschwister von Betroffenen ein 15- bis 50-faches Risiko, an Morbus Crohn zu erkranken. Auch der Phänotyp der Erkrankung, der sich durch das Alter bei Erstmanifestation, dem Befallsmuster sowie dem Auftreten von Fisteln und Stenosen kennzeichnet ist in Familien mit mehreren Erkrankten überdurchschnittlich häufig konkordant. Zwillingsstudien konnten auch eine erhöhte Konkordanz bei Zwillingen nachweisen. Sowohl eineiige als auch zweieiige Zwillinge haben mit 50% bzw. 4% eine erhöhte Konkordanz. Diese Zahlen – die Spanne von 4-40% bei Zwillingen – lassen auf die genetische Komponente schließen. Die Abweichung von der vollständigen Konkordanz demonstriert jedoch auch, dass Umweltfaktoren zum Risiko der Erkrankung beitragen. Inzwischen konnten Untersuchungen mittels molekularbiologische Methoden, beispielsweise Kopplungsanalysen bzw. Positionsklonierung, eine Serie von Krankheitsgenen identifizieren, die mit dem Auftreten des Morbus Crohn assoziiert sind. Insgesamt handelt es sich beim Morbus Crohn nicht um einen klassischen Erbgang, sondern um eine polygene Erkrankung, wobei sich das Erkrankungsrisiko aus dem Zusammenspiel zwischen mehreren Genen und Umweltfaktoren ergibt.

Leitsymptome der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind teils kolikartige Bauchschmerzen und mit Schleim belegte Durchfälle. Blutbeimengungen im Stuhl kommen beim Morbus Crohn nur selten vor, diese sind typisch für die Colitis ulcerosa. Die Schmerzen können den ganzen Magen-Darm-Trakt betreffen und von Völlegefühl und Meteorismus begleitet sein. In der körperlichen Untersuchung lassen sich häufig walzenförmige Resistenzen ertasten. Die Beobachtung, dass die Schmerzen am häufigsten im rechten Unterbauch lokalisiert sind, lässt sich aus dem Befallsmuster erklären: bei 30-40% der Patienten ist ausschließlich der Dünndarm befallen. Weitere 40-55% haben eine zusätzliche Beteiligung des Colons. Ein ausschließlicher Colon-Befall findet sich bei 15-25% der Patienten [12]. Die Stuhlfrequenz kann im akuten Schub bis zu 20 oder 30 Mal täglich betragen, sodass bei vielen CED-Patienten starke Gewichtsverluste oder Entgleisungen des Elektrolythaushalts auftreten. Bei ausgedehntem Ileum-Befall können Komplikationen, wie ein Malabsorptionssyndrom mit konsekutivem Vitamin B12-Mangel und megaloblastärer Anämie, Gallensäure-Verlustsyndrom

sowie chologerer Diarrhoe auftreten. Das Risiko für Cholesterin-Gallensteine und Oxalat-Nierensteine ist bei CED-Patienten erhöht. Häufiger werden die extraintestinalen Manifestationen des Morbus Crohn beobachtet. Dazu gehören das Erythema nodosum, das Pyoderma gangraenosum der Haut, sowie die durch Malabsorption verursachte Zinkmangeldermatose. Bei 15-20% der Patienten findet sich eine Arthritis [12]. Auch Augenentzündungen (z.B. Uveitis) oder eine primär sklerosierende Cholangitis können mit dem Morbus Crohn assoziiert sein, letztere jedoch eher mit der Colitis ulcerosa. 40% aller Crohn-Patienten leiden unter Fisteln, dabei stellen Analfisteln ein häufiges Erstsymptom der Erkrankung dar. Abszesse treten seltener, in etwa 25% der Fälle, auf. Eine der schwersten Komplikationen ist der Ileus [8]. Im histologisch-pathologischen Bild offenbaren sich häufig granulomatöse Läsionen mit transmuraler Ausprägung. Die Entzündungsherde sind dabei als ödematös aufgetriebene Schleimhautinseln erkennbar, die ähnlich wie bei einem Pflastersteinrelief angeordnet sind.

Zur medikamentösen Therapie stehen vier Substanzgruppen zu Verfügung: Aminosalicylate, Glucocorticoide, Immunsuppressiva und Biologicals (wie der TNF-alpha-Antikörper Infliximab), die als Immunmodulatoren in die Krankheitsmechanismen eingreifen [13]. Trotz bereits existierender Möglichkeiten, in das Krankheitsgeschehen einzugreifen, ist eine weitere Erforschung der Entstehungsmechanismen und des Ablaufs der Entzündungsreaktion erforderlich, um eine bessere Kontrolle der Erkrankung zu ermöglichen.

Kurz gefasst kann der Morbus Crohn als eine Erkrankung verstanden werden, die bei genetischer Prädisposition aus einem Zusammenspiel zwischen einer gestörten intestinalen Barriere, einer inadäquaten Immunantwort gegenüber der bakteriellen Darmflora und Umweltfaktoren entsteht. Die zahlreichen Komplikationen und der konsekutive Leidensdruck der Patienten sowie die steigende Inzidenz zeigen, wie dringlich die weitere Aufklärung ihrer Ursachen und Pathogenese ist.

2.2 Die Körperzusammensetzung beim Morbus Crohn

Mehrere Publikationen demonstrierten bereits, dass Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung sich, auch in Remission und bei normalem BMI, in Ihrer Körperzusammensetzung von gesunden Probanden unterscheiden. Hinsichtlich der Fettmasse und der fettfreien Masse von an Morbus Crohn erkrankten Patienten ist die Studienlage kontrovers. Während einige Arbeiten eine erhöhte gesamte Fettmasse bei

Patienten mit Morbus Crohn beschrieben [2, 3], beobachteten andere Studien eine gleichbleibende [1, 3, 14-19] oder erniedrigte [20-26] gesamte Fettmasse. Diese Studien kamen zum Schluss, dass die fettfreie Masse bei MC-Patienten im Vergleich zu Kontrollen erniedrigt [1, 16, 18, 26] [27], gleichbleibend [14, 17, 19-25] oder erhöht [28] ist. Im Gegensatz dazu ergaben Beobachtungen, dass die viszerale Fettmasse bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht ist [2, 29]. Als Ursache für die Unterschiede in der Fettmasse und fettfreien Masse kommen unter anderem eine krankheitsbedingte Mangelernährung (zum Beispiel durch eine verminderte Nahrungsaufnahme [30] und krankheitsbedingter Malabsorption), ein durch die Inflammation erhöhter intestinaler Proteinverlust sowie metabolische Veränderungen [31, 32] (zum Beispiel eine gesteigerte Lipidoxidation [20-22, 26] und ein erhöhter Grundumsatz bezogen auf das Körpergewicht [20, 22]) in Frage. Die Vermehrung des viszeralen Fettgewebes und deren Zusammenhang mit der Klinik und Pathophysiologie des Morbus Crohn sind bisher noch nicht ausreichend aufgeklärt. Bisherige Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass das viszerale Fettgewebe nicht nur eine „passive“ Rolle als Energiespeicher spielt, sondern auch bei gesundem Probanden über die Ausschüttung von Mediatoren an entzündlichen Prozessen und an der Entstehung einiger Erkrankungen aktiv beteiligt ist [33]. Bereits Burril B. Crohn beschrieb in 1932 die Hypertrophie des mesenterialen Fettgewebes, auch „Creeping fat“ [34] genannt, als charakteristisches Symptom der nach ihm benannten Erkrankung [5]. Dabei wird der entzündlich veränderte Darmabschnitt teilweise oder insgesamt von mesenterialem Fettgewebe umhüllt.

Aktuelle Studien haben bestätigt, dass MC-Patienten bereits beim Krankheitsausbruch eine Akkumulation an viszeralem Fettgewebe aufweisen [29]. Diese Studien ergeben Hinweise für einen Einfluss der mesenterialen Fettgewebshypertrophie auf die Klinik und Pathophysiologie des Morbus Crohn, jedoch sind die genauen Mechanismen noch nicht ausreichend aufgeklärt. In diesem Zusammenhang stellten Behr et. al. die aktuelle Hypothese zur Pathogenese der CED in Frage [7]. Im konventionellen Krankheitsmodell des Morbus Crohn besteht das primäre Ereignis in einer Schädigung der mukosalen Barriere mit konsekutiver Invasion von Bakterien aus dem Darmlumen in submukosale Strukturen, die letztendlich zu einer Immunantwort mit mesenterialer Lymphadenitis („reaktive Lymphknoten“) und systemischer Krankheitsmanifestation führt. Dieses Krankheitsmodell kann nicht zufriedenstellend mit den Erkenntnissen aus genetischen und immunologischen Studien in Übereinstimmung gebracht werden. Diese weisen da-

rauf hin, dass die mit Morbus Crohn assoziierten Gene eine Rolle bei der Abwehr gegen intrazelluläre Erreger (die kein Bestandteil der „normalen“ intestinalen Flora sind) spielen. Auch der Mechanismus der Barrierestörung ist im genannten Modell ungeklärt, da diese weder durch die physiologische intestinale Bakterienbesiedlung noch durch die mit dem Morbus Crohn assoziierten genetischen Veränderungen erklärt werden kann. Nur ein geringer Anteil der Personen entwickelt einen Morbus Crohn, selbst wenn diese auf Grund dieser genetischen Veränderungen einem erhöhten Erkrankungsrisiko ausgesetzt sind. Auf Grund dieser Unklarheiten schlagen Behr et. al. [7] ein alternatives Krankheitsmodell vor, bei dem das primäre Ereignis nicht in der Mukosa sondern in den Mesenterien lokalisiert ist. Als Krankheitsauslöser wird dabei eine Invasion und lymphatische Ausbreitung intrazellulärer Erreger postuliert, wobei die Mukosa vorerst intakt bleibt. Bei Ausbleiben einer adäquaten Immunantwort persistiert die Infektion in den mesenterialen Lymphknoten und kann von dort aus die Mukosa bzw. die Mesenterien befallen oder sich systemisch ausbreiten. Dieser Mechanismus kann nicht nur die mukosale Pathologie sondern auch das Phänomen des „creeping fat“ als sekundäres Ereignis begründen [7]. Aus klinischer Sicht ist bisher ungeklärt, ob das viszerale Fettgewebe lediglich eine Rolle bei der Entstehung des Morbus Crohn spielt, oder ob dieses mit der klinischen Symptomatik und dem Verlauf assoziiert ist.

Bei der Aufklärung der Zusammenhänge zwischen dem viszeralen Fettgewebe und der Klinik bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist zu berücksichtigen, dass die viszerale Fettmasse bzw. die Körperzusammensetzung im Allgemeinen durch eine Vielzahl an Faktoren beeinflusst wird. Während einige dieser Faktoren (wie z.B. Alter und Geschlecht) die Körperzusammensetzung bei Patienten und gesunden Probanden gleichermaßen beeinflussen, sind andere Faktoren (wie z.B. Medikamenteneinnahme, Ernährung, Metabolismus) möglicherweise mit der Erkrankung selbst assoziiert. Eine Möglichkeit, die Einflüsse des viszeralen Fettgewebes beim Morbus Crohn zu untersuchen besteht darin, die viszerale Fettmasse mit den Krankheitseigenschaften zu korrelieren. In diesem Zusammenhang werfen die genannten Publikationen mehrere Fragen auf: Steht die Krankheitsaktivität des Morbus Crohn in Zusammenhang mit der Menge an viszeralem Fettgewebe? Korreliert die Menge des viszeralen Fettgewebes mit dem Krankheitsverlauf oder mit dem Auftreten von Rezidiven? Und schließlich: welche Faktoren haben einen Einfluss auf die Menge des viszeralen Fettgewebes während der Therapie? Zur Beantwortung dieser Fragen bedarf es valide Untersuchungsmethoden

zur Quantifizierung der Körperzusammensetzung, die einfach und mit überschaubarem finanziellem Aufwand an großen Probandenkollektiven durchgeführt werden können. Für die Messung der viszeralen Fettmasse ist das MRT der Goldstandard [35], die gesamte Fettmasse kann valide mit der Air-Dysplacement-Plethysmographie [36] bestimmt werden. Beide Untersuchungsmethoden sind jedoch mit einem großen zeitlichen, logistischen sowie finanziellen Aufwand verbunden und deshalb nicht für die Untersuchung größerer Probandenzahlen geeignet. Eine andere Untersuchungsmethode wie die Sonographie ist infolge dem MRT vorzuziehen. Einige Studien demonstrieren bereits, dass die viszerale Fettmasse durch mit Ultraschall messbaren Referenzstrecken [37-40] oder –oberflächen [41] abgeschätzt werden kann. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob diese Referenzstrecken auch beim Kollektiv der MC-Patienten valide Ergebnisse liefert.

2.3 Herleitung der Hypothese und Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es,

- (I) zu untersuchen, ob sich die Körperzusammensetzung zwischen MC-Patienten und gesunden Probanden sowie zwischen MC-Patienten mit unterschiedlicher Remissionsdauer unterscheidet.
- (II) den Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und der aktuellen und zukünftigen Krankheitsaktivität, dem Phänotyp, der Medikamenteneinnahme sowie dem zukünftigen Krankheitsverlauf bei MC-Patienten zu untersuchen.
- (III) zu untersuchen, ob sich die viszerale Fettmasse mittels Ultraschall abschätzen lässt.

Zur Bearbeitung dieser Zielsetzung wurden folgende Hypothesen formuliert :

- (1) MC-Patienten und Kontrollen sowie MC-Patienten mit unterschiedlicher Remissionsdauer unterscheiden sich in Ihrer Körperzusammensetzung.
- (2) Bei MC-Patienten besteht ein Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und der Krankheitsaktivität, dem Phänotyp und der Medikamenteneinnahme.
- (3) Bei MC-Patienten besteht ein Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und dem Krankheitsverlauf. Dieser Zusammenhang hat prognostische Bedeutung.
- (4) Bei MC-Patienten und Kontrollen besteht ein Zusammenhang zwischen sonographisch gemessenen Ultraschallmarkern und der Körperzusammensetzung.

3 Patienten, Material, und Methoden

3.1 Patienten und Kontrollen, Rekrutierung

Im Zeitraum vom 11.08.2009 bis 12.07.2011 wurden insgesamt 52 weibliche Probanden rekrutiert und untersucht, darunter 32 weibliche Patienten mit Morbus Crohn sowie 20 gesunde, weibliche Kontrollen die alle in Tabelle 1 genannte Selektionskriterien erfüllen. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte in der CED-Sprechstunde der medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie der Charité Universitätsmedizin Berlin (28 Probanden) sowie über einen Aushang bzw. eine Ankündigung im Intranet der Charité Universitätsmedizin Berlin (4 Patienten und alle Kontrollen). Bei der Auswahl der Probanden wurden die unter 3.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt und sichergestellt, dass die Probanden die Voraussetzungen für eine Teilnahme an allen Untersuchungen erfüllen. Nach ausführlicher Information und schriftlichem Einverständnis wurden die ausgewählten Probanden wie weiter unten beschrieben einbestellt und untersucht. Eine Patientin entsprach zum Rekrutierungszeitpunkt zwar den Selektionskriterien, befand sich aber am Untersuchungstag in einem akuten Schub des Morbus Crohn. Da ein akuter Schub ein Ausschlusskriterium darstellt, wurden die bei dieser Patientin erhobenen Daten bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Auf Basis der Schubhäufigkeit wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt (Tabelle 1): die Gruppe „langfristige Remission“ enthält 13 MC-Patienten, die mindestens in den letzten 3 Jahren schubfrei waren. 18 MC-Patienten wurden in die Gruppe „kurzfristige Remission“ eingeteilt. Bei der Rekrutierung wurden die MC-Patienten und Kontrollen nach Alter und BMI gematched, wobei jeder Patientin eine Kontrolle mit möglichst gleichem Alter und BMI zugeordnet wurde.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 1 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien, nach denen die Probanden ausgewählt wurden.

MC-Patienten Gruppe 1	MC-Patienten Gruppe 2	Kontrollen
langfristige Remission	kurzfristige Remission	Kontroll-Gruppe
Remissionsdauer mindestens 3 Jahre	Remissionsdauer unter 3 Jahren	Alter und BMI wie in Gruppe 1 und 2
Einschlusskriterien		
Alter >= 18Jahre	Alter >= 18Jahre	Alter >= 18Jahre
weibliches Geschlecht	weibliches Geschlecht	weibliches Geschlecht
M.Crohn Diagnose	M.Crohn Diagnose	Probanden ohne die unten genannten Erkrankungen
Ausschlusskriterien		
Akuter Schub des Morbus Crohn ¹⁾	Akuter Schub des Morbus Crohn ¹⁾	Einnahme von systemischer Steroid-Medikation im Zeitraum von 3 Monaten vor dem Test. ²⁾
Einnahme von systemischer Steroid-Medikation im Zeitraum von 3 Monaten vor dem Test. ²⁾	Einnahme von systemischer Steroid-Medikation im Zeitraum von 3 Monaten vor dem Test. ²⁾	Einnahme von Immunsuppressiva
Stoma ⁴⁾	Stoma ⁴⁾	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten ²⁾³⁾	Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten ²⁾³⁾	Stoma ⁴⁾
Z.n. großer Operation im Gastrointestinaltrakt ⁴⁾	Z.n. großer Operation im Gastrointestinaltrakt ⁴⁾	Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten ²⁾³⁾
Z.n. Liposuktion ²⁾	Z.n. Liposuktion ²⁾	Z.n. großer Operation im Gastrointestinaltrakt ⁴⁾
Tumorerkrankung ²⁾	Tumorerkrankung ²⁾	Z.n. Liposuktion ²⁾
Schwangerschaft	Schwangerschaft	Tumorerkrankung ²⁾
Ausschlusskriterien MRT (z.B. Claustrophobie, Herzschrittmacher, Gelenkprothesen), BIA, ADP	Ausschlusskriterien MRT (z.B. Claustrophobie, Herzschrittmacher, Gelenkprothesen), BIA, ADP	Schwangerschaft
		Ausschlusskriterien MRT (z.B. Claustrophobie, Herzschrittmacher, Gelenkprothesen), BIA, ADP

Erklärung :

1)Im akuten Schub eines Morbus Crohn wird die viszerale Fettmasse durch die mit dem Schub assoziierte akute Mangelernährung und Inflammation beeinflusst, sodass der eigentliche Einfluss des viszeralen Fettgewebes auf die Krankheitsentstehung nicht isoliert beurteilt werden kann. Im akuten Schub befinden sich diejenigen Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen :

- Das Vorliegen eines CDAI vom 200 oder höher.
- Das Vorliegen von CED-assoziierten Beschwerden (z.B. Bauchschmerzen, Diarrhoe, andere intestinale oder extraintestinale Beschwerden) die eine Einnahme von systemischen Steroiden bzw. einer Therapieeskalation im Sinne einer intensivierten medikamentösen Therapie, einer Hospitalisation oder eines chirurgischen Eingriffs erfordern.
- Jeder klinische Hinweis auf eine Erhöhung der Krankheitsaktivität.

2)Beeinflusst sicher oder möglicherweise die Körperzusammensetzung und steht deshalb eine Beurteilung der Hypothesen im Wege.

3)Lässt eine die Körperzusammensetzung beeinflussende Erkrankung vermuten.

4)Die Hypothesen beziehen sich auf eine Wechselwirkung zwischen dem Gastrointestinaltrakt und dem viszeralen Fettgewebe. Bei Probanden mit dem Kriterium wäre eine Beurteilung dieser Wechselwirkung nicht möglich.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

3.3 Übersicht der erhobenen Daten und Begriffserklärung

Die Hypothesen dieser Studie beziehen sich auf verschiedene Aspekte des Krankheitsgeschehens bei Morbus Crohn, die im Weiteren Krankheitsstatus, Krankheitsaktivität und Krankheitsverlauf genannt werden. Unter diesen Krankheitsaspekten wird folgendes verstanden:

- Krankheitsstatus: Der Krankheitsstatus spiegelt die Gruppeneinteilung aus 3.2 wieder und bezieht sich auf die Dauer einer bestehenden Remission. Dabei wird zwischen Patienten mit einer lang bestehenden Remission („langfristige Remission“) und Patienten mit mehr oder weniger häufigen Rezidiven („kurzfristige Remission“) unterschieden.
- Krankheitsaktivität: Die Krankheitsaktivität bezieht sich auf die aktuelle, klinische Ausprägung der Erkrankung am Untersuchungstag im Sinne der AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“. Bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität werden die klinischen Symptome, die sich in Scores wie dem CDAI wieder spiegeln, sowie die laborchemisch feststellbaren Entzündungsparameter berücksichtigt.
- Krankheitsverlauf: Der Krankheitsverlauf beinhaltet die longitudinale Entwicklung des Krankheitsgeschehens eines Probanden im Laufe eines festgelegten Zeitraums, der im weiteren „Beobachtungszeitraum“ genannt wird. Dieser beginnt jeweils 5 Jahre vor dem Untersuchungstag und endet am 31.12.2011. Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurden zusätzlich das Alter bei und die Dauer seit der Erstdiagnose, die ggf. länger als 5 Jahre zurückliegt, berücksichtigt.

In Tabelle 2 sind die klinischen Parameter aufgeführt, die mit dem Krankheitsstatus, der Krankheitsaktivität sowie dem Krankheitsverlauf assoziiert sind und als Ziel haben, diese zu quantifizieren. Diese Parameter werden im Weiteren für die statistische Prüfung der Hypothesen verwendet.

Begriff oder Parameter	Erläuterung	Methode
Hypothese 1: Krankheitsstatus		
langfristige Remission	Remission seit 3 Jahren	Anamnese, Aktenauswertung ¹⁾
kurzfristige Remission	aktuell Remission, letzter Schub innerhalb der letzten 3 Jahre	Anamnese, Aktenauswertung ¹⁾
Hypothese 2: Krankheitsaktivität		
CDAI ₀	Crohn's disease activity index am Untersuchungstag	Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor ^{2) 3)}
HB ₀	Harvey-Bradshaw-Index am Untersuchungstag	Anamnese
CRP (mg/dl) ⁵⁾	C-reaktives Protein am Untersuchungstag	Labor ³⁾
Leukozyten (/nl) ⁵⁾	Anzahl der Leukozyten am Untersuchungstag	Labor ³⁾
Hypothese 2: Krankheitsverlauf		
Alter bei ED (J)	Alter der Probandin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	Anamnese, Aktenauswertung ¹⁾
Zeit seit ED, Erkrankungsdauer (J)	Zeitraum von Erstdiagnose bis zum Untersuchungstag	Anamnese, Aktenauswertung ¹⁾
Anzahl der Schübe vor Test (Zeitraum 3 und 5 Jahre)	Anzahl der Schübe im Zeitraum von 3 bzw. 5 Jahren vor dem Untersuchungstag	Anamnese, Aktenauswertung ¹⁾
Anzahl der Rezidive	Anzahl der Rezidive im Zeitraum vom Untersuchungstag bis zum 31.12.2011	Anamnese, Aktenauswertung ¹⁾
kumulative Dosis Prednisolon ⁴⁾ (mg)	Gesamtdosis an Prednisolon im Zeitraum von 5 Jahren vor dem Untersuchungstag	Aktenauswertung ¹⁾
kumulative Dosis Infliximab ⁴⁾ (mg)	Gesamtdosis an Infliximab im Zeitraum von 5 Jahren vor dem Untersuchungstag	Aktenauswertung ¹⁾
Kumulative Dosis Adalimumab ⁴⁾ (mg)	Gesamtdosis an Adalimumab im Zeitraum von 5 Jahren vor dem Untersuchungstag	Aktenauswertung ¹⁾
HB ₆	Harvey-Bradshaw-Index 6 Monate nach dem Untersuchungstag	Anamnese
Hypothese 3: mögliche Einflussfaktoren der Körperzusammensetzung		
Medikamente		
kumulative Dosis Prednisolon ⁴⁾	Gesamtdosis an Prednisolon im Zeitraum von 5 Jahren vor dem Untersuchungstag	Aktenauswertung ¹⁾
kumulative Dosis Infliximab ⁴⁾	Gesamtdosis an Infliximab im Zeitraum von 5 Jahren vor dem Untersuchungstag	Aktenauswertung ¹⁾
kumulative Dosis Adalimumab ⁴⁾	Gesamtdosis an Adalimumab im Zeitraum von 5 Jahren vor dem Untersuchungstag	Aktenauswertung ¹⁾
Erklärung : 1)Die Aktenauswertung konnte nur bei den 27 MC-Patienten, die in der CED-Sprechstunde der Charité Universitätsmedizin Berlin (Campus Mitte) rekrutiert wurden, durchgeführt werden. 2)Die Errechnung des CDAI erfordert Kenntnis des aktuellen Hämatokrit sowie des Vorliegens abdominaler Resistenzen. 3)Aus Nüchternblutprobe am Untersuchungstag 4)Die kumulative Dosis wird weiter unten als separater Einflussfaktor der Körperzusammensetzung besprochen, ist jedoch auch für die Einschätzung des Krankheitsverlaufs relevant. 5)Parameter wurde bei den MC-Patienten und den Kontrollen bestimmt. 6)Parameter wurde nur bei den MC-Patienten bestimmt		

Tabelle 2: Übersicht der erhobenen Parameter

3.4 Untersuchungsablauf und Verlaufskontrolle

Nach Rekrutierung, ausführlicher Information und schriftlichem Einverständnis (siehe 3.1) wurden die Probanden morgens am Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Medizin, dem Ort der Blutentnahme, des MRT-Scans sowie der Ultraschalluntersuchung, einbestellt. Im Vorfeld wurden die Patienten darauf hingewiesen, dass für die Teilnahme an den Untersuchungen eine Nüchternheit von mindestens 8 Stunden notwendig ist. Je nach Verfügbarkeit der Untersuchungstermine wurden die Blutentnahme, der MRT-Scan und die Ultraschalluntersuchung in unterschiedlicher Reihenfolge, jedoch unter mehrfachem Hinweis auf die Anforderung der Nüchternheit, durchgeführt.

Vor der Anreise vom Campus Mitte der Charité zum Experimental and Clinical Research Center (ECRC) in Buch, dem Ort der Messung der Körperzusammensetzung mittels Air-displacement-plethysmographie und Bioimpedanzanalyse, wurde den Probanden erlaubt, eine kleine Mahlzeit (z.B. ein Brötchen oder ein Stück Obst) zu sich zu nehmen. Am Campus Buch wurde außerdem der Harvey-Bradshaw-Index und der CDAI, der eine kurze körperliche Untersuchung zur Erfassung von abdominellen Resistenzen einschließt, erhoben.

Die genannten Untersuchungen fanden generell am gleichen Tag (im Verlauf dieses Textes auch „Untersuchungstag“ genannt) statt.

Bei den MC-Patienten fand etwa 6 Monate nach dem Untersuchungstag eine telefonische Nachbefragung statt, in welcher nach krankheitsrelevanten Ereignissen gefragt wurde. Dazu gehören

- eine Erhebung des Harvey-Bradshaw-Index zum Zeitpunkt der Nachbefragung
- die Erfassung von Beschwerden die im Zusammenhang mit der Erkrankung an Morbus Crohn stehen
- die Erfassung von Änderungen in der Medikamenteneinnahme
- die Erfassung von Komplikationen wie z.B. Schübe, Hospitalisationen und Operationen die im Zusammenhang mit der Erkrankung an Morbus Crohn stehen

Zusätzlich wurde anhand der vorhandenen Krankenakten der Krankheitsverlauf im Beobachtungszeitraum nach den mit „Aktenauswertung“ gekennzeichneten Parametern der Tabelle 2, sowie nach dem Phänotyp im Sinne der Montreal-Klassifikation des Morbus Crohn analysiert. Auf der Basis der Schubhäufigkeit vor dem Untersuchungstag wurde die Einteilung der MC-Patienten in Gruppen („langfristige Remission“ bzw. „kurzfristige Remission“) vorgenommen.

3.5 Die Methoden im Einzelnen

3.5.1 Bestimmung der Körperzusammensetzung

Tabelle 3 zeigt die Parameter der Körperzusammensetzung, die im Rahmen dieser Studie gemessen wurden.

Parameter der Körperzusammensetzung	
Anthropometrie	
Größe (cm)	
Gewicht (kg)	
BMI (kg/m ²)	Body Mass Index
Tailenumfang (cm)	
Hüftumfang (cm)	
W/H-Ratio (-)	Tailenumfang/Hüftumfang
Air-dysplacement-plethysmographie	
FM _{ADP} (kg)	gesamte Körperfettmasse
%FM _{ADP} (%)	gesamte Körperfettmasse, prozentualer Anteil am Körpergewicht
FM _{ADP} (kg)	gesamte fettfreie Masse
%FM _{ADP} (%)	gesamte fettfreie Masse, prozentualer Anteil am Körpergewicht
MRT-Scan	
VAT _{MRT} (ml)	gesamtes Volumen an viszeralem Fettgewebe
VAT _{MRT} /FM _{ADP} (ml/kg)	gesamtes Volumen an viszeralem Fettgewebe, auf die gesamte Körperfettmasse bezogen
VAT _{MRT} /KG (ml/kg)	gesamtes Volumen an viszeralem Fettgewebe, auf das Körpergewicht bezogen
Ultraschall	
D _{Bauchdecke}	Dicke des Bauchwandfettgewebes
D _{Bauchdecke - Aorta}	Strecke von der abdominalen Muskelgrenze bis zur Hinterwand der Aorta
S _{AIPPF}	Fläche des perirenal Fettkörpers

Tabelle 3: Relevante Parameter der Körperzusammensetzung

3.5.1.1 Anthropometrie

Die Größe ($\pm 0,5$ cm) wurde mit einem Stadiometer gemessen (Seca, Hamburg). Für die Bestimmung des Körpergewichts ($\pm 0,1$ kg), in leichter Bekleidung, kam eine Körperwaage (Soehnle S20, Leifheit AFG, Nassau, Deutschland) zum Einsatz. Der Body Mass Index (kg/m²) errechnet sich mit der Formel $BMI = \text{Gewicht (kg)} / \text{Größe}^2 \text{ (m}^2\text{)}$.

Mit einem Zentimetermaß wurde der Tailenumfang ($\pm 0,5$ cm) in der Mitte zwischen der unteren Rippe und der Crista iliaca sowie der Hüftumfang ($\pm 0,5$ cm) in Höhe des Trochanter major bestimmt. Das Verhältnis von Tailenumfang und Hüftumfang ergibt die waist-to-hip-ratio (Abkürzung w/h-Ratio).

3.5.1.2 Air-Dysplacement-Plethysmographie (ADP)

Unmittelbar nach einer kurzen Ruhepause von etwa 10 Minuten und nach Kalibrierung der Messapparatur wurden die Probanden mittels ADP auf Ihre Körperzusammensetzung untersucht (Bodpod, Cosmed, Sundern, Germany). Die Bestimmung der Körperzusammensetzung (gesamte Fettmasse und fettfreie Masse) beruht auf der Bestimmung der Körperdichte, die als das Verhältnis von Körpergewicht und Körpervolumen definiert wird. Unter der Annahme eines Zwei-Kompartiment-Modells der Körperzusammensetzung, bei dem der Körper aus Fettmasse und fettfreier Masse besteht, lässt sich mittels der SIRI-Gleichung aus der Körperdichte die gesamte Körperfettmasse sowie die gesamte fettfreie Masse bestimmen [42].

Die Probanden waren während der ADP-Untersuchung nur leicht bekleidet mit einer Badehaube sowie beispielsweise einem Badeanzug, hatten kurz vorher ihre Blase entleert und hatten bis auf eine kleine Mahlzeit (z.B. ein Brötchen oder ein Stück Obst) am Untersuchungstag keine weitere Nahrungsaufnahme. Zwischen dem Konsum dieser kleinen Mahlzeit und der ADP-Messung lag ein zeitlicher Abstand von mindestens einer Stunde.

Das verwendete Bodpod-System beinhaltet eine Software, mit dem alle Berechnungen während der Messung durchgeführt werden, sodass die Daten zur Körperzusammensetzung (Fettmasse und fettfreie Masse) unmittelbar zur Verfügung stehen.

3.5.1.3 Abdomen-Sonographie

Mittels Ultraschall (Philips HDI 5000 SonoCT) wurden folgende Strecken bzw. Oberflächen bestimmt:

Dicke des Bauchwandfettgewebes (im Weiteren $D_{\text{Bauchdecke}}$ genannt,

Abbildung 1): Die Messstrecke reichte von der Haut-Fett-Grenze bis zur Fett-Muskel-Grenze. Die Messung wurde 5 cm oberhalb des Bauchnabels in der Medianlinie und mit minimalem Schallkopfdruck durchgeführt [37].

Strecke von der abdominalen Muskelgrenze bis zur Hinterwand der Aorta (im Weiteren $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ genannt, Abbildung 2): Die Messstrecke reichte von der Fett-Muskel-Grenze bis zur Hinterwand der Aorta. Die Messung wurde 5 cm oberhalb des Bauchnabels in der Medianlinie und mit minimalem Schallkopfdruck durchgeführt [37].

Die Oberfläche des perirenal Fettkörpers (im Weiteren S_{AIPPF} genannt, Abbildung 3)

Abbildung 3 Der untere Pol der Niere wurde in Längsachse eingestellt und das Bild eingefroren. Die gemessene Oberfläche wurde kranial durch eine gerade Linie, die senkrecht zur Nierenlängsachse sowie tangential zum unteren Nierenpol verläuft, und kaudal durch den Rand des perirenal Fettkörpers begrenzt. Durch Umfahren des Messbereichs wurde dessen Oberfläche bestimmt [43].

Alle genannten Größen wurden jeweils drei Mal nach leichter Inspiration des Patienten durchgeführt und die Ergebnisse gemittelt. Der Patient befand sich bei allen Messungen in Rückenlage. Für die Messungen des Bauchwandfettgewebes kam ein Linearschallkopf (Philips L12-5 50 mm) zum Einsatz. Alle anderen Messungen wurden mittels eines Sektorschallkopfes (Philips C5-2 40R) durchgeführt. Ursprünglich war geplant, dass alle Ultraschall-Messungen durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt werden. Aus organisatorischen Gründen konnten zwei der insgesamt 51 untersuchten Probanden nur während einer Urlaubsperiode an der Studie teilnehmen. Bei diesen zwei Probanden wurde die Ultraschall-Messung durch einen zweiten Untersucher durchgeführt.

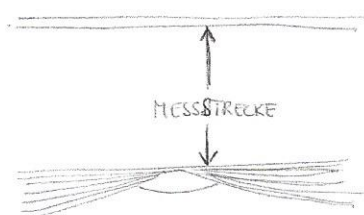


Abbildung 1: Abstand von der abdominalen Fett-Haut-Grenze bis zur abdominalen Fett-Muskelgrenze

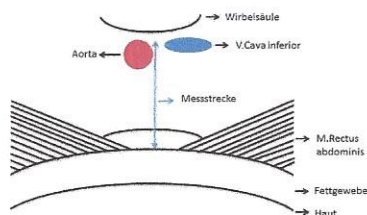


Abbildung 2: Abstand von der abdominalen Fett-Muskelgrenze bis zur Hinterwand der Aorta

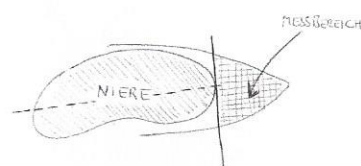


Abbildung 3: Oberfläche des perirenal Fettkörpers

3.5.1.4 MRT

Von allen Probanden wurden mittels eines 1,5T MRT-Scanners (Magnetom Avanto und Symphony, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) axiale T1w Flash- und T2w-Haste-Sequenzen des Abdomens angefertigt, die den Bereich zwischen der Symphyse und der Leber abbilden. Die Akquisition der Datensätze erfolgte jeweils während Atempausen der Probanden.

Mittels einer Software (Vitcom, Universität Duisburg-Essen), die eine semiautomatische Quantifizierung einzelner Gewebetypen wie z.B. Fett ermöglicht, wurde aus den T1w Flash-Sequenzen das Volumen an viszeralem Fettgewebe bestimmt. Dabei wurden die dreidimensionalen Bildpunkte des viszeralen Fettgewebes, auch Voxel genannt, mit Hilfe der Software zu einer oder mehreren Region(s) of Interest (ROI) zusammengefasst (Abbildung 4). Grundlage für die Definition der ROI's ist der Farbwert der einzelnen Voxel, auch Dichtewert genannt, der letztendlich die Gewebseigenschaften abbildet, für jeden Gewebetyp einen charakteristischen Wert hat und eine Abgrenzung des untersuchten Gewebes von benachbarten Strukturen ermöglicht. Dieser Dichtewert kann durch eine Referenzmessung innerhalb des zu untersuchenden Gewebes erfasst werden [35]. Da nicht alle zu einem Gewebe gehörenden Bildpunkte einen identischen Dichtewert aufweisen, werden in der Praxis für jeden Gewebstyp ein Dichtebereich anstatt ein einzelner Dichtewert festgelegt. Mit Hilfe der Software wurden die einzelnen ROI's in ein Volumen umgerechnet. Die gesamte Menge an viszeralem Fettgewebe entspricht der Summe dieser Volumina.

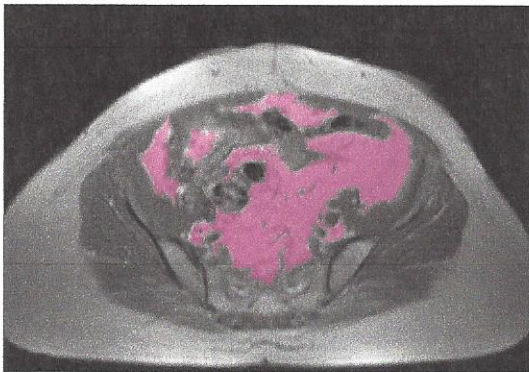


Abbildung 4: Darstellung des viszeralen Fettgewebes im MRT

3.5.2 Laborbestimmungen

Am Untersuchungstag wurde bei allen Probanden (MC-Patienten sowie den Kontrollen) mittels einer Nüchternblutentnahme Material für die Bestimmung der in Tabelle 2 mit „Labor“ gekennzeichneten Laborwerte gewonnen. Die Laborparameter wurden im Hinblick auf eine Einschätzung der Entzündungsaktivität ausgewählt. Die Messung der Laborwerte erfolgte nach Routinemethodik im Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité Universitätsmedizin Berlin (ab 01.01.2011: Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH).

3.5.3 Erhebung des Crohn´s Disease Activity Index und des Harvey-Bradshaw-Index

Der Crohn´s Disease Activity Index (CDAI) [44] und der Harvey-Bradshaw-Index [45] sind Scores zur Abschätzung der Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn. Beide Scores geben nicht nur Aufschluss über die aktuelle Aktivität der Erkrankung, im besonderen über das Vorliegen eines Schubs, sondern sind auch als Erfolgskontrolle einer Therapie geeignet. Der CDAI beinhaltet einen Zahlenwert, der sich aus 8 Faktoren (Anhang, Tabelle 16), die jeweils mit einem Wertungsfaktor multipliziert und anschließend summiert werden [44]. Neben MC-assoziierten Beschwerden wie z.B. Durchfälle, abdominelle Schmerzen oder extra-intestinale MC-Beschwerden fließen auch der aktuelle Hämatokrit sowie das Vorliegen abdomineller Resistenzen in die Berechnung des CDAI mit ein. Der Harvey-Bradshaw-Index [45] (Anhang, Tabelle 17) ist eine vereinfachte Version des CDAI. Dieser findet in Situationen Anwendung, wo das aktuelle Körpergewicht bzw. der aktuelle Hk-Wert unbekannt sind und der CDAI sich demnach nicht berechnen lässt. Der Harvey-Bradshaw-Index wurde deshalb im besonderen für die Einschätzung der Krankheitsaktivität während der telefonischen Nachbefragung eingesetzt [46]. Die Bestimmung von CDAI und Harvey-Bradshaw-Index erfolgte mittels den Fragebögen der Tabelle 16 Bzw. der Tabelle 17 im Anhang.

3.5.4 Phänotyp

Auf der Basis der im Rahmen der Rekrutierung erhobenen Daten sowie der Aktenlage wurden die Crohn-Patienten im Sinne der Montreal-Klassifikation nach ihrem Phänotyp eingeteilt. Letzterer setzt sich aus dem Alter bei Diagnose, dem Befallsmuster bzw. dem betroffenen Darmabschnitt sowie dem Auftreten von Komplikationen durch Fisteln und Stenosen zusammen (Tabelle 18 im Anhang) [47].

3.5.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Prüfungen der Hypothesen wurden mit SPSS Version 19.0 (IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Unterschiede zwischen Probandengruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. Mit dem Pearson Korrelationskoeffizient wurden lineare Zusammenhänge zwischen zwei Größen abgeschätzt. Mittels schrittweiser multipler Regression wurden die Ultraschallparameter auf Ihre Vorhersagekraft bezüglich der Körperzusammensetzung überprüft. Im Weiteren werden alle Daten als Durchschnitt \pm Standardabweichung (Minimum – Maximum) angegeben. Ergebnisse gelten als signifikant wenn $p < 0,05$ bzw. als hochsignifikant wenn $p < 0,01$.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Probandengruppen

Tabelle 4 zeigt die Krankheitsparameter der verschiedenen Patientengruppen.

	MC ST	MC LT	MC	K	P
N	18	13	31	20	
Alter (J)	39,6 ± 10,2 (22,1 – 56,2)	36,9 ± 11,0 (23,9 – 57,5)	38,5 ± 10,5 (22,1 – 57,5)	35,8 ± 12,4 (21,8 – 57,1)	NS ¹⁾²⁾
Krankheitsaktivität und -verlauf					
CDAI (Untersuchungstag)	93,4 ± 69,0 (-13 - 198)	56,2 ± 43,4 (1-145)	78,5 ± 62,0 (-13 - 198)	-	NS ¹⁾
H-B (Untersuchungstag)	4,0 ± 3,1 (0 - 11)	1,8 ± 1,8 (0 - 6)	3,1 ± 2,8 (0 - 11)	-	0,044 ¹⁾
H-B (nach 6 Monaten)	4,6 ± 5,3 (0 - 15)	1,7 ± 1,9 (0 - 6)	3,3 ± 4,4 (0 - 15)	-	NS ¹⁾
Alter bei Erkrankungsbeginn (J)	26,4 ± 10,1 (7 - 41)	26,9 ± 10,0 (16,0 - 43,0)	26,6 ± 9,9 (7,0 - 43,0)	-	NS ¹⁾
Erkrankungsdauer (J)	13,2 ± 10,7 (1 - 35)	10,8 ± 4,4 (6,0 - 19,0)	12,2 ± 8,7 (1,0 - 35,0)	-	NS ¹⁾
Nachbeobachtungszeitraum (J)	1,75 ± 0,3 (1,37 - 2,35)	1,8 ± 0,3 (1,55 - 2,39)	1,8 ± 0,3 (1,4 - 2,4)	-	NS ¹⁾
Anzahl Schübe (3 Jahre)	2,0 ± 1,1 (1 - 5)	0,0 ± 0,0 (0 - 0)	1,2 ± 1,3 (0 - 5)	-	<0,001 ¹⁾
Anzahl Schübe (5 Jahre)	2,9 ± 1,8 (0 - 7)	0,6 ± 0,5 (0 - 1)	1,9 ± 1,8 (0 - 7)	-	<0,001 ¹⁾
Anzahl Rezidive	0,8 ± 1,0 (0 - 3)	0,4 ± 0,9 (0 - 3)	0,6 ± 0,9 (0 - 3)	-	NS ¹⁾
Phänotyp nach der Montreal-Klassifikation					
Alter bei Erstdiagnose					
A1: Alter bis 16J.	3 (16,7%)	1 (7,7%)	4 (12,9%)	-	
A2: Alter von 17J. bis 40 J.	14 (77,8%)	11 (84,6%)	25 (80,6%)	-	
A3: Alter über 40 J.	1 (5,6%)	1 (7,7%)	2 (6,5%)	-	
Befallsmuster					
L1: Ileum	0 (0%)	3 (23,1%)	3 (9,7%)	-	
L2: Kolon	3 (16,7%)	1 (7,7%)	4 (12,9%)	-	
L3: Ileokolon	15 (83,3%)	9 (69,2%)	24 (77,4%)	-	
L4: Oberer GI-Trakt	3 (16,7%)	6 (46,2%)	9 (29,0%)	-	
Verhalten					
B1: nicht stenosierend/penetrierend	9 (50,0%)	5 (38,5%)	14 (45,2%)	-	
B2: stenosierend	8 (44,4%)	5 (38,5%)	13 (41,9%)	-	
B3: penetrierend	7 (38,9%)	4 (30,8%)	11 (35,5%)	-	
p: perianaler Befall	7 (38,9%)	2 (15,4%)	9 (29,0%)	-	
Medikamente					
ASA	15 (83,3%)	12 (92,3%)	27 (87,1%)	-	
Immunsuppressiva					
Azathioprin	11 (61,1%)	6 (46,2%)	17 (54,8%)	-	
MTX	4 (22,2%)	2 (15,4%)	6 (19,4%)	-	
Infliximab	7 (38,9%)	2 (15,4%)	9 (29,0%)	-	
Adalimumab	5 (27,8%)	0 (0%)	5 (16,1%)	-	
Steroide					
Prednisolon	12 (66,7%)	2 (15,4%)	14 (45,2%)	-	
Budesonid	9 (50%)	7 (53,8%)	16 (51,6%)	-	

Erklärung: MC ST: Morbus Crohn - kurzfristige Remission. MC LT: Morbus Crohn - langfristige Remission. MC: Morbus Crohn Gesamt. K: Kontrollen. CDAI: Crohn's disease activity index. H-B: Harvey-Bradshaw-Index. Werte als Durchschnitt±Standardabweichung (Minium-Maximum). 1)MC ST vs. MC LT. 2)MC A vs. K

Tabelle 4: Grundlegende Charakteristika, Phänotyp und Medikation der Probandengruppen

Beim Vergleich der Altersstruktur der Probandengruppen zeigten sich weder zwischen MC-Patienten und Kontrollen ($p = 0,316$), noch zwischen MC-Patienten mit langfristiger und kurzfristiger Remission ($p = 0,522$) Altersunterschiede. Auch ein Altersvergleich der drei Gruppen (MC LT, MC ST und K) demonstrierte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,632$).

Die Aktivitätsscores (CDAI [44] und Harvey-Bradshaw-Index [45]), die am Untersuchungstag erhoben wurden, lagen bei allen Patientengruppen im Remissionsbereich. Die MC-Patienten in kurzfristiger Remission wiesen am Untersuchungstag eine höhere Krankheitsaktivität auf, da diese durch einen signifikant höheren Harvey-Bradshaw-Index gekennzeichnet waren als die MC-Patienten in langfristiger Remission ($p=0,044$).

Beim Krankheitsverlauf unterschied sich die Schubhäufigkeit im Zeitraum von 3 Jahren vor dem Untersuchungstag signifikant zwischen MC-Patienten mit langfristiger Remission und MC-Patienten mit kurzfristiger Remission ($p<0,001$). Dieser Unterschied in Schubhäufigkeit ist Ausdruck der Einteilung der MC-Patienten in Gruppen mit unterschiedlicher Remissionsdauer.

Auch die Medikamenteneinnahme, die die Intensität der bisherigen Therapie abbildet und sich somit zur Verlaufsbeurteilung vor dem Untersuchungstag eignet, unterschied sich zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlicher Remissionsdauer. Bei den Patienten mit kurzfristiger Remission ließ sich eine häufigere Einnahme von Immunsuppressiva, Steroiden sowie Biologicals beobachten. Zudem war die kumulative Prednisolon-Dosis der vergangenen 5 Jahre bei den Patienten mit kurzfristiger Remission ($1266 \text{ mg} \pm 1865 \text{ mg}$) signifikant erhöht im Vergleich zu den Patienten mit langfristiger Remission ($290 \text{ mg} \pm 1007 \text{ mg}$, $p = 0,036$).

Eine weitere Möglichkeit zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs ergibt sich aus dem Phänotyp, der neben dem Alter bei Erstdiagnose auch das Befallsmuster sowie das Vorliegen von Komplikationen durch Fisteln und Stenosen mit einschließt. Die Auswertung des Phänotyps bei beiden Patientengruppen lässt eine häufigere Beteiligung des Kolons und des Ileokolons, ein häufigerer perianaler Befall sowie ein häufigeres Auftreten von Stenosen und Fisteln bei den MC-Patienten in kurzfristiger Remission vermuten.

Keine der anderen Verlaufsparemeter unterschied sich signifikant zwischen beiden Patientengruppen.

4.2 Unterschiede in der Körperzusammensetzung zwischen MC-Patienten und Kontrollen sowie zwischen MC-Patienten mit unterschiedlicher Remissionsdauer

In Tabelle 5 werden die Daten zur Körperzusammensetzung der verschiedenen Probandengruppen zusammengefasst.

	K	MC	p ¹⁾	MC ST	MC LT	p
N	19	31		18	13	
Größe (cm)	165,5 ± 7,7 (150 – 176)	167,6 ± 6,6 (154 – 179)	0,534	167,8 ± 6,0 (158 - 176)	167,2 ± 7,6 (154 - 179)	0,673 ²⁾ 0,768 ³⁾
Gewicht (kg)	65,1 ± 10,5 (44,2 – 86,5)	72,5 ± 14,9 (48,8-118,6)	0,080	74,3 ± 18,3 (48,9-118,6)	70,1 ± 8,1 (58,4 – 85,2)	0,749 ²⁾ 0,214 ³⁾
BMI (kg/m ²)	23,8 ± 3,7 (18,9 – 32,0)	25,9 ± 5,3 (18,4 – 40,5)	0,171	26,4 ± 6,5 (18,4-40,5)	25,1 ± 3,2 (20,9 – 30,5)	1,000 ²⁾ 0,389 ³⁾
Taillenumfang (cm)	79,4 ± 11,9 (60 – 101)	86,3 ± 14,6 (56 - 121)	0,103	88,2 ± 17,1 (56 - 121)	82,7 ± 6,7 (73 – 91)	0,410 ²⁾ 0,204 ³⁾
Hüftumfang (cm)	96,9 ± 9,7 (81 – 114)	102,4 ± 11,5 (82 - 131)	0,110	101,9±13,6 (82-131)	103,4 ± 5,7 (93 - 109)	0,471 ²⁾ 0,196 ³⁾
W/H-Ratio	0,82 ± 0,07 (0,71 – 0,99)	0,84 ± 0,08 (0,63 – 0,99)	0,170	0,9 ± 0,08 (0,63 - 0,99)	0,8 ± 0,06 (0,74 – 0,92)	0,024 ²⁾ 0,031 ³⁾
FM_{ADP} (kg)	20,7 ± 9,5 (8,1 – 38,2)	27,8 ± 12,0 (7,6 – 61,2)	0,037	28,9 ± 14,3 (7,6 – 61,2)	26,3 ± 8,0 (9,5 – 37,9)	0,810 ²⁾ 0,113 ³⁾
FFM _{ADP} (kg)	44,4 ± 5,3 (36,1 – 57,3)	44,7 ± 6,3 (33,8 – 57,4)	0,936	45,3 ± 6,8 (34,3 – 57,4)	43,8 ± 5,9 (33,8 – 53,0)	0,423 ²⁾ 0,722 ³⁾
%FM _{ADP} (%)	30,6 ± 9,9 (18,3 – 47,6)	37,0 ± 10,1 (13,8 – 52,6)	0,039	37,1 ± 10,9 (13,8 – 52,6)	37,0 ± 9,1 (15,2 – 50,1)	0,826 ²⁾ 0,118 ³⁾
%FFM _{ADP} (%)	69,4 ± 9,9 (52,4 – 81,7)	63,0 ± 10,1 (47,4 – 86,2)	0,039	62,9 ± 10,9 (47,4 – 86,2)	63,0 ± 9,1 (49,9 – 84,8)	0,826 ²⁾ 0,118 ³⁾
Gruppe VAT : N	11 (VAT _{MRT} /FM _{ADP} : N = 10)	24		14	10	
VAT_{MRT} (ml)	941 ± 988 (106 - 3027) N = 11	1885 ± 1403 (386 - 6353) N = 24	0,016	2291 ± 1666 (386 - 6353) N = 14	1316 ± 634 (513 - 2523) N = 10	0,242 ²⁾ 0,032 ³⁾
VAT _{MRT} /FM _{ADP} (ml/kg)	36,7 ± 24,5 (7,6 – 79,2)	65,2 ± 24,4 (26,9–140,0)	0,006	72,6 ± 27,1 (34,8–139,9)	54,8 ± 16,1 (26,9 – 80,1)	0,089 ²⁾ 0,008 ³⁾

Erklärung : MC : Morbus Crohn, ST : short term Remission. LT : long term Remission. K : Kontrollen. BMI : Body-Mass-Index. W/H-Ratio : Waist-To-Hip-Ratio. FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, BCM : Body Cell Mass, TBW : Total Body Water. BIA : Bioimpedanzanalyse, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie. Werte als Durchschnitt ± Standardabweichung (Minium - Maximum). 1)MC vs. K – Mann-Whitney-U-Test 2)MC ST vs. MC LT – Mann-Whitney-U-Test 3)Vergleich der 3 Gruppen – Kruskal-Wallis-H-Test

Tabelle 5: Körperzusammensetzung der Probandengruppen

Der BMI unterschied sich weder beim Vergleich der drei Probandengruppen, noch beim Vergleich zwischen den MC-Patienten und Kontrollen sowie zwischen den MC-Patienten in langfristiger und kurzfristiger Remission. Auch in Bezug auf Größe und Gewicht ergaben sich keine Unterschiede zwischen MC-Patienten und Kontrollen sowie zwischen MC-Patienten mit langfristiger bzw. kurzfristiger Remission (p-Werte siehe Tabelle 5).

Eine leichte, jedoch nicht signifikante Erhöhung der prozentualen Fettmasse ($\%FM_{ADP}$) im Vergleich der drei Gruppen zeigte sich in folgender Reihenfolge: Kontrollen (niedrigste Fettmasse), MC-Patienten in langfristiger Remission, MC-Patienten in kurzfristiger Remission (höchste Fettmasse, Abbildung 5) Die Gruppe aller MC-Patienten wies im Vergleich mit den gesunden Kontrollen trotz ähnlichem BMI einen deutlich höheren prozentualen Körperfettanteil ($p=0,039$) und gleichzeitig eine niedrige prozentuale fettfreie Masse auf ($p = 0,039$, Tabelle 5). Unterschiede zwischen den beiden MC-Gruppen mit unterschiedlicher Remissionsdauer waren im Hinblick auf die prozentuale Körperfettmasse nicht zu verzeichnen.

Die viszerale Fettmasse (VAT_{MRT}) unterschied sich in folgender Reihenfolge signifikant im Vergleich der drei Gruppen: Kontrollen (geringste viszerale Fettmasse), MC-Patienten in langfristiger Remission, MC-Patienten in kurzfristiger Remission (größte viszerale Fettmasse, Abbildung 5). Die Gruppe aller MC-Patienten wies im Vergleich mit den gesunden Kontrollen trotz ähnlichem BMI eine deutlich höhere viszerale Fettmasse auf ($p = 0,016$, Tabelle 5).

Auch bezüglich der viszeralen Fettmasse zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden MC-Gruppen mit unterschiedlicher Remissionsdauer.

Der Anteil der Viszeralen Fettmasse am Gesamtkörperfett (VAT_{MRT}/FM_{ADP}) unterschied sich signifikant im Vergleich der drei Gruppen. Die Reihenfolge war dabei identisch wie bei VAT_{MRT} : Kontrollen (geringster Wert für VAT_{MRT}/FM_{ADP}), MC-Patienten in langfristiger Remission, MC-Patienten in kurzfristiger Remission (größter Wert für VAT_{MRT}/FM_{ADP} , Abbildung 5). Auch MC-Patienten und Kontrollen unterschieden sich signifikant in VAT_{MRT}/FM_{ADP} ($p = 0,006$, Tabelle 5). Unterschiede zwischen den MC-Gruppen mit unterschiedlicher Remissionsdauer zeigten sich nicht.

Zur Abschätzung der Körperzusammensetzung kamen in dieser Studie nicht nur die Magnetresonanztomographie und Air-Dysplacement-Plethysmographie sondern auch die Anthropometrie zum Einsatz.

Die w/h-Ratio (ein anthropometrischer Surrogatmarker für die Fettverteilung), die sich signifikant im Vergleich der drei Gruppen ($p = 0,031$) sowie zwischen MC ST und MC LT ($p=0,024$) unterschied, korreliert mit $\%FM_{ADP}$ ($R = 0,476$, $p = 0,001$) sowie mit VAT_{MRT} ($R = 0,555$, $p = 0,001$). Sie ist deshalb hinweisend für eine erhöhte viszerale (VAT_{MRT}) und prozentuale ($\%FM_{ADP}$) Fettmasse bei den MC-Patienten, im besonderen bei der Gruppe mit kurzfristiger Remission.

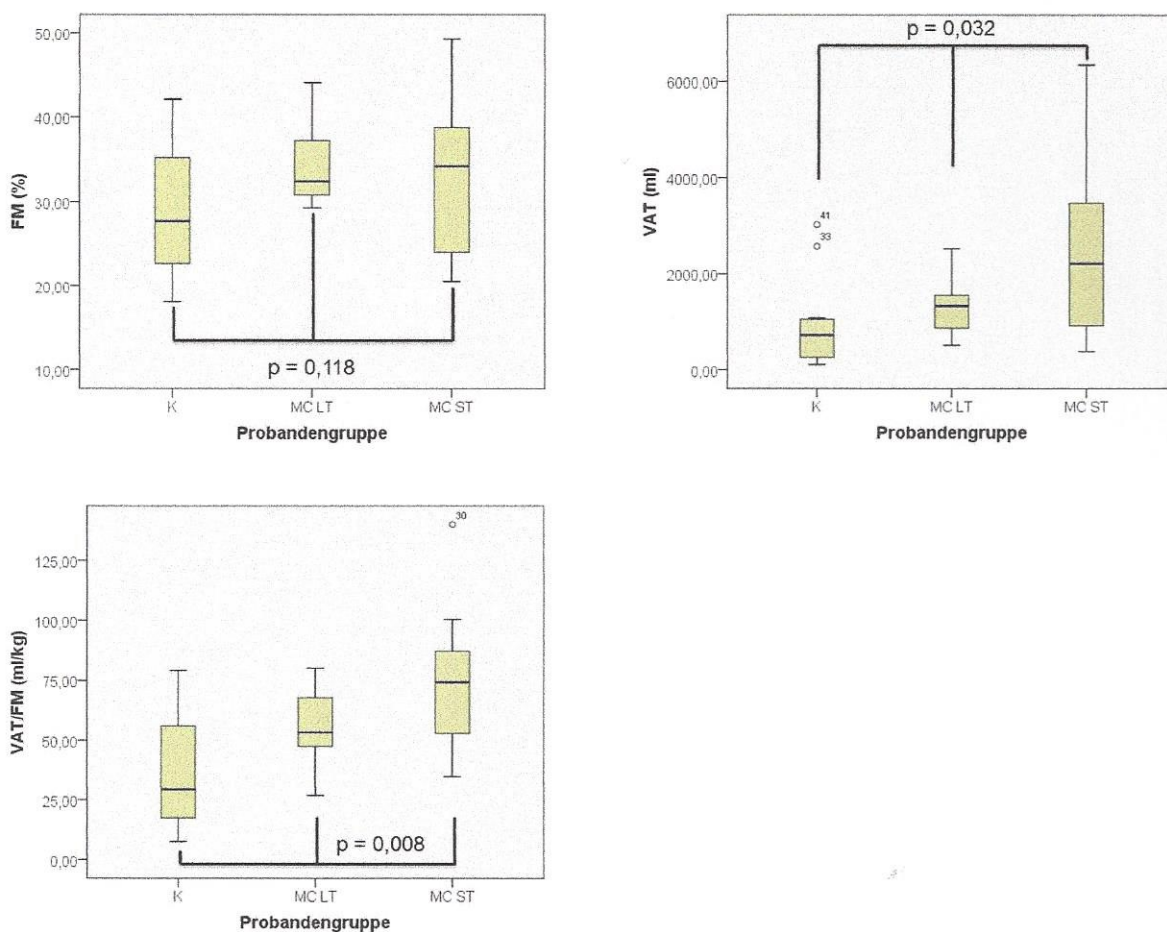


Abbildung 5: Vergleich der Körperfettmasse und viszeralen Fettmasse zwischen Kontrollen, MC-Patienten in langfristiger Remission und MC-Patienten in kurzfristiger Remission

Erklärung : MC : Morbus Crohn, ST : short term Remission. LT : long term Remission. K : Kontrollen, FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie.

Fazit : Die Körperzusammensetzung der MC-Patienten war im Vergleich zu den Kontrollen durch eine signifikant höhere prozentuale Fettmasse (%FM_{ADP}) und niedrigere prozentuale fettfreie Masse (%FFM_{ADP}) gekennzeichnet. Die MRT-Untersuchungen ergaben, dass das vermehrte Körperfett der MC-Patienten vorrangig viszeral lokalisiert war.

4.3 Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und der aktuellen Krankheitsaktivität, dem Phänotyp sowie der Medikamentenanamnese am Untersuchungstag

In diesem Abschnitt wird der Zusammenhang zwischen der gesamten sowie der viszeralen Fettmasse (%FM_{ADP}, VAT_{MRT} sowie VAT_{MRT}/FM_{ADP}) und dem aktuellen Krankheitszustand (Krankheitsaktivität, Phänotyp, vergangene Medikamenteneinnahme) am Untersuchungstag analysiert.

4.3.1 Krankheitsaktivität

Tabelle 6 zeigt den Zusammenhang zwischen der gesamten sowie der viszeralen Fettmasse der MC-Patienten und der Krankheitsaktivität am Untersuchungstag.

		CDAI ₀ ³⁾	HB ₀ ²⁾	CRP ¹⁾	Leukozyten ¹⁾
%FM _{ADP}	R	-0,294	0,023	0,249	0,190
	P	0,114	0,904	0,184	0,315
VAT _{MRT}	R	-0,037	0,226	0,384	0,378
	P	0,868	0,289	0,071	0,075
VAT _{MRT} /FM _{ADP}	R	0,201	0,283	0,316	0,583
	P	0,358	0,181	0,141	0,004

Erklärung : FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie, CDAI₀ : Crohn's disease activity Index am Untersuchungstag, HB₀: Harvey-Bradshaw-Index am Untersuchungstag, CRP : C-Reaktives Protein, 1)Aus Blutentnahme am Untersuchungstag. 2)aus Befragung und klinischer Untersuchung, 3)aus Befragung, klinischer Untersuchung und Laborbestimmung *p < 0,05, Analyse bei allen MC-Patienten, ** p < 0,01. Analyse bei allen MC-Patienten.

Tabelle 6: Korrelation zwischen der Körperfettmasse sowie der viszeralen Fettmasse der MC-Patienten und den Aktivitätsmarkern sowie den Entzündungsparametern am Untersuchungstag

Die Krankheitsaktivität am Untersuchungstag lässt sich durch die laborchemischen Entzündungsparameter sowie durch die Aktivitätsscores CDAI₀ und HB₀ quantifizieren. Mittels Korrelationsanalyse zwischen %FM_{ADP} , VAT_{MRT} sowie VAT_{MRT}/FM_{ADP} und CDAI₀ , HB₀ , CRP bzw. den Leukozytenzahlen bei der Gruppe der MC-Patienten liess sich nur

ein Zusammenhang zwischen VAT_{MRT}/FM_{ADP} und den Leukozytenzahlen zeigen ($p=0,004$). Keine der anderen Korrelationen war signifikant (Tabelle 6).

Unter Berücksichtigung aller 51 Datensätze (MC-Patienten und Kontrollen) korrelierte das CRP jedoch mit $\%FM_{ADP}$ ($r=0,316$, $p=0,027$), VAT_{MRT} ($r=0,417$, $p=0,014$) und VAT_{MRT}/FM_{ADP} ($r=0,435$, $p=0,011$). Am stärksten korrelierte das CRP dabei mit VAT_{MRT}/FM_{ADP} (Abbildung 6 bis Abbildung 8).

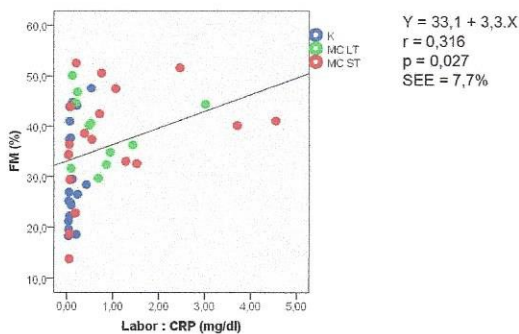


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und der prozentualen Fettmasse

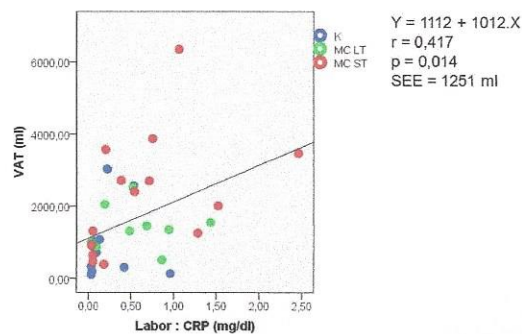


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und der viszeralen Fettmasse

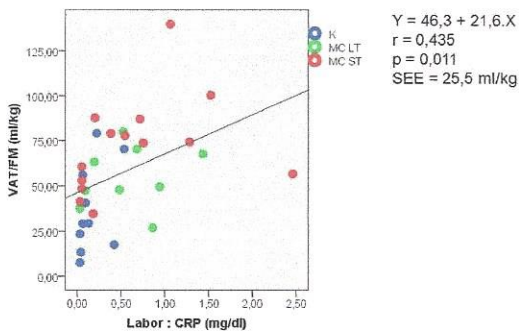


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett

Erklärung: FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie, CRP : C-Reaktives Protein.

4.3.2 Phänotyp

In diesem Abschnitt werden die MC-Patienten nach dem Phänotyp (Erkrankungsalter, Befallsmuster, Komplikationen) in Gruppen aufgeteilt und die Daten zur gesamten prozentualen Fettmasse sowie der viszeralen Fettmasse miteinander verglichen. Tabelle 7 bis Tabelle 10 und Abbildung 9 bis Abbildung 10 zeigen die Ergebnisse.

	A1	A2	A3	p ¹⁾
N	4	25	2	
%FM _{ADP} (%)	36,7 ± 3,9 (32,6 – 41,1)	36,4 ± 10,9 (13,8 – 52,6)	45,4 ± 2,1 (43,9 – 46,8)	0,384
Gruppe VAT : N	3	21	0	
VAT _{MRT} (ml)	1906 ± 868 (988 – 2713)	1882 ± 1479 (386 – 6353)	-	0,631
VAT _{MRT} /FM _{ADP} (ml/kg)	72,4 ± 31,9 (37,7 – 100,3)	64,2 ± 24,0 (26,9 – 140)	-	0,513

Erklärung : FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie, A1 : Alter < 16J , A2 : Alter von 17 J. bis 40 J , A3 : Alter > 40 J. 1) Vergleich der 3 Gruppen – Kruskal-Wallis-H-Test

Tabelle 7: Körperfettmasse und viszerale Fettmasse bei MC-Patienten mit unterschiedlichem Erkrankungsalter

Beim Vergleich zwischen den MC-Patienten mit unterschiedlichem Alter bei Erstdiagnose (A1, A2 und A3) zeigten sich keine Unterschiede in der gesamten und viszeralen Fettmasse, obwohl die Patienten mit späterem Krankheitseintritt am Untersuchungstag auch tendenziell aber nicht signifikant älter waren (das Alter am Untersuchungstag steigt in der Reihenfolge A1, A2, A3 an) und über einen geringeren Zeitraum erkrankt waren (die Erkrankungsdauer nimmt in der Reihenfolge A1, A2, A3 ab). Beim Vergleich der „extremen“ Gruppen A1 und A3 zeigte sich %FM_{ADP} bei der Gruppe A3 im Vergleich zu der Gruppe A1 erhöht, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (p=0,064). Aufgrund der fehlenden Daten zur viszeralen Fettmasse bei der Gruppe A3 konnte kein Vergleich von VAT_{MRT} und VAT_{MRT}/FM_{ADP} zwischen der Gruppe A1 und der Gruppe A3 erfolgen. Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in %FM_{ADP}, VAT_{MRT}, und VAT_{MRT}/FM_{ADP} zwischen den MC-Patienten mit unterschiedlichem Erkrankungsalter.

	L1	L2	L3	p ¹⁾
N	3	4	24	
%FM _{ADP} (%)	30,7 ± 14,7 (15,2 – 44,4)	36,3 ± 11,4 (22,8 – 50,6)	38,0 ± 9,5 (13,8 – 52,6)	0,606
Gruppe VAT : N	2	4	18	
VAT _{MRT} (ml)	528 ± 20,9 (513 - 543)	1913 ± 1557 (386 - 3874)	2030 ± 1412 (461 - 6353)	0,162
VAT _{MRT} /FM _{ADP} (ml/kg)	42,0 ± 21,4 (26,9 – 57,1)	56,1 ± 23,0 (34,8 – 77,8)	69,8 ± 24,1 (41,5 – 140,0)	0,231

Erklärung : FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie, L1 : Ileum, L2 : Colon, L3 : Ileum und Colon. 1) Vergleich der 3 Gruppen – Kruskal-Wallis-H-Test

Tabelle 8: Körperfettmasse und viszerale Fettmasse bei MC-Patienten mit unterschiedlichem Befallsmuster

Ein Vergleich zwischen MC-Patienten mit Befall des Ileums, des Colons und des Ileocolons erwiesen sich keine Unterschiede in %FM_{ADP}, VAT_{MRT}, und VAT_{MRT}/FM_{ADP}.

In einer detaillierten Analyse der Körperzusammensetzung bei den verschiedenen Krankheitslokalisationen erfolgte ein Vergleich zwischen folgenden Patientengruppen :

- Patienten mit einem alleinigen Befall des Ileums und Patienten mit einem alleinigen Befall des Colons
- Patienten mit einem alleinigen Befall des Colons und Patienten mit einem Befall des Ileocolons
- Patienten mit einem isolierten Befall des Ileums und Patienten mit einem Befall des Ileocolons
- Patienten mit einem Befall des Ileums und Patienten bei denen das Ileum nicht betroffen war
- Patienten mit einem Befall des Colons und Patienten bei denen das Colon nicht betroffen war

Eine signifikant erhöhte viszerale Fettmasse zeigte sich bei Patienten mit Ileocolonbefall (2030 ml ± 1412 ml) im Vergleich zu Patienten mit alleinigem Ileumbefall (528 ml ± 21 ml, p = 0,044). Bei Patienten mit Colonbefall (2008 ml ± 299 ml) im Vergleich zu Patienten ohne Colonbefall (528 ml ± 21 ml, p=0,060) war die viszerale Fettmasse tendenziell erhöht.

Ansonsten ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede in der viszeralen (VAT_{MRT} , VAT_{MRT}/FM_{ADP}) oder gesamten Fettmasse ($\%FM_{ADP}$) zwischen Patienten mit unterschiedlicher Krankheitslokalisation.

Außerdem beobachteten wir eine signifikante Alterszunahme in der Reihenfolge L1 (Ileumbefall, Alter : 26,4 Jahre \pm 3,3 Jahre), L2 (Colonbefall, Alter : 32,6 Jahre \pm 13,5 Jahre), L3 (Ileum- und Colonbefall, Alter : 41,0 Jahre \pm 9,3 Jahre, $p = 0,029$). Die Patienten mit Colonbefall (39,8 Jahre \pm 10,2 Jahre) waren älter als Patienten ohne Colonbefall (26,4 Jahre \pm 3,3 Jahre ; $p=0,033$).

	B1	B2	B3	p ¹⁾
N	14	13	11	
$\%FM_{ADP}$ (%)	35,9 \pm 12,0 (13,8 – 51,6)	39,1 \pm 9,0 (18,7 – 52,6)	35,2 \pm 8,7 (18,7 – 52,6)	0,293
Gruppe VAT : N	12	9	9	
VAT_{MRT} (ml)	1966 \pm 1815 (386 - 6353)	2037 \pm 917 (640-3566)	1835 \pm 990 (640 - 3566)	0,515
VAT_{MRT}/FM_{ADP} (ml/kg)	63,1 \pm 28,9 (26,9-140,0)	72,4 \pm 19,1 (48,0-100,3)	70,1 \pm 20,8 (37,7 – 100,3)	0,139
Erklärung : FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie, B1 : keine Fisteln oder Stenosen, B2 : Stenosen, B3 : Fisteln. 1) Vergleich der Gruppen (Gruppe 1 : keine Komplikationen, Gruppe 2 : Stenosen, Gruppe 3 : Fisteln, Gruppe 4 : Stenosen und Fisteln) – Kruskal-Wallis-H-Test				

Tabelle 9: Körperfettmasse und viszerale Fettmasse bei MC-Patienten mit unterschiedlichen Komplikationen (keine Komplikationen, Fisteln, Stenosen)

Ein Vergleich zwischen MC-Patienten mit Fisteln und MC-Patienten ohne Fisteln sowie zwischen MC-Patienten mit Stenosen und MC-Patienten ohne Stenosen konnte keine Unterschiede in $\%FM_{ADP}$, VAT_{MRT} und VAT_{MRT}/FM_{ADP} belegen.

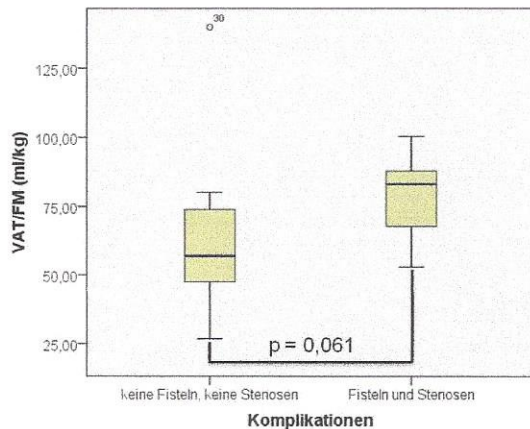


Abbildung 9: Vergleich der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett zwischen MC-Patienten mit zwei Komplikationen (Fisteln, Stenosen) und MC-Patienten ohne Komplikationen

Erklärung : FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie.

MC-Patienten mit Fisteln sowie Stenosen ($VAT_{MRT}/FM_{ADP} = 79,2 \text{ ml/kg} \pm 16,8 \text{ ml/kg}$) hatten im Vergleich mit MC-Patienten ohne Komplikationen ($VAT_{MRT}/FM_{ADP} = 63,1 \text{ ml/kg} \pm 29,0 \text{ ml/kg}$) jedoch einen höheren Wert für VAT_{MRT}/FM_{ADP} auf, wobei das Signifikanzniveau knapp verfehlt wurde ($p = 0,061$) (Abbildung 9). $\%FM_{ADP}$ ($p=0,881$) und VAT_{MRT} ($p=0,349$) unterschieden sich nicht zwischen MC-Patienten mit beiden Komplikationen im Vergleich zu MC-Patienten ohne Komplikationen. Ein Vergleich zwischen MC-Patienten mit bzw. ohne Fisteln sowie MC-Patienten mit bzw. ohne Stenosen belegte keine signifikanten Unterschiede.

Im Vergleich zu MC-Patienten ohne Komplikationen (Alter : $36,5 \text{ Jahre} \pm 11,5 \text{ Jahre}$; Erkrankungsdauer : $8,31 \text{ Jahre} \pm 6,02 \text{ Jahre}$; Anzahl Schübe im 5-Jahreszeitraum : $1,71 \pm 1,73$) waren die MC-Patienten mit Fisteln und Stenosen tendenziell älter ($44,09 \text{ Jahre} \pm 8,22 \text{ Jahre}$; $p = 0,073$). Letztere wiesen außerdem einen signifikant längeren Krankheitsverlauf ($22,57 \text{ Jahre} \pm 10,08 \text{ Jahre}$; $p = 0,004$) sowie häufigere Schübe ($3,14 \pm 1,35$; $p=0,045$) im Zeitraum von 5 Jahren vor Untersuchung auf.

	Kein perianaler Befall	Perianaler Befall	P
N	22	9	
%FM _{ADP} (%)	37,8 ± 10,5 (13,8 – 52,6)	35,2 ± 9,0 (18,7 – 51,6)	0,317
Gruppe VAT : N	16	8	
VAT _{MRT} (ml)	1868 ± 1602 (386 - 6353)	1918 ± 982 (640 - 3476)	0,501
VAT _{MRT} /FM _{ADP} (ml/kg)	63,0 ± 26,7 (26,9 – 139,9)	69,5 ± 20,1 (37,7 – 100,3)	0,327

Erklärung : FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie,

Tabelle 10: Körperfettmasse und viszerale Fettmasse bei MC-Patienten mit und MC-Patienten ohne perianalem Befall

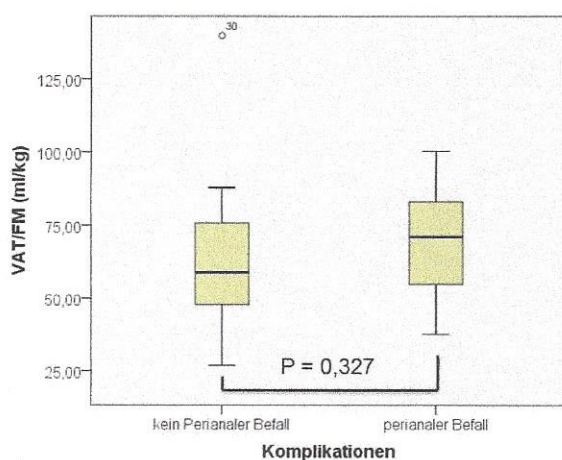


Abbildung 10: Vergleich der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett zwischen MC-Patienten mit und MC-Patienten ohne perianalem Befall

Erklärung : FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie.

Die MC-Patienten mit und die MC-Patienten ohne perianalem Befall unterschieden sich nicht bezüglich %FM_{ADP}, VAT_{MRT} und VAT_{MRT}/FM_{ADP} (Abbildung 10).

4.3.3 Medikamente

In diesem Abschnitt wurden die MC-Patienten nach der Medikamenteneinnahme (im Zeitraum von 5 Jahren vor dem Untersuchungstag) in Gruppen aufgeteilt und die Daten zur gesamten prozentualen Fettmasse sowie der viszeralen Fettmasse ($\%FM_{ADP}$, VAT_{MRT} und VAT_{MRT}/FM_{ADP}) miteinander verglichen. Dabei wurden MC-Patienten, die vor dem Untersuchungstag 5ASA, Prednisolon, Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Azathioprin oder MTX erhalten haben mit Patienten verglichen, die das jeweilige Medikament nicht erhalten haben.

	Kein Adalimumab	Adalimumab	P
N	25	5	
$\%FM_{ADP}$ (%)	$37,2 \pm 11,0$ (13,8 – 52,6)	$36,7 \pm 5,5$ (29,4 – 42,5)	0,616
Gruppe VAT : N	20	3	
VAT_{MRT} (ml)	1823 ± 1513 (386 - 6353)	2477 ± 399 (2017 - 2713)	0,171
VAT_{MRT}/FM_{ADP} (ml/kg)	$62,4 \pm 24,5$ (26,9 – 140,0)	$88,9 \pm 10,7$ (79,1 – 100,3)	0,028

Erklärung : FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie.

Tabelle 11: Körperfettmasse und viszerale Fettmasse bei MC-Patienten mit und ohne Adalimumab in der Medikamentenanamnese

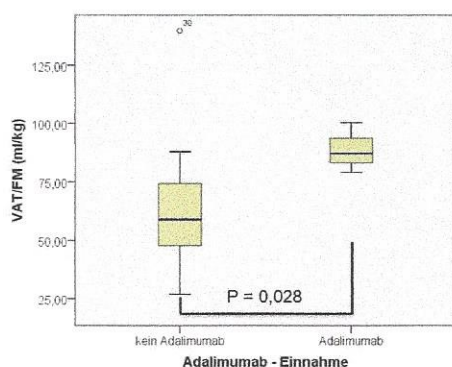


Abbildung 11: Vergleich der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett zwischen MC-Patienten mit und MC-Patienten ohne Adalimumab in der Medikamentenanamnese

Erklärung : FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie.

MC-Patienten mit Adalimumab in der Medikamentenanamnese zeigen einen signifikant höheren Wert für VAT_{MRT}/FM_{ADP} als MC-Patienten die bis zum Untersuchungstag kein Adalimumab erhalten haben (Tabelle 11 und Abbildung 11).

	Kein Budesonid	Budesonid	P
N	15	16	
% FM_{ADP} (%)	32,9 ± 11,1 (13,8 – 52,6)	41,0 ± 7,3 (29,4 – 51,6)	0,063
Gruppe VAT : N	14	10	
VAT_{MRT} (ml)	1530 ± 936 (386 - 3566)	2382 ± 1814 (513 - 6353)	0,320
VAT_{MRT}/FM_{ADP} (ml/kg)	64,0 ± 19,3 (34,8 – 100,3)	66,8 ± 31,4 (26,9 – 140,0)	0,861

Erklärung : FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie.

Tabelle 12: Körperfettmasse und viszerale Fettmasse bei MC-Patienten mit und ohne Budesonid in der Medikamentenanamnese

MC-Patienten die in der Vergangenheit Budesonid erhalten haben, zeigen eine tendenziell höhere prozentuale Körperfettmasse % FM_{ADP} im Vergleich zu Patienten ohne Budesonid in der Medikamentenanamnese (Tabelle 12). Die anderen Medikamente (5ASA, Prednisolon, Infliximab, Azathioprin, MTX) zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit % FM_{ADP} , VAT_{MRT} und VAT_{MRT}/FM_{ADP} .

4.4 Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und dem Outcome

In diesem Abschnitt wird getestet, ob der Parameter VAT_{MRT}/FM_{ADP} einen prognostischen Wert im Hinblick auf den zukünftigen Krankheitsverlauf hat. Dazu wurden die MC-Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Entscheidungskriterium für die Gruppenzugehörigkeit ist ein VAT_{MRT}/FM_{ADP} über oder unter dem Gruppenschnitt von 65 ml/kg (Tabelle 13).

	VAT _{MRT} /FM _{ADP} <65ml/kg	VAT _{MRT} /FM _{ADP} >65ml/kg	p
N	13	11	
HB ₆	1,3 ± 1,6 (0 - 4)	4,6 ± 5,0 (0 - 15)	0,051
Anzahl Rezidive	0,3 ± 0,5 (0 - 1)	0,8 ± 1,1 (0 - 3)	0,267

Erklärung : FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie, HB₆ : Harvey-Bradshaw-Index 6 Monate nach dem Untersuchungstag.

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen der viszeralen Fettmasse und dem Outcome (Harvey-Bradshaw-Index nach 6 Monaten, Rezidive)

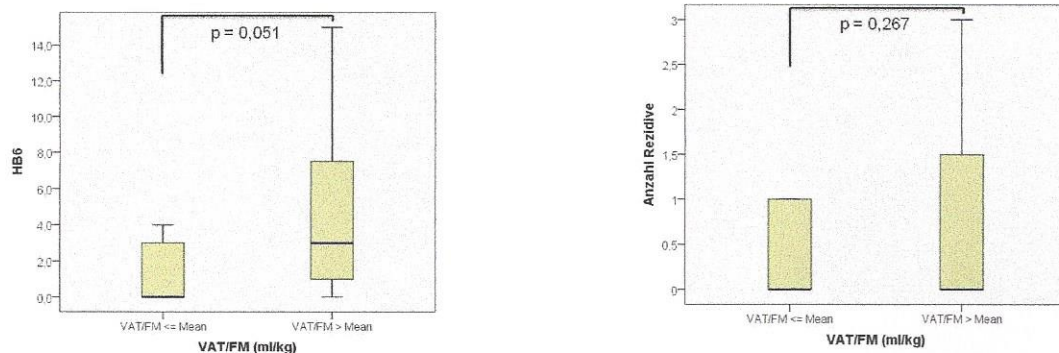


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen der viszeralen Fettmasse und dem Outcome (Harvey-Bradshaw-Index nach 6 Monaten, Rezidive)

Erklärung : FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie, HB₆ : Harvey-Bradshaw-Index 6 Monate nach dem Untersuchungstag.

MC-Patienten mit einem überdurchschnittlichen VAT-Anteil ($VAT_{MRT}/FM_{ADP} > 65$ ml/kg) wiesen im Verlauf eine höhere Krankheitsaktivität, gemessen am Harvey-Bradshaw-Index 6 Monate nach dem Untersuchungstag auf als MC-Patienten mit einem unterdurchschnittlichen VAT-Anteil ($VAT_{MRT}/FM_{ADP} < 65$ ml/kg). Dieser Unterschied verfehlte knapp das Signifikanzniveau ($p=0,051$). Die Rezidivhäufigkeit unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (Abbildung 12).

Auch in der Korrelationsanalyse konnten wir einen Zusammenhang zwischen VAT_{MRT}/FM_{ADP} und HB₆ ($r = 0,428$, $p = 0,037$) feststellen, während die Korrelation zwischen VAT_{MRT}/FM_{ADP} und der Rezidivhäufigkeit nicht signifikant war ($p = 0,520$) (Abbildung 13).

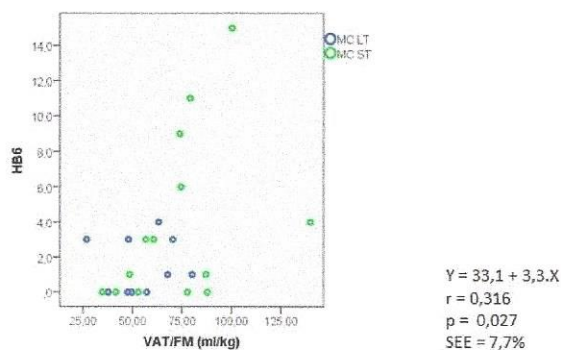


Abbildung 13: Korrelation zwischen der viszeralen Fettmasse, bezogen auf das Gesamtkörperfett und dem Harvey-Bradshaw-Index nach 6 Monaten

Erklärung : FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie, HB₆ : Harvey-Bradshaw-Index 6 Monate nach dem Untersuchungstag.

4.5 Ultraschallmarker der viszeralen Fettmasse

4.5.1 Die Ultraschallmarker im Gruppenvergleich

Tabelle 14 zeigt die Ultraschallparameter im Gruppenvergleich.

	K	MC A	P ¹⁾	MC ST	MC LT	P
N	20	31		18	13	
D _{Bauchdecke}	2,0 ± 0,9 (0,9 – 4,1)	2,7 ± 1,0 (1,3 – 4,9)	0,007	2,6 ± 0,9 (1,3 – 4,8)	2,9 ± 1,1 (1,3 – 4,9)	0,465 ²⁾ 0,024 ³⁾
D _{Bauchdecke – Aorta}	4,3 ± 1,5 (1,6 – 7,7)	5,8 ± 2,0 (2,9 – 11,5)	0,007	6,1 ± 2,3 (2,8 – 11,5)	5,4 ± 1,5 (3,3 – 8,0)	0,417 ²⁾ 0,024 ³⁾
S _{AIPPF}	1,9 ± 0,6 (1,0 – 3,1)	5,6 ± 3,1 (0,9 – 12,2)	<0,001	5,8 ± 3,3 (0,9 – 11,4)	5,2 ± 2,8 (1,7 – 12,2)	0,760 ²⁾ <0,001 ³⁾

Erklärung : MC ST : Morbus Crohn - kurzfristige Remission. MC LT : Morbus Crohn - langfristige Remission. MC A : Morbus Crohn Gesamt. K : Kontrollen. Werte als Durchschnitt ± Standardabweichung (Minium - Maximum). 1)MC A vs. K – Mann-Whitney-U-Test 2)MC ST vs. MC LT - Mann-Whitney-U-Test 3)Vergleich der 3 Gruppen – Kruskal-Wallis-H-Test

Tabelle 14: Die Ultraschallparameter im Gruppenvergleich

Alle Ultraschall-Parameter waren bei den MC-Patienten signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollen. Bei D_{Bauchdecke – Aorta} und S_{AIPPF} ist im Vergleich der drei Gruppen eine Zunahme in der Reihenfolge K, MC LT und MC ST zu verzeichnen. Die MC-Patienten mit unterschiedlicher Remissionsdauer unterschieden sich jedoch nicht in den Ultraschallparametern (Tabelle 14 und Abbildung 14).

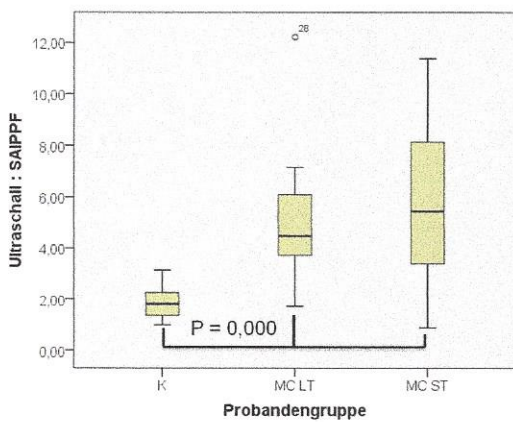
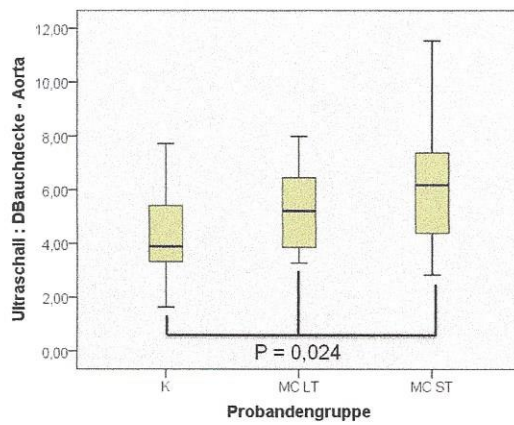
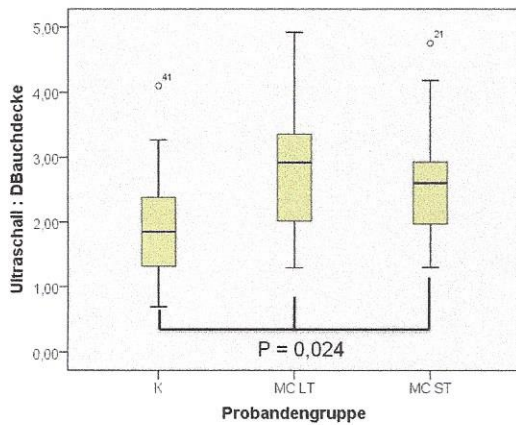


Abbildung 14: Die Ultraschallparameter im Gruppenvergleich

Erklärung : MC : Morbus Crohn, ST : short term Remission. LT : long term Remission. K : Kontrollen.

Alle Ultraschall-Parameter waren bei den MC-Patienten signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollen. Bei $D_{\text{Bauchdecke - Aorta}}$ und S_{AIPPF} ist im Vergleich der drei Gruppen eine Zunahme in der Reihenfolge K, MC LT und MC ST zu verzeichnen. Die MC-Patienten mit unterschiedlicher Remissionsdauer unterschieden sich jedoch nicht in den Ultraschallparametern.

4.5.2 Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und den Ultraschall-Markern

Tabelle 15 zeigt die Korrelationen zwischen den demographischen und ernährungsbezogenen Parametern bzw. der Körperzusammensetzung und den mittels Ultraschall gemessenen Strecken bzw. Oberflächen.

		Ultraschall : $D_{\text{Bauchdecke}}$	Ultraschall : $D_{\text{Bauchdecke - Aorta}}$	Ultraschall : S_{AIPPF}
Alter (J)	R	0,171	0,408**	0,224
	P	0,231	0,003	0,149
Größe (cm)	R	-0,007	-0,085	0,112
	P	0,962	0,555	0,481
Gewicht (kg)	R	0,672**	0,572**	0,433**
	P	0,000	<0,001	0,004
BMI (kg/m ²)	R	0,681**	0,619**	0,406**
	P	<0,001	<0,001	0,008
Taillenumfang (cm)	R	0,650**	0,729**	0,465**
	P	<0,001	<0,001	0,003
Hüftumfang (cm)	R	0,670**	0,592**	0,438**
	P	<0,001	<0,001	0,006
w/h-Ratio	R	0,361*	0,589**	0,329*
	P	0,014	<0,001	0,043
FM_{ADP} (kg)	R	0,711**	0,654**	0,468**
	P	<0,001	<0,001	0,002
%FM_{ADP} (%)	R	0,653**	0,626**	0,451**
	P	<0,001	<0,001	0,003
VAT_{MRT} (ml)	R	0,589**	0,766**	0,533**
	P	<0,001	<0,001	0,004
VAT_{MRT}/FM_{ADP} (ml/kg)	R	0,416*	0,616**	0,408*
	P	0,014	<0,001	0,035

Erklärung : BMI : Body-Mass-Index. W/H-Ratio : Waist-To-Hip-Ratio. FM : Fettmasse, ADP : Air-Dysplacement-Plethysmographie, VAT : Volumen der viszeralen Fettmasse, MRT : Magnetresonanztomographie.

Tabelle 15: Korrelation zwischen den Ultraschallparametern und der Körperzusammensetzung der MC-Patienten und Kontrollen

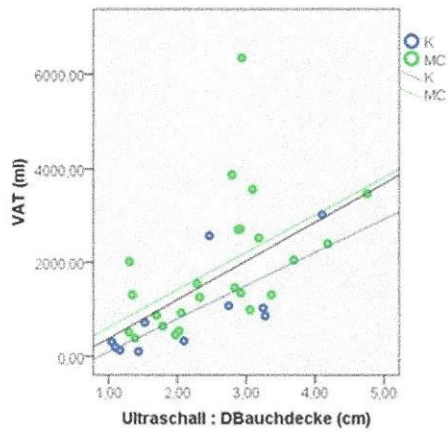
Korrelationsanalyse (Tabelle 15 und Abbildung 15)

Unter Betrachtung von MC-Patienten und Kontrollen gemeinsam korrelierten alle mittels Ultraschall gemessenen Strecken und Oberflächen mit VAT_{MRT} sowie mit $VAT_{\text{MRT}}/FM_{\text{ADP}}$. Die Korrelation aller Ultraschallmarker mit sowohl VAT_{MRT} als mit $VAT_{\text{MRT}}/FM_{\text{ADP}}$ nahm in folgender Reihenfolge ab : $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$, $D_{\text{Bauchdecke}}$, S_{AIPPF} . Somit war $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ der stärkste Prädiktor und S_{AIPPF} der schwächste Prädiktor für VAT_{MRT} und $VAT_{\text{MRT}}/FM_{\text{ADP}}$.

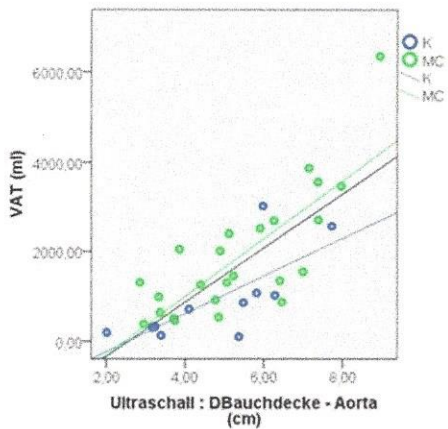
Bei der Gruppe der MC-Patienten zeigte $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ als einziger Parameter eine Korrelation mit allen Parametern der gesamten sowie der viszeralen Fettmasse und war auch bei den MC-Patienten der stärkste Prädiktor für VAT_{MRT} ($r = 0,786$, $p < 0,001$) und $\text{VAT}_{\text{MRT}}/\text{FM}_{\text{ADP}}$ ($r = 0,621$, $p = 0,001$). $D_{\text{Bauchdecke}}$ korreliert mit VAT_{MRT} ($r = 0,522$, $p = 0,009$) und der gesamten ($r = 0,554$, $p = 0,001$) sowie der prozentualen Körperfettmasse ($r = 0,638$, $p < 0,001$), nicht jedoch mit $\text{VAT}_{\text{MRT}}/\text{FM}_{\text{ADP}}$ ($r=0,256$, $p= 0,224$).

Bei der Gruppe der Kontrollen korrelierten $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ sowie $D_{\text{Bauchdecke}}$ mit der gesamten und viszeralen Fettmasse. Im Gegensatz zu der Gruppe der MC-Patienten zeigte sich bei den Kontrollen $D_{\text{Bauchdecke}}$ als der beste Prädiktor für VAT_{MRT} ($r=0,748$, $p= 0,008$) und $\text{VAT}_{\text{MRT}}/\text{FM}_{\text{ADP}}$ ($r=0,720$, $p=0,017$). Die Korrelation zwischen $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ und VAT_{MRT} ($r=0,728$, $p=0,011$) bzw. $\text{VAT}_{\text{MRT}}/\text{FM}_{\text{ADP}}$ ($r=0,686$, $p=0,026$) ist im Vergleich dazu schwächer ausgeprägt.

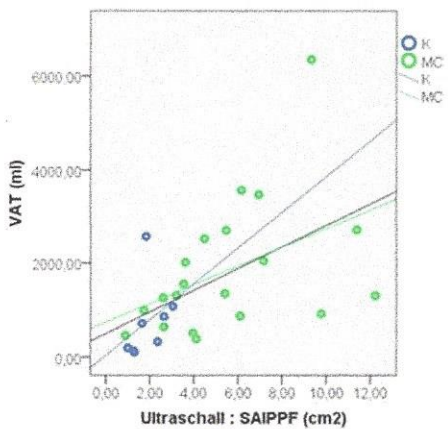
Der perirenale Fettkörper, S_{AIPPF} , zeigte weder bei den MC-Patienten noch bei den Kontrollen eine Korrelation mit VAT_{MRT} , $\text{VAT}_{\text{MRT}}/\text{FM}_{\text{ADP}}$, FM_{ADP} sowie $\% \text{FM}_{\text{ADP}}$.



MC und K	MC	K
$Y = -445 + 826.X$	$Y = -179 + 799.X$	$Y = -611 + 707.X$
$r = 0,589$	$r = 0,522$	$r = 0,748$
$p = 0,000$	$p = 0,009$	$p = 0,008$
SEE = 1105 ml	SEE = 1223 ml	SEE = 692 ml



MC und K	MC	K
$Y = -1544 + 606.X$	$Y = -1585 + 647.X$	$Y = -1063 + 420.X$
$r = 0,766$	$r = 0,786$	$r = 0,728$
$p = 0,000$	$p = 0,000$	$p = 0,011$
SEE = 880 ml	SEE = 886 ml	SEE = 714 ml



MC und K	MC	K
$Y = 498 + 231.X$	$Y = 743 + 200.X$	$Y = 34,8 + 382.X$
$r = 0,533$	$r = 0,440$	$r = 0,338$
$p = 0,004$	$p = 0,052$	$p = 0,412$
SEE = 1181 ml	SEE = 1322 ml	SEE = 834 ml

Abbildung 15: Korrelation zwischen den Ultraschall-Markern und der viszeralen Fettmasse

Erklärung : MC : Morbus Crohn, K : Kontrollen.

Lineare Regressionsanalyse - %VAT_{MRT} (Abbildung 15)

Die Regressionsanalyse mit $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ als unabhängige und VAT_{MRT} als abhängige Variable ergab folgende Ergebnisse :

- Bei der Gruppe der MC-Patienten erklärte $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ 62% der Varianz von VAT_{MRT} ($R^2 = 0,619$). Der SEE beträgt 886 ml. Die Spannbreite von VAT_{MRT} bei einem $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ in Höhe von etwa dem Durchschnittswert (5,78 cm) betrug für MC-Patienten 1064 ml (MC20 : $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}} = 5,22$ cm, $VAT_{\text{MRT}} = 1459$ ml – MC07 : $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}} = 5,9$ cm, $VAT_{\text{MRT}} = 2523$ ml. Spannbreite = 2523 ml – 1459 ml = 1064 ml). Der Durchschnittswert von VAT_{MRT} beträgt bei MC-Patienten 1885 ml.
- Bei der Gruppe der Kontrollen erklärte $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ 53% der Varianz von VAT_{MRT} ($R^2 = 0,530$). Der SEE beträgt 714 ml. Die Spannbreite von VAT_{MRT} bei einem $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ in Höhe von etwa dem Durchschnittswert (4,27 cm) beträgt für Kontrollen 584 ml (K09 : $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}} = 3,38$ cm, $VAT_{\text{MRT}} = 133$ ml – K01 : $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}} = 4,09$ cm, $VAT_{\text{MRT}} = 717$ ml. Spannbreite = 717 ml – 133 ml = 584 ml). Der Durchschnittswert von VAT_{MRT} beträgt bei Kontrollen 941 ml.
- Unter Betrachtung von MC-Patienten und Kontrollen gemeinsam ergibt sich ein R^2 -Wert von 0,586. $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ erklärt 59% der Varianz von VAT_{MRT} . Der SEE beträgt 880 ml. Die Spannbreite von VAT_{MRT} bei einem $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ in Höhe von etwa dem Durchschnittswert (5,18 cm) beträgt für MC-Patienten und Kontrollen gemeinsam 2297 ml (K03 : $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}} = 5,36$ cm, $VAT_{\text{MRT}} = 106$ ml – MC15 : $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}} = 5,11$ cm, $VAT_{\text{MRT}} = 2403$ ml. Spannbreite = 2403 ml – 106 ml = 2297 ml). Der Durchschnittswert von VAT_{MRT} beträgt bei MC-Patienten und Kontrollen gemeinsam 1588 ml.

Die einfache Regressionsanalyse demonstriert, daß $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ sowohl bei MC-Patienten und Kontrollen gemeinsam als auch bei separater Betrachtung beider Probandengruppen einen erheblichen Anteil von VAT_{MRT} erklären kann und sich demnach als signifikanter Prädiktor für die viszerale Fettmasse eignen könnte. Auf Grund der großen Spannbreite der viszeralen Fettmasse bei Probanden mit einem durchschnittlichen Wert von $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$, ist der Einsatz von $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ für die Abschätzung der individuellen viszeralen Fettmasse jedoch eingeschränkt.

Eine schrittweise multiple Regression zur Prüfung, ob es neben $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ noch andere signifikante unabhängige Prädiktoren für VAT_{MRT} gibt, lieferte folgende Ergebnisse :

Ein Modell mit VAT_{MRT} als abhängige und $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$, BMI, $\%FM_{\text{ADP}}$, Alter und W/H-Ratio als unabhängige Variablen ergab folgende Regressionsgleichung :

$$VAT_{\text{MRT}} = -2214 + 453 \cdot D_{\text{Bauchdecke-Aorta}} + 43 \cdot \%FM_{\text{ADP}} \text{ (korrigiertes } R^2 = 0,669)$$

Dieses Modell zeigte, dass $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ ($p = 0,001$) und $\%FM_{\text{ADP}}$ ($p = 0,035$) signifikante unabhängige Prädiktoren von VAT_{MRT} sind. Dabei wird 66,9% der Varianz von VAT_{MRT} durch $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ und $\%FM_{\text{ADP}}$ erklärt.

2. Ein Modell mit VAT_{MRT} als abhängige und $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$, BMI, $\%FM_{\text{ADP}}$ als unabhängige Variablen ergab folgende Regressionsgleichung :

$$VAT_{\text{MRT}} = -3112 + 351 \cdot D_{\text{Bauchdecke-Aorta}} + 114 \cdot \text{BMI} \text{ (korrigiertes } R^2 = 0,649)$$

Dieses Modell bedeutet, dass $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ ($p=0,005$) und BMI ($p=0,005$) signifikante unabhängige Prädiktoren von VAT_{MRT} sind. Dabei wird 64,9% der Varianz von VAT_{MRT} durch $D_{\text{Bauchdecke-Aorta}}$ und BMI erklärt.

5 Diskussion

Die vorliegende Studie erfasste die Körperzusammensetzung (Abbildung 16) einer homogenen, gut charakterisierten Gruppe von weiblichen MC-Patienten (n = 32) in Remission im Vergleich zu einer nach Alter, BMI sowie Geschlecht gematchten Kontrollgruppe (n = 20). Unser Hauptaugenmerk bei der Analyse der Körperzusammensetzung richtete sich auf den Anteil der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett, der bislang noch nicht systematisch bei MC-Patienten evaluiert wurde. Diesen Parameter brachten wir erstmalig mit einer ausführlichen Serie an Krankheitseigenschaften wie die Remissionsdauer, der Medikamenteneinnahme, dem Phänotyp, den klinischen und laborchemischen Aktivitätsmarkern sowie dem Krankheitsverlauf bzw. der Prognose (Rezidivhäufigkeit, Harvey-Bradshaw-Index [45] nach 6 Monaten) in Zusammenhang (Abbildung 16).

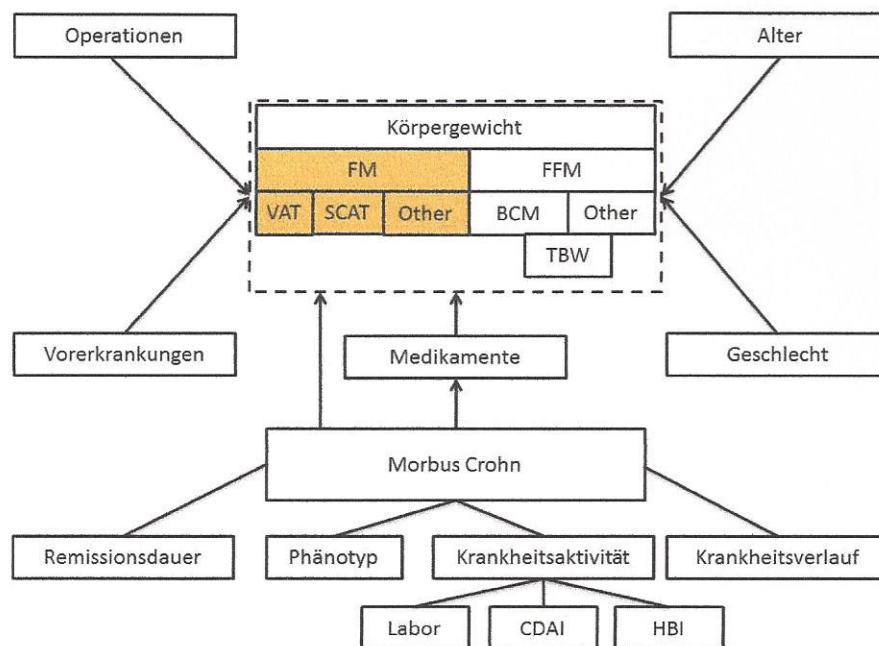


Abbildung 16: Einflussfaktoren der Körperzusammensetzung

Die Quantifizierung der viszeralen Fettmasse und der gesamten Körperfettmasse erfolgte mittels MRT, bzw. Air-Dysplacement-Plethysmographie. Beide Methoden liefern valide Messwerte, sind aber aufwendig, teuer und nicht überall verfügbar. Deshalb gingen wir in dieser Studie der Frage nach, ob sich die viszerale Fettmasse mit Methoden, die im Vergleich zu MRT und Air-Dysplacement-Plethysmographie einfacher und kostengünstiger durchführbar sind, abschätzen lässt. Wir untersuchten, ob bereits bekannte

sonographisch messbare Referenzstrecken [37] bzw. -oberflächen [41] bei MC-Patienten und gesunden Kontrollen mit der viszeralen Fettmasse korrelieren und sich als Prädiktor der viszeralen Fettmasse eignen.

MC-Patienten wiesen im Vergleich zu Kontrollen eine zentrale Fettakkumulation auf, die bei MC-Patienten in kurzfristiger Remission besonders ausgeprägt war. Die viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett der MC-Patienten korrelierte mit den laborchemischen Aktivitätsmarkern und war bei MC-Patienten mit Ileocolonbefall sowie bei MC-Patienten unter Anti-TNF-Medikation erhöht. MC-Patienten mit Fisteln und Stenosen wiesen eine Erhöhung der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett auf, wobei das Signifikanzniveau knapp verfehlt wurde. Die viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett ist mit der Krankheitsaktivität nach 6 Monaten assoziiert. Die sonographisch gemessene Distanz zwischen der abdominellen Fett-Muskel-Grenze und der Hinterwand der Aorta ist bei MC-Patienten und Kontrollen mit der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett assoziiert.

5.1 Unterschiede in der Körperzusammensetzung zwischen MC-Patienten und Kontrollen sowie zwischen MC-Patienten mit unterschiedlicher Remissionsdauer

Beim Vergleich der klinischen Daten wiesen die MC-Patienten in kurzfristiger Remission gegenüber den MC-Patienten in langfristiger Remission einen komplizierteren Verlauf mit Krankheitsbeginn in jüngerem Lebensalter, ausgedehnterem Befall und häufigerem Auftreten von Komplikationen durch Fisteln und Stenosen auf. Die MC-Patienten in kurzfristiger Remission erhielten außerdem eine intensivere medikamentöse Therapie, die sich durch einen häufigeren Einsatz von TNF-alpha-Blockern und Prednisolon sowie eine höhere kumulative Prednisolon-Dosis im Zeitraum von 5 Jahren vor dem Untersuchungstag auszeichnete. Die Rezidivrate unterschied sich nicht zwischen den MC-Patienten mit unterschiedlicher Remissionsdauer. Im Hinblick auf die Körperzusammensetzung waren die MC-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen durch eine höhere prozentuale Körperfettmasse und eine geringere prozentuale fettfreie Masse gekennzeichnet. Besonders deutlich kam in dieser Studie bei den MC-Patienten eine zentrale Fettakkumulation zum Ausdruck, die sich in einer erhöhten absoluten viszeralen Fettmasse sowie in einer Vermehrung der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett äusserte. Diese war von der Remissionsdauer abhängig und bei den MC-

Patienten in kurzfristiger Remission am stärksten ausgeprägt. Die Anamnese der MC-Patienten und Kontrollen ergab - ausser der Erkrankung an und der Therapie des Morbus Crohn - keine Hinweise auf Faktoren, die die Körperzusammensetzung beeinflussen, einschliesslich Medikamenteneinnahme und Vorerkrankungen. Im besonderen das Alter und Geschlecht sowie der BMI stimmten zwischen beiden Probandengruppen überein und können deshalb die gemessenen Unterschiede in der gesamten und viszeralen Fettmasse zwischen Patienten und Kontrollen nicht erklären.

Die bisherige Studienlage zur Körperzusammensetzung bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist kontrovers und unzureichend. In den unterschiedlichen Studien wurden Patienten mit unterschiedlichem Geschlecht, Alter und BMI, Patienten im akuten Schub und in der Remissionsphase, Patienten mit beiden CED-Vertretern sowie Patienten mit unterschiedlichen unabhängigen Einflussfaktoren der Körperzusammensetzung (wie z.B. die aktuelle Einnahme von Steroiden) auf Ihre Körperzusammensetzung untersucht. Außerdem wurden in diesen Studien die unterschiedlichsten Methoden zur Abschätzung der Körperzusammensetzung [48, 49] – konkret die Dual-Röntgen-Absorptiometrie [1, 14-18, 27, 28, 50], die Bioimpedanzanalyse [2, 3, 19-21, 23, 24, 26, 28], die Isotopendilutionsmethode [14, 22, 24, 25, 28], die Computertomographie [2, 28] sowie anthropometrische Marker wie der BMI [1-3, 14-27, 50], und die Hautfaltendicke [3, 20, 51] - eingesetzt, die sich in hinsichtlich ihrer Präzision bei der Bestimmung der gesamten bzw. der viszeralen Fettmasse unterscheiden. Während die gesamte und viszerale Körperfettmasse valide mit der Dual-Röntgen-Absorptiometrie [36, 52] bzw. der Computertomographie [35] erfasst werden kann, so erlauben andere Methoden wie die Anthropometrie nur eine ungenaue Auskunft über die gesamte oder viszerale Fettmasse, da diese nicht zwischen subkutanem und viszeralem Fettgewebe unterscheiden können. Infolge ist es nicht überraschend, dass sich die Ergebnisse der bisher durchgeführten Studien nicht decken. Einige Publikationen bestätigten die weit verbreitete Annahme, dass eine Erkrankung an Morbus Crohn mit einem erniedrigten Gewicht [20] und BMI [17] assoziiert ist. Ein Gewichtsverlust bei MC-Patienten mit Befall des Ileums und des Ileocolons ist stärker ausgeprägt als bei MC-Patienten mit alleinigem Colon-Befall, voraussichtlich aufgrund der stärkeren Ausprägung einer Malabsorption bei Patienten bei denen das Ileum befallen ist [20]. Aktuelle Arbeiten [53, 54] beschrieben aber auch eine zunehmende Prävalenz von Übergewicht (BMI : 25,0 kg/m²-30,0 kg/m²) und Adipositas (BMI>30,0 kg/m²)

bei Patienten mit Morbus Crohn. Beim Vergleich der Fettmasse und der fettfreien Masse zwischen MC-Patienten und Kontrollen kamen die unterschiedlichen Publikationen zu kontroversen Ergebnissen. Während einige Arbeiten eine erhöhte gesamte Fettmasse bei Patienten mit Morbus Crohn beschrieben [2, 3], beobachteten andere Studien eine gleichbleibende [1, 3, 14-19] oder erniedrigte [20-26] gesamte Fettmasse. Diese Studien kamen zum Schluss, dass die fettfreie Masse bei MC-Patienten im Vergleich zu Kontrollen erniedrigt [1, 16, 18, 26] [27], gleichbleibend [14, 17, 19-25] oder erhöht [28] ist. Eine Abnahme der fettfreien Masse ist zumindest teilweise durch eine Verminderung der metabolisch aktiven Masse [3] im Sinne einer verminderten Muskelmasse [51] bzw. Sarkopenie [17] mit konsekutiver Verminderung des Körpergewichts [28] bedingt, wobei die Fettmasse insgesamt erhalten bleibt [17]. Hinsichtlich der viszeralen Fettmasse ist die Studienlage eindeutiger. Desreumaux, P. et. al. [29] und Katznelson L et. al. [2] wiesen nach, dass MC-Patienten im Vergleich zu Kontrollen durch einen größeren Anteil an viszeralem Fettgewebe bezogen auf das Gesamtkörperfett charakterisiert sind. Katznelson, L. et. al. [2] kamen zusätzlich zum Ergebnis, dass auch die absolute Menge an viszeralem Fettgewebe bei MC-Patienten erhöht ist.

Für die Veränderungen der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Morbus Crohn kommen verschiedene Ursachen in Frage. Zum einen ist der Morbus Crohn durch eine Abwechslung von aktiven Krankheitsphasen und Zeiten der Remission gekennzeichnet, wobei das Auftreten von Schüben mit einer Inflammation einhergeht. Zum anderen beeinflussen die aktiven Krankheitsphasen einige Faktoren, die sich auf die Körperzusammensetzung auswirken. Zu diesen Faktoren gehören unter anderem die Aufnahme von Energie über die Ernährung, Energieumsatz und Metabolismus, körperliche Aktivität, die Einnahme von Medikamenten sowie psychologische Faktoren wie Angst und Depression. Eine Assoziation von Sarkopenie bei Patienten mit Morbus Crohn mit erhöhten CRP-Werten unterstützt die Hypothese, dass die Veränderungen in der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Morbus Crohn (zumindest teilweise) durch die Entzündungsprozesse selbst bedingt sind [17]. Rocha et. al. konnten nachweisen, daß eine Verminderung der Fettmasse bei MC-Patienten mit dem Auftreten eines akuten Schubs assoziiert ist, wobei sich MC-Patienten im akuten Schub im Vergleich zur Remissionsphase auch durch eine geringere Muskelmasse und einen kleineren BMI auszeichnen. Während sich die Fettmasse in den Remissionsphasen erholt, ist die Verminderung der Körperzellmasse nur teilweise umkehrbar. Infolge könnte die Ab-

wechslung von Schüben und Remissionen so einem relativen Anstieg der Körperfettmasse führen [51]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Sylvester, F et. al., die bei 42 an Morbus Crohn erkrankten Kindern die Körperzusammensetzung über einen Zeitraum von 2 Jahren beobachteten und feststellten, dass die fettfreie Masse der MC-Patienten zu jeder Zeit im Krankheitsverlauf geringer war als bei den Kontrollen während sich das Gewicht und der BMI bei den MC-Patienten im Laufe der Zeit normalisierten [27]. Das Auftreten von Schüben äussert sich in einer krankheitsbedingten Malabsorption und geht folglich mit einer Malnutrition einher. Letztendlich führt dies zu einer Verminderung der Muskelmasse im Sinne einer Sarkopenie, welche sich in einer Abnahme der fettfreien Masse äussert [17]. Das Auftreten von Malnutrition [55] beim Morbus Crohn ist aber nicht nur dem Auftreten von Malabsorption geschuldet. Erstere erklärt sich auch durch ein reduziertes Hungergefühl [30], welches zu einer verminderten Nahrungsaufnahme beiträgt, durch metabolische Veränderungen sowie durch intestinalen Proteinverlust [31] [32]. Capristo et. al. demonstrierten, daß zusätzlich zur gesamten Energieaufnahme auch die Aufnahme von Lipiden erniedrigt ist [22]. Im Bezug auf den Energieumsatz ist die Kohlenhydratoxidation bei MC-Patienten in Remission im Vergleich zu Kontrollen erniedrigt [20] [22], während die Lipidoxidation [20-22, 26] und der Grundumsatz bezogen auf die fettfreie Masse bei MC-Patienten erhöht ist [20, 22]. MC-Patienten mit Ileumbeteiligung sind im Vergleich zu Kontrollen durch eine erhöhte postprandiale Thermogenese [25] gekennzeichnet, die zu einem gesteigerten Energieumsatz beiträgt [25, 32]. Die genannten metabolischen und ernährungsbedingten Veränderungen führen zu einer verminderten Energieaufnahme bei gleichzeitig gesteigertem Energieumsatz. Das letztendlich entstehende Defizit an Energie könnte einen Gewichtsverlust sowie eine Abnahme der Fettmasse und fettfreien Masse erklären. Die körperliche Aktivität wurde bei MC-Patienten im Vergleich zu Kontrollen noch nicht systematisch untersucht. Diese ist zumindest im akuten Schub krankheitsbedingt vermindert und ist deshalb nur zu einem geringeren Anteil am Energieumsatz beteiligt als in Remission [32]. Möglicherweise trägt Immobilität während der Schubphasen zu einer Sarkopenie bei MC-Patienten bei, wobei diese aufgrund einer nur langsamen Regeneration der Muskelmasse in den Remissionsphasen persistiert. Auch einige der Medikamente, die beim Morbus Crohn eingesetzt werden, können die Körperzusammensetzung beeinflussen, beispielsweise Kortikosteroide und TNF-alpha-Antikörper [32]. Die dosisabhängige Assoziation zwischen einer Therapie mit Kortikosteroiden und einer

Zunahme des Körpergewichts sowie der Fettmasse ist allgemein bekannt [32]. Diese Assoziation, die bei Prednisolon stärker ausgeprägt ist als bei Budesonid und hauptsächlich bei Patienten nach langfristiger und hochdosierter Prednisolon-Therapie auftreten, erklären sich durch eine Steigerung des Appetits mit konsekutiver Erhöhung der Energieaufnahme sowie durch eine Stimulation des Lipid-Anabolismus. Gleichzeitig bewirkt Prednisolon einen Proteinabbau, der letztendlich eine Sarkopenie sowie eine Abnahme der fettfreien Masse begünstigt [32] [56] [57]. Der TNF-alpha-Antikörper Infliximab hemmt nicht nur die Inflammation, sondern bewirkt auch eine Gewichtszunahme durch Reduktion des Energieumsatzes sowie der Lipidoxidation [32] [58]. Auch krankheitsbedingte psychologische Faktoren stellen mögliche Ursachen für Unterschiede in der Körperzusammensetzung zwischen MC-Patienten und Kontrollen dar. So haben Angst und Depression bei MC-Patienten eine höhere Prävalenz im Vergleich zu Kontrollen und sind mit einer Mangelernährung mit folglich verminderter Energieaufnahme bei Patienten mit Morbus Crohn assoziiert [59].

Seit den 90er Jahren wachsen die Erkenntnisse, dass das Fettgewebe nicht nur als Energiespeicher anzusehen ist, sondern auch eine aktive Rolle bei endokrinen und immunologischen Prozessen spielt [60]. Vor Allem das viszerale Fettgewebe, welches die inneren Organe umhüllt, ist durch eine hohe biologische Aktivität gekennzeichnet und unter anderem mit dem metabolischen Syndrom sowie kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert [61]. Im Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beschrieb Burril B. Crohn bereits in 1932 das „fat wrapping“ oder „creeping fat“ als charakteristisches Merkmal der nach ihm benannten Erkrankung [5]. Bei diesem Phänomen hypertrophiert das mesenteriale Fettgewebe, welches sich von der mesenterialen Befestigung ausdehnt, im Bereich der entzündeten Darmabschnitte. Das „creeping fat“ tritt bereits früh im Krankheitsverlauf auf [29, 62] und ist unter anderem mit einer Inflammation sowie mit dem Auftreten von Stenosen im betroffenen Darmabschnitt assoziiert [63], sodass Überlegungen über dessen Stellenwert bei der Krankheitsentstehung nahe liegen [29, 62]. Aktuelle Publikationen erkennen an, dass Adipozyten im viszeralen Fettgewebe Zytokine (wie Leptin, Adiponektin, Resistin, TNF-alpha) und Entzündungsmarker (zum Beispiel IL-1, IL-6 und CRP) sezernieren, die als Mediatoren bei der Regulation von Appetit und Blutdruck, am Energiehaushalt, an immunologischen Prozessen und der Regulation von Entzündungsprozessen [64] sowie an der Regeneration von Geweben beteiligt sind [65]. Diese Arbeiten bestätigten somit, dass das vis-

zerale Fettgewebe als ein aktives Organ anzusehen ist [62] [64, 66-70], welches möglicherweise an den Entzündungsprozessen beim Morbus Crohn beteiligt ist. Für eine solche Beteiligung spricht die Beobachtung von Desreumaux et. al., dass das viszerale Fettgewebe bei MC-Patienten sich vom subkutanen Fettgewebe und vom Fettgewebe von gesunden Probanden durch eine gesteigerte Expression von PPAR γ und TNF α unterscheidet [29]. Die zugrundeliegenden Mechanismen der Fettgewebshypertrophie und deren Stellenwert sind aber noch nicht ausreichend aufgeklärt. Die Ergebnisse dieser Studie können weder auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen insgesamt, noch auf die Colitis ulcerosa bzw. auf MC-Patienten im akuten Schub übertragen werden. So bestehen auch Unterschiede in der Körperzusammensetzung zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Patienten mit Colitis ulcerosa. Beispielsweise sind MC-Patienten im Vergleich zu Patienten mit Colitis Ulcerosa, die von der Ausdehnung und Lokalisation einen gleichartigen Befall des Colons aufweisen, durch eine geringere Fettmasse gekennzeichnet, möglicherweise aufgrund unterschiedlichen metabolischen Eigenschaften zwischen beiden Erkrankungen [21].

Die Unterschiede in der Körperzusammensetzung zwischen MC-Patienten mit unterschiedlicher Remissionsdauer sprechen dafür, dass die viszerale Fettmasse über die Sekretion von Adipozytokinen an der Entstehung der intestinalen Inflammation beteiligt sein könnte. Aus dem Vergleich der klinischen Charakteristika zwischen den MC-Patienten mit unterschiedlicher Remissionsdauer ergeben sich aber auch noch andere mögliche Ursachen für Unterschiede in der gesamten und viszeralen Fettmasse, beispielsweise die intensivere medikamentöse Therapie vor dem Untersuchungstag, das Vorhandensein von Komplikationen durch Fisteln und Stenosen sowie der ausgedehntere Befall bei den Patienten in kurzfristiger Remission. Möglicherweise ist die Körperzusammensetzung von MC-Patienten auch mit der klinischen Symptomatik wie der Krankheitsaktivität, dem Phänotyp, dem zukünftigen Medikamentenbedarf und möglicherweise mit dem zukünftigen Verlauf – beispielsweise im Hinblick auf Komplikationen und Rezidive - assoziiert.

5.2 Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und der aktuellen Krankheitsaktivität, dem Phänotyp sowie der Medikamentenanamnese am Untersuchungstag

Der Anteil der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett korrelierte positiv mit dem CRP-Wert sowie mit den Leukozytenzahlen und war folglich mit den laborchemisch messbaren Entzündungsparametern, die beim Morbus Crohn zur Abschätzung der Krankheitsaktivität eingesetzt werden [71], assoziiert. Interessanterweise beobachteten wir diese Korrelation nicht nur bei den MC-Patienten sondern auch bei den Kontrollen. Hinsichtlich des Phänotyps war die viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett bei MC-Patienten mit Fisteln und Stenosen im Vergleich zu MC-Patienten ohne Komplikationen sowie bei MC-Patienten mit einem Befall des Ileocolons im Vergleich zu MC-Patienten mit alleinigem Ileumbefall erhöht, wobei diese Erhöhung bei Patienten mit beiden Komplikationen knapp das Signifikanzniveau verfehlte. Einen Zusammenhang zwischen dem Anteil der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett und dem Alter bei Erstdiagnose konnten wir in der vorliegenden Studie nicht demonstrieren. Im Bezug auf die Medikamenteneinnahme waren MC-Patienten mit Adalimumab in der Medikamentenanamnese durch eine signifikant höhere viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett gekennzeichnet als MC-Patienten die vor dem Untersuchungstag kein Adalimumab erhalten haben. Einen Zusammenhang zwischen der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett und der Einnahme von 5ASA, Prednisolon, Infliximab, Azathioprin sowie MTX stellten wir nicht fest.

Für die Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Morbus Crohn stehen, neben endoskopischen und bildgebenden Verfahren, verschiedene nichtinvasive Marker wie die Aktivitätsscores CDAI [44] und HBI [45], die laborchemischen Parameter CRP, BSG und die Leukozytenzahl, sowie biochemische Marker in Stuhlproben – beispielsweise Calprotectin - zur Verfügung [71] [72]. Während einige der biochemischen Marker nicht mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert sind, ist der CRP-Wert sowie IL-6 typischerweise beim Morbus Crohn erhöht [73]. In der vorliegenden Studie wurde der CRP-Wert bestimmt. Dieser ist nicht nur der sensitivste Labormarker der Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn [74], sondern ist auch mit dem Auftreten von Rezidiven assoziiert [75] [76] und erlaubt, den Morbus Crohn von der Colitis ulcerosa sowie von funktionellen Darmbeschwerden zu unterscheiden [77] [78]. Eine

CRP-Erhöhung ist demnach typisch für den Morbus Crohn und in geringerem Ausmaß auch für die Colitis ulcerosa, während Patienten mit funktionellen Darmbeschwerden ein normwertiges CRP haben. Hohe CRP-Werte sprechen außerdem für eine gute zukünftige Ansprechrate auf eine Therapie mit dem TNFalpha-Antikörper Infliximab [79] [80]. Solem, C et. al. wiesen nach, daß eine CRP-Erhöhung bei MC-Patienten mit der klinischen und endoskopischen Krankheitsaktivität, der histologisch sichtbaren Inflammation sowie mit anderen Biomarkern der Entzündung aber nicht mit dem radiologischen Befund assoziiert ist [74]. Zur Einschätzung des Stellenwerts der Aktivitätsmarker bei Morbus Crohn untersuchten Filik L et. al. den Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert, dem CDAI-Score und dem Auftreten von endoskopisch nachweisbaren Läsionen. Der Zusammenhang zwischen endoskopischer Aktivität und erhöhten CRP-Werten war signifikant, im Gegensatz zu der Korrelation zwischen der endoskopischen Aktivität und dem CDAI [81]. Auch Denis, M. et. Al kommen zum Schluss, dass der CRP-Wert ein besserer Prädiktor der endoskopischen Aktivität ist als der CDAI, da MC-Patienten mit normwertigem CRP und erhöhtem CDAI zwar klinische Symptome zeigen aber unter Umständen nur geringe endoskopische Läsionen aufweisen [82]. Die Korrelation zwischen der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett und den laborchemischen Entzündungswerten unterstützt die Hypothese, dass die viszerale Fettmasse durch die Freisetzung von Mediatoren an entzündlichen Prozessen beteiligt ist und bei adipösen Probanden einen Zustand chronischer Entzündung hervorruft [65] [83] [84]. Verschiedene Studien belegen, dass eine CRP-Erhöhung nicht nur mit der Aktivität chronisch entzündlicher Darmerkrankungen sondern bei gesunden Probanden auch mit einem erhöhtem BMI [85] [86], mit der gesamten und viszeralen Fettmasse [87] sowie der Konzentration an IL-6- und TNFalpha [86] assoziiert ist. Die letzten beiden Zytokine werden nachweislich vom viszeralen Fettgewebe freigesetzt [86] und sind bekannte Stimuli für die CRP-Synthese in der Leber [88]. Park, H et. Al beobachteten, daß bei adipösen Probanden der CRP-Wert, IL-6 und TNFalpha erhöht ist im Vergleich zu nicht-adipösen Probanden [89]. Bei MC-Patienten, dessen mesenteriales Fettgewebe nachweislich eine erhöhte Expression von TNFalpha aufweist [90], wäre eine stärkere Assoziation zwischen dem Anteil der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett und dem CRP-Wert zu erwarten als bei Kontrollen. Diese lässt sich jedoch in unserer Studie nicht nachweisen. Während Kontrollen und MC-Patienten mit einem unterdurchschnittlichen Anteil der viszeralen Fettmasse am Gesamtkörperfett durch nied-

rige CRP-Werte gekennzeichnet sind, fallen MC-Patienten mit einem hohen Anteil der viszeralen Fettmasse am Gesamtkörperfett jedoch durch hohe CRP-Werte auf. Diese Beobachtung weist auf eine Beteiligung des viszeralen Fettgewebes an der Inflammation und somit an der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Morbus Crohn hin. Im Hinblick auf eine Optimierung der Therapie beim Morbus Crohn ist - neben der Schubrate und der aktuellen Krankheitsaktivität - die Identifikation von prognostischen Faktoren von klinischem Interesse. Die Montreal-Klassifikation [47] bietet eine Einteilung des Morbus Crohn nach einer Serie von phänotypischer Krankheitseigenschaften die eine prognostische Bedeutung haben [91]. Zu diesen Eigenschaften gehört das Alter bei Erstdiagnose, das Befallsmuster der Erkrankung sowie das Auftreten von Fisteln und Stenosen. Die viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett weist in der vorliegenden Studie keinen Zusammenhang mit dem Alter bei Erstdiagnose auf. Unsere Daten weisen aber darauf hin, daß ein ausgedehnter Befall mit einer höheren viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett assoziiert ist. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei den Phänotypen A1, A3, L1, L2 und B3 nur sehr wenige MRT-Daten vorlagen. Der Einfluss der Krankheitslokalisation auf die Körperzusammensetzung wurde nach unserem Kenntnisstand in nur einer Studie von Capristo et. al. untersucht [20]. Diese legte dar, daß MC-Patienten mit Ileumbefall sich durch ein geringeres Körpergewicht und eine geringere Fettmasse von MC-Patienten ohne Ileumbefall unterscheiden und dabei eine geringere Energieaufnahme über die Ernährung bei vergleichbarem Metabolismus aufweisen. Unsere Daten belegen eine geringere viszerale Fettmasse bei Patienten mit Ileumbefall im Vergleich zu Patienten mit Ileocolonbefall sowie bei Patienten ohne Colonbefall im Vergleich zu Patienten mit Colonbefall. Für die prognostische Relevanz einer zentralen Fettakkumulation spricht unsere Beobachtung, daß MC-Patienten mit Fisteln und Stenosen im Vergleich zu Patienten ohne Komplikationen durch eine erhöhte viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett gekennzeichnet sind, die jedoch nicht signifikant war. Erhayiem, B et. Al kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis und zeigten, daß das Verhältnis von viszeraler und subkutaner Fettmasse mit dem Auftreten von Fisteln und Stenosen assoziiert ist und ein sensitiver Biomarker für das Auftreten dieser Komplikationen darstellt [92]. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bislang nicht aufgeklärt. Jedoch könnte bei MC-Patienten die hypertrophe viszerale Fettmasse, die sich durch eine gesteigerte Expression von PPAR γ und TNF α auszeichnet [90], über eine Zytokinkaskade an einer Fibrose mit konsekutiver Ausbildung

von Stenosen oder auch an die Ausbildung von Fisteln beteiligt sein [93]. Möglicherweise spielt TNFalpha eine Rolle bei Wundheilungsprozessen [94], die sich in der Sichtweise von Diehl, L et. al. in der Mucosa von MC-Patienten mit Fisteln oder Stenosen in einem durch Inflammation bedingtem Ungleichgewicht befinden [95]. Bei einer Untergruppe von MC-Patienten schreitet dieser Wundheilungsprozess stetig fort und führt letztendlich zur Fibrose mit konsekutiver Stenose. Die Untergruppe MC-Patienten mit fistulierendem Verlauf ist dagegen durch eine insuffiziente Wundheilung gekennzeichnet. Vor dem Hintergrund einer medikamentösen Therapie des Morbus Crohn mit Biologicals hat TNFalpha einen bedeutenden Stellenwert. TNFalpha ist sowohl an den Mechanismen von akuten sowie chronischen entzündlichen Erkrankungen als auch bei der Regulation von Stoffwechselprozessen beteiligt. Popa et. al schreiben dem TNFalpha eine Schlüsselposition an der „Schnittstelle“ zwischen Metabolismus und Inflammation zu [96]. Während sich die inflammatorischen Wirkungen des TNFalpha unter anderem in einem Anstieg des CRP-Werts äußern [86], so führen dessen katabole Effekte auf den Stoffwechsel über eine gesteigerte Lipolyse [96] und Thermogenese [97], einem vermehrten Proteinabbau [98] sowie einer Verminderung der Nahrungsaufnahme [99] letztendlich zu einer Verminderung sowohl der fettfreien Masse [100] als auch der Fettmasse [96]. Unsere Beobachtung, daß Patienten mit dem TNF-Antikörper Adalimumab in der Medikamentenanamnese eine höhere viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett aufweisen, ist einerseits in einer Blockierung der oben genannten metabolischen TNFalpha-Wirkungen bei Patienten unter Anti-TNF-Therapie begründet, andererseits kann auch eine Besserung der klinischen Symptome, beispielsweise über eine Zunahme der Nahrungsaufnahme sowie der körperlichen Aktivität, zu Steigerung der Fettmasse bzw. der fettfreien Masse beitragen. Interessanterweise zeigte eine Therapie mit Infliximab trotz gleichem Wirkmechanismus bei unserer Studienpopulation keinen Einfluss auf die viszerale Fettmasse. Nach unserem Kenntnisstand untersucht nur eine Studie den Einfluss einer Anti-TNF-Therapie auf die Körperzusammensetzung bei Patienten mit Morbus Crohn. Parmentier-Decrucq et. al. observierten eine Zunahme der subkutanen und der viszeralen Fettmasse bei 21 MC-Patienten, die eine Induktionstherapie mit Infliximab erhielten [101]. Diese Zunahme zeigte sich 2 Wochen nach Therapiebeginn im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Gabe von Infliximab, betrifft die subkutane und viszerale Fettmasse gleichermaßen und zeigte sich unabhängig vom BMI sowie von der bisherigen Medikation mit Steroiden und Immunsuppressiva. Der kurze Be-

obachtungszeitraum spricht dafür, daß die Effekte der anti-TNF-Therapie auf die Körperzusammensetzung bereits während der Induktionsphase der Therapie auftreten. Vergleichbare Effekte einer anti-TNF-Therapie auf die Körperzusammensetzung zeigten sich unabhängig von der Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung bei anderen Erkrankungen die mit TNFalpha assoziiert sind, beispielsweise die Rheumatoide Arthritis [102] und die Psoriasis. [103] [104]. Di Renzo et. al belegten in einer prospektiven Beobachtung von 40 Patienten mit Psoriasis unter Infliximab-Medikation, dass 24 Wochen nach Therapiebeginn nicht nur der BMI und die Fettmasse, sondern auch die fettfreie Masse im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Therapie erhöht war [105]. Gleichzeitig zeigte sich in der genannten Studie eine Verminderung der Krankheitsaktivität, der laborchemischen Entzündungsparameter sowie interessanterweise der IL-6 und TNFalpha-Konzentration, wobei aufgrund einer Zunahme in der Fettmasse eher ein Anstieg zu erwarten ist. Möglicherweise trägt die fettfreie Masse über anti-inflammatorische Mechanismen zu einer Reduktion proinflammatorischer Zytokine bei [106]. Auch Briot et. al. demonstrierten in einer längerfristigen prospektiven Studie bei Patienten mit Spondylarthropathie die gleichen Effekte einer anti-TNF-Therapie auf die Körperzusammensetzung und der laborchemischen Entzündungsparameter [107]. Diese Effekte waren unabhängig von Geschlecht und Medikamenteneinnahme in den ersten 2 Jahren nach Therapiebeginn messbar, wobei die stärksten Effekte innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapiebeginn auftraten. Engvall et. al. verglichen eine anti-TNF-Therapie mit anderen medikamentösen Therapieformen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und kamen zum Schluss, daß die Zunahme der Fettmasse zumindest teilweise durch die Medikamentenwirkung und nicht nur durch eine Symptombesserung (mit konsekutiver Zunahme der körperlichen Aktivität und der Nahrungsaufnahme) bedingt ist [108].

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Veränderungen in der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Morbus Crohn, konnten wir eine Assoziation zwischen der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett und der Krankheitsaktivität sowie dem Erhalt einer anti-TNF-Therapie mit Adalimumab zeigen. Eine Vermehrung der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett spricht dabei für eine hohe Krankheitsaktivität, das Auftreten von Fisteln und Stenosen und für eine stattgefundene Anti-TNF-Therapie. Da eine Anti-TNF-Therapie bevorzugt bei Patienten mit kompliziertem Krankheitsverlauf eingesetzt wird, ist die Ursache einer zentralen Fettakkumulation

bei Patienten unter Therapie mit Adalimumab nicht sicher auszumachen. Die stärker ausgeprägte zentrale Fettakkumulation bei den MC-Patienten in kurzfristiger Remission, die sich durch eine höhere Krankheitsaktivität am Untersuchungstag, einen komplizierteren Verlauf mit Krankheitsbeginn in jüngerem Lebensalter, mehr ausgedehntem Befall, häufigerem Auftreten von Komplikationen sowie einer intensiveren medikamentösen Therapie von den Patienten in langfristiger Remission unterscheiden, ist in Übereinstimmung mit dieser Assoziation. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Studie die Hypothese, daß TNFalpha eine entscheidende Bedeutung bei den Zusammenhängen zwischen Inflammation und Körperzusammensetzung hat. Der fehlende Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Infliximab und der viszeralen Fettmasse ist möglicherweise der geringen Anzahl von VAT-Messungen geschuldet. Die Patienten mit Fisteln und Stenosen waren tendenziell älter und zeigten eine höhere Schubrate sowie eine längere Erkrankungsdauer als die MC-Patienten ohne Komplikationen. Möglicherweise spielen auch Alterseffekte, die Schubrate und die Erkrankungsdauer bei der Erklärung der erhöhten viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett bei diesen Patienten eine Rolle. Auch die Gruppierung der Patienten nach Befallsmuster war nicht homogen, es zeigte sich ein Altersanstieg in der Reihenfolge Ileum, Colon, Ileocolon.

5.3 Zusammenhang zwischen der Körperzusammensetzung und dem Outcome

Der Anteil der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett korreliert bei den MC-Patienten mit der klinischen Aktivität, welche nach 6 Monaten mit dem Harvey-Bradshaw-Index gemessen wurde. Dies demonstriert erstmalig prospektiv, dass die viszerale Fettmasse mit dem weiteren klinischen Verlauf bei Morbus Crohn assoziiert ist. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums von 6 Monaten beobachteten wir bei den MC-Patienten nur wenig Rezidive. Einen Zusammenhang zwischen dem Anteil der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett und dem Auftreten von Rezidiven konnten wir nicht nachweisen. Bei der Erhebung des Harvey-Bradshaw-Index waren die Daten der MRT-Messung mir nicht bekannt, sodass im Bezug auf die viszerale Fettmasse eine Blindung vorlag.

Der prognostische Wert der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Morbus Crohn wurde nach unserem Kenntnisstand in zwei Studien beschrieben. Hass et. al. zeigten

im Vergleich zwischen MC-Patienten mit unterschiedlichem BMI, daß die Behandlung von Patienten mit BMI über 25 kg/m^2 im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigen BMI innerhalb kürzerer Zeit eine erste Operation erforderte als bei Patienten mit einem niedrigen BMI [119]. Blain et. al. dagegen sahen einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und einem häufigen perianalen Befall sowie einer erhöhten Rezidivhäufigkeit und Hospitalisationsrate im Krankheitsverlauf [120]. Unsere Beobachtung, daß die viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett mit der zukünftigen Krankheitsaktivität (gemessen am Harvey-Bradshaw-Index) assoziiert ist, liefert einen weiteren Hinweis auf die prognostische Bedeutung der viszeralen Fettmasse bei Patienten mit Morbus Crohn. Im Vergleich zu den Studien von Blain et. al. [120] und Hass et. al. [119], die den BMI als Marker für Übergewicht mit konsekutiv erhöhter Fettmasse einsetzten, betonen unsere Ergebnisse den Stellenwert der viszeralen Fettmasse als prognostischer Faktor für die zukünftige Krankheitsaktivität. Die vorliegende Studie enthält auch indirekte Hinweise, dass die viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett mit zukünftigen Rezidiven sowie mit einer zukünftigen Notwendigkeit einer Operation assoziiert ist. In Abschnitt 5.2 legten wir dar, dass die viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett positiv mit dem CRP-Wert korreliert. Dieser Laborwert ist ein Marker für zukünftige Rezidive [75, 76]. Auch Fisteln und Stenosen, die bei vielen Patienten langfristig eine Operation erforderlich machen [115], gehen nach unserer Datenlage möglicherweise mit einer erhöhten viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett einher. MC-Patienten in kurzfristiger Remission zeigten im Bezug auf den Phänotyp ein häufiges Auftreten von perianalen Komplikationen. Diese phänotypische Eigenschaft hat eine ungünstige prognostische Bedeutung da diese mit einer zukünftigen OP-Indikation und einem komplizierten Verlauf assoziiert ist [115].

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Studie, daß die viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett eine ungünstige prognostische Bedeutung hat. Ungeklärt bleibt, ob das viszerale Fettmasse Ursache oder die Folge des Krankheitsverlaufs ist. Einerseits spricht die erhöhte Expression von TNF α bei Patienten mit Morbus Crohn für eine Beteiligung des viszeralen Fettgewebes an der Krankheitsentstehung, andererseits spiegelt sich ein komplizierter Krankheitsverlauf in einer intensiveren Medikamentösen Therapie wieder, beispielsweise mit TNF-Blockern die an sich eine weitere Vermehrung der viszeralen Fettmasse fördern. Insgesamt sehen wir die viszerale Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett als einen ungünstigen prognostischen

Faktor an, der für eine erhöhte zukünftige Krankheitsaktivität sowie für ein erhöhtes Risiko auf Rezidive und zukünftige Operationen spricht.

5.4 Ultraschall-Marker der viszeralen Fettmasse

Die mittels Ultraschall gemessene Distanz zwischen der abdominellen Fett-Muskelgrenze und der Hinterwand der Aorta korreliert für alle untersuchten Probandengruppen – den MC-Patienten, den Kontrollen und beiden Gruppen gemeinsam – gut mit der viszeralen Fettmasse sowie dem Anteil der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett. Mittels Regressionsanalyse errechneten wir für die einzelnen Probandengruppen eine Serie von Gleichungen, mit denen sich aus dem genannten Ultraschallmarker eine Abschätzung der viszeralen Fettmasse errechnen lässt. Die Strecke von der abdominellen Fett-Muskelgrenze bis zur Hinterwand der Aorta erklärt dabei einen erheblichen Anteil der Varianz der viszeralen Fettmasse und ist demnach ein starker Prädiktor der mittels MRT gemessenen Werte. Der Gruppenvergleich der Ultraschall-Marker demonstrierte, dass die Distanz zwischen der abdominellen Fett-Muskelgrenze und der Hinterwand der Aorta bei den MC-Patienten grösser war als bei den Kontrollen, wobei die MC-Patienten in kurzfristiger Remission den größten Wert verzeichneten. Voraussichtlich sind diese Unterschiede mit der in Abschnitt 5.1 beschriebenen zentralen Fettakkumulation bei MC-Patienten assoziiert. Es können aber noch andere Ursachen für die Unterschiede in diesem Ultraschall-Markern zwischen den Probandengruppen bestehen – beispielsweise intestinale Inflammation mit konsekutiver Wassereinlagerung. Diese Einflussfaktoren der Ultraschall-Marker können aber im Rahmen dieser Studie nicht abschließend aufgeklärt werden. Zur weiteren Untersuchung der Bedeutung des viszeralen Fettgewebes bei Patienten mit Morbus Crohn kann es sinnvoll sein, die viszerale Fettmasse in zukünftigen Studien an größeren Fallzahlen oder auch wiederholt im Krankheitsverlauf von MC-Patienten zu quantifizieren. Zur Akquisition einer ausreichenden Anzahl von Datensätzen bedarf es einer Messmethode, die mit angemessenem zeitlichen und finanziellen Aufwand und möglichst geringen Risiken valide und reproduzierbare Messergebnisse liefert. Die vorliegende Studie belegt erstmalig, dass die viszerale Fettmasse von MC-Patienten sowie gesunden Kontrollen aus sonographisch messbaren Referenzstrecken quantifiziert werden kann. Die sonographische Erfassung der viszeralen Fettmasse bei einer großen Anzahl von Probanden ist somit grundsätzlich möglich, eine Überprüfung der Validität dieser Methode

durch eine systematische Methodenvergleichsstudie, beispielsweise mittels einer Bland-Altman-Analyse [121], ist aber noch ausstehend.

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Prävalenz von Adipositas [35, 122] und den möglichen Zusammenhängen zwischen der Fettverteilung [35] bzw. einer Akkumulation des viszeralen Fettgewebes [122, 123] und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen sowie dem metabolischen Syndrom [124] sind Untersuchungsmethoden zur Quantifizierung der gesamten und viszeralen Körperfettmasse und der Körperfettverteilung in den Fokus der Forschung getreten. Diese Methoden sind aber zur Untersuchung größerer Fallzahlen ungeeignet. Einige Methoden zur Untersuchung der Körperzusammensetzung, beispielsweise die Bioimpedanzanalyse [36], die Air-Displacement-Plethysmographie [36] oder die Dualröntgenabsorptiometrie DXA [36, 52] erlauben nur Rückschlüsse über die gesamte oder prozentuale Fettmasse, wobei mit der Dualröntgenabsorptiometrie zusätzlich das periphere Fettgewebe [125] abgeschätzt werden kann. Eine grobe Einschätzung der Fettmasse oder der Fettverteilung und deren zeitlicher Verlauf ist mit ausgewählten anthropometrischen Parametern möglich [122, 123, 126-130]. So korrelieren der Taillenumfang, der sagittale Durchmesser des Abdomens und der BMI stark mit der subkutanen [122] und der im CT [122, 123, 130] bzw. MRT [131] gemessenen viszeralen Fettmasse, wobei der prädiktive Wert dieser Parameter bei adipösen Probanden stärker ausgeprägt ist als bei normalgewichtigen Probanden [131]. Der sagittale Durchmesser des Abdomens ist für beide Geschlechter ein starker Prädiktor der viszeralen Fettmasse [123]. Letzterer spiegelt besser als die anderen Parameter Veränderungen in der viszeralen Fettmasse wieder [129]. Im Gegensatz zu den anderen anthropometrischen Markern ist die Studienlage zur waist-to-hip-ratio kontrovers. Während einige Arbeiten letzteren Parameter als einen schlechten Prädiktor der aktuellen viszeralen Fettmasse [131] bzw. deren Veränderungen im Rahmen eines Gewichtsverlustes ansehen [128], korreliert die waist-to-hip-ratio in anderen Studien stark mit der viszeralen Fettmasse [127]. Wie die oben genannten Untersuchungsmethoden sind auch anthropometrische Parameter nicht für eine genaue Quantifizierung der viszeralen oder gesamten Körperfettmasse geeignet, da diese nicht zwischen subkutanem und viszeralem Fett unterscheiden können. Die Entwicklung von non-invasiven Untersuchungsmethoden wie die Magnetresonanztomographie (MRT) [35], die Computertomographie (CT) [35] oder die Sonographie [124] eröffnen neue Möglichkeiten zur Visualisierung von Geweben. Im Hinblick auf die Quantifizierung des

Fettgewebes bzw. einzelner Fettdepots sind beide ersteren bereits etabliert [35]. Sowohl mit der Magnetresonanztomographie als auch mit der Computertomographie lassen sich Datensätze einzelner Fettkompartimente (z.B. das viszerale Fettgewebe) gewinnen, die Informationen über deren dreidimensionale Ausbreitung enthalten und aus denen sich valide und Reproduzierbar das Volumen dieser Kompartimente berechnen lässt [35, 122, 125] [132]. Die Möglichkeit einer direkten Volumenberechnung aus den CT- bzw. MRT-Rohdaten ist ein entscheidender Vorteil im Vergleich mit anderen Methoden (einschließlich der Air-Dysplacement-Plethysmographie [42]), welche die Fettmasse auf der Basis empirisch bestimmter Regressionsgleichungen berechnen. In der vorliegenden Studie kam die Magnetresonanztomographie als Referenzmethode zur Bestimmung der viszeralen Fettmasse zum Einsatz. Unser Vorgehen bei der Überprüfung der Ultraschallmarker hinsichtlich deren Einsetzbarkeit zur Fettgewebsquantifizierung basiert auf eine Korrelations- und Regressionsanalyse zwischen den Ultraschall-Markern und der im MRT gemessenen viszeralen Fettmasse. Bei der Interpretation unserer Ergebnisse ist aber zu beachten, dass verschiedene Faktoren die Güte der MRT-Messungen beeinflussen, sodass die in dieser Studie erhobenen Werte der viszeralen Fettmasse mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind. Erstens bestehen unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Quantifizierung von Gewebsvolumina mittels CT und MRT, trotz guter Standardisierung der Aufnahmetechnik. Diese Unterschiede ergeben sich unter anderem aus den eingesetzten Untersuchungsparametern wie die Schichtdicke, der Schichtabstand, die Auflösung der Schnittbilder sowie die Grenzen der für das Fettgewebe charakteristischen Dichtewerte. Hinsichtlich der Definition der Schichten besteht die genaueste Methode zur Quantifizierung der viszeralen Fettmasse in einer Volumenbestimmung auf der Basis eines MRT-Scans, der das gesamte zu untersuchende Gewebe erfasst, aus mehreren angrenzenden Schichten besteht und sowohl bei der Akquisition als der Auswertung der Daten den größten zeitlichen Aufwand erfordert. Das andere Extrem beinhaltet die Abschätzung der viszeralen Fettmasse auf der Basis einer einzelnen im CT oder MRT erfassten Schicht, die in Höhe eines repräsentativen Querschnitts aufgenommen wurde. Louise Thomas et. al. demonstrieren, daß die Präzision einer Quantifizierung des Gesamtkörperfetts aus MRT-Bildern abnimmt, wenn die Anzahl der Schichten reduziert wird [125]. Auch die viszerale Fettmasse kann aus einem CT- oder MRT-Scan, der aus einer einzelnen Schicht besteht, zumindest näherungsweise quantifiziert werden. Die Oberfläche des viszeralen Fettge-

webes im erfassten Querschnitt wird dabei als Prädiktor der viszeralen Fettmasse herangezogen. Der prädiktive Wert dieser Oberfläche hinsichtlich der viszeralen Fettmasse ist am größten, wenn der Scan in der Höhe des Zwischenwirbelraums L2-L3 [133] bzw. des Wirbelkörpers L4 [134, 135] aufgenommen wurde. Letztere Position entspricht etwa der Höhe des Umbilicus [134, 135]. Zweitens sind die verfügbaren Software-Programme, die ein Gewebe automatisch in ROI's abbilden und aus diesen ROI's eine Fläche oder Volumen errechnen nicht fehlerfrei. Bisherige Studien weisen darauf hin, dass die Ergebnisse dieser Software-Programme sich untereinander [136] unterscheiden. Diese Unterschiede erklären sich unter anderem dadurch, dass einerseits benachbarte Gewebe unter Umständen einen ähnlichen Dichtewert aufweisen, während andererseits der Dichtewert nicht in jedem Bereich innerhalb eines Gewebes identisch ist. Beim Fettgewebe sind Differenzen im Dichtewert beispielsweise durch einen unterschiedlichen Lipidgehalt der einzelnen Adipozyten bedingt [125]. Folglich ist das viszerale Fettgewebe oft schwierig von angrenzenden Geweben abgrenzbar, sodass softwarebasierte Erstellung der ROI's nicht immer korrekt erfolgt. Die Gewebsquantifizierung erfolgt deshalb oft semi-automatisch, wobei ein Untersucher die automatisch erstellten ROI's manuell korrigiert. Es ist anzunehmen, dass die Erfahrung des Untersuchers die Präzision des Ergebnisses bei der semi-automatischen Vorgehensweise beeinflusst. Auch Unschärfen in der Aufnahme, die beispielsweise durch eine unzureichende Auflösung der Scans oder durch Körperbewegungen (wie die Atemexkursionen des Abdomens) bedingt sind, können die Auswertung erschweren und folglich die Präzision des Messergebnisses negativ beeinflussen. Während bei der Durchführung der Scans eine angemessene Auflösung gewählt werden kann, so lassen sich Bewegungsartefakte zwar durch Maßnahmen während der Untersuchung (beispielsweise Atempausen) minimieren aber nicht vollständig ausschalten. Diese letzten Einflüsse spielt beim MRT mit seinen längeren Akquisitionszeiten eine größere Rolle als beim CT. Limitierend für den Einsatz der Magnetresonanztomographie und Computertomographie bei der Quantifizierung des viszeralen Fettgewebes an größeren Probandenzahlen sind einige praktischen und ethischen Nachteile, die mit diesen bildgebenden Verfahren assoziiert sind. Im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden wie der Sonographie sind beide Untersuchungsmethoden nur eingeschränkt verfügbar und mit einem erheblichen finanziellen und zeitlichen Aufwand verbunden. Untersuchungen mittels Computertomographie sind außerdem mit einer hohen Strahlenexposition asso-

ziiert und folglich nicht immer ethisch vertretbar. Diese Nachteile lassen sich zwar durch ein zeitsparendes Vorgehen reduzieren, zum Beispiel indem das Gewebsvolumen durch eine Oberfläche in einem repräsentativen Querschnitt abgeschätzt wird. Aufgrund dieser Nachteile ist der Einsatz beider Untersuchungsmethoden in Studien mit großen Fallzahlen dennoch problematisch. Aus einem praktischen Gesichtspunkt ist die Sonographie für die Untersuchung zahlreicher Probanden wesentlich besser geeignet, da der Ultraschall im klinischen Alltag besser verfügbar ist als die Computertomographie sowie Magnetresonanztomographie und ohne großen finanziellen sowie zeitlichen Aufwand durchgeführt werden kann. Auch aus ethischen Überlegungen ist der Einsatz der Sonographie vertretbar, da dieser nicht mit nennenswerten Risiken und Nebenwirkungen verbunden ist. In einigen Studien erwies sich die Sonographie als eine Untersuchungsmethode, die mehrere Möglichkeiten zur Erfassung nützlicher Informationen über viszerale Adipositas bzw. die viszerale Fettmasse von Patienten bietet [37-41, 135, 137]. Die meisten dieser Arbeiten identifizierten (bei unterschiedlichen Probandenkollektiven) Referenzstrecken [37-40] oder -oberflächen [41], die mit der viszeralen Fettmasse oder mit dem Auftreten einer viszeralen Adipositas assoziiert sind. Eine Publikation erarbeitete einen Score, der auf das Vorliegen einer viszeralen Adipositas hinweist [137]. Armellini et. al legten bei einem Kollektiv von 50 adipösen Frauen dar, dass der Abstand von der Bauchwandmuskulargrenze bis zur Hinterwand der Aorta mit der im CT gemessenen Oberfläche des viszeralen Fettgewebes in Höhe von L4 korreliert und diesbezüglich im Vergleich mit dem BMI und der w/h-Ratio ein besserer Prädiktor ist [37]. Der sonographisch gemessene Abstand zwischen der Haut und der abdominalen Fett-Muskel-Grenze ist dagegen mit der im CT gemessenen Oberfläche des gesamten Fettgewebes in Höhe von L4 assoziiert [37]. Gong et. al. belegten bei einer eingeschränkten Anzahl von adipösen Probanden, dass sich die Oberfläche des perirenal Fettkörpers im sonographisch dargestellten Querschnitt zur Identifizierung einer viszeralen Adipositas eignet und mit der Oberfläche des viszeralen Fettgewebes, die aus einem MRT-Querschnitt in Höhe von L4-L5 bestimmt wurde, assoziiert ist [41]. Eine andere Referenzstrecke, die Distanz zwischen dem Peritoneum und der Lendenwirbelsäule, war in einer Studie bei 19 adipösen Probanden nicht nur mit dem Vorliegen einer viszeralen Adipositas und der im CT gemessenen Oberfläche des viszeralen Fettgewebes im Querschnitt in Höhe L4-L5 sondern auch mit dessen Abnahme im Rahmen eines Gewichtsverlusts assoziiert. Folglich eignet sich dieser Marker auch für

eine Verlaufsbeobachtung der viszeralen Fettmasse [40]. Auch die Dicke des epikardialen Fettgewebes korreliert bei gesunden Probanden mit einem weiten BMI-Bereich mit der in Höhe von L4 mittels MRT gemessenen Oberfläche des viszeralen Fettgewebes [39]. Hirooka et. al. gingen noch einen Schritt weiter und etablierten bei einem Kollektiv von 87 Patienten mit internistischen Erkrankungen Regressionsgleichungen zur Berechnung der Oberfläche des viszeralen Fettgewebes in Höhe von L4 aus dem Abstand zwischen der inneren Oberfläche des Bauchmuskels und der V.splenica, dem Abstand zwischen der inneren Oberfläche des Bauchmuskels und der Hinterwand der Aorta sowie der Dicke des Fettgewebes an der Hinterwand der rechten Niere [38]. Aus diesen Regressionsgleichungen ergibt sich eine Abschätzung der viszeralen Fettmasse, die geringere Veränderungen in der viszeralen Fettmasse detektieren kann als der Tailenumfang [135]. Hamaguchi et. al. demonstrierten bei Patienten mit Lebererkrankungen ein anderes Vorgehen. Dieses basiert auf einem Score, der sich aus unterschiedlichen Eigenschaften des Sonographiebefundes der Leber zusammensetzt und mit dem Auftreten einer viszeralen Adipositas, gemessen in einem CT-Querschnitt assoziiert ist [137]. Zusammenfassend ergeben sich aus den genannten Arbeiten mehrere Hinweise, dass die viszerale Fettmasse mittels sonographisch messbaren Markern reproduzierbar abgeschätzt werden kann, wobei diese Publikationen sich auf eine Abschätzung der viszeralen Fettmasse aus einem Querschnitt stützen. Aufgrund der geringen Probandenanzahl und dem meist spezifischen Probandencharakteristika (z.B. Patienten mit Adipositas) sind diese Hinweise nicht ohne weiteres auf Patienten mit Morbus Crohn übertragbar.

Die vorliegende Studie demonstrierte erstmalig, dass die Distanz zwischen abdominalen Fett-Muskelgrenze bis zur Hinterwand der Aorta - einer von drei bereits beschriebenen Ultraschall-Markern [37, 41] - ein Surrogatparameter für die viszerale Fettmasse bei Patienten mit Morbus Crohn und bei gesunden Kontrollen darstellt und möglicherweise zur Quantifizierung der viszeralen Fettmasse bei diesem Probandenkollektiv geeignet ist. Aus folgenden Überlegungen sehen wir aber eine Notwendigkeit, den Einsatz dieses Ultraschall-Markers zur Quantifizierung der viszeralen Fettmasse in einer Methodenvergleichsstudie, beispielsweise mittels Bland-Altman-Analyse [121], zu validieren, bevor diese Methode in zukünftigen Studien eingesetzt werden kann. Zum einen zeigte sich in den Probandengruppen eine große individuelle Variabilität in der viszeralen Fettmasse. Diese individuelle Spannbreite war bei den MC-Patienten stärker ausge-

prägt als bei den Kontrollen und bedeutet, dass die viszerale Fettmasse einiger Probanden mit vergleichbaren Ultraschall-Messungen sich teils erheblich von einander sowie von dem aus dem Ultraschallmarker errechneten Wert der viszeralen Fettmasse unterscheidet. Zum zweiten basieren die Messungen der viszeralen Fettmasse auf eine relativ geringe Anzahl von MRT-Scans von teils geringer Qualität. Letztendlich ist neben einer Einschätzung der Übereinstimmung zwischen der Sonographie und dem „gold standard“ MRT auch zu klären, unter welchen Voraussetzungen sich Ultraschall-Marker zur Bestimmung der viszeralen Fettmasse eignen, und welche Ausschlusskriterien gegen einen Einsatz dieser Methode sprechen. Zu den Ausschlusskriterien gehören nicht nur offensichtliche Faktoren, die den Wert der Ultraschall-Marker beeinflussen (wie eine Schwangerschaft oder eine abdominelle Raumforderung), sondern möglicherweise auch ein extremes Über- oder Untergewicht sowie ein akuter Schub.

5.5 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend weisen die Daten dieser Studie darauf hin, dass das Verhältnis der viszeralen und gesamten Fettmasse bei MC-Patienten mit der vergangenen und zukünftigen Krankheitsaktivität, dem Auftreten von Komplikationen, der Ausdehnung des Befalls sowie der bisherigen Medikation assoziiert ist und somit eine klinische Relevanz hat. Ein hoher Anteil der viszeralen Fettmasse am Gesamtkörperfett spricht dabei für eine hohe Krankheitsaktivität, einen ausgedehnten Befall, eine stattgefundene Therapie mit anti-TNF-Medikation sowie möglicherweise für das Auftreten von Fisteln und Stenosen. Möglicherweise hat die viszerale Fettmasse bei MC-Patienten auch eine prognostische Bedeutung bezüglich der zukünftigen Krankheitsaktivität. Im Hinblick auf die Quantifizierung der viszeralen Fettmasse in zukünftigen Untersuchungen demonstriert diese Studie, dass die sonographisch gemessene Distanz zwischen der abdominellen Fett-Muskel-Grenze und der Hinterwand der Aorta bei MC-Patienten und gesunden Probanden mit der viszeralen Fettmasse bezogen auf das Gesamtkörperfett assoziiert ist und folglich ein möglicher Ultraschall-Marker der viszeralen Fettmasse darstellt.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Studie einige Limitationen aufweist. Unsere Daten beruhen auf Untersuchungen bei einer relativ geringen Probandenzahl. Aufgrund der mangelnden Datenqualität einiger MRT-Scans liegen im besonderen nur wenige VAT-Messungen vor. Die dabei eingesetzte Software, Vitcom, wurde bereits in vorherigen Untersuchungen verwendet. Nach unserem Kenntnisstand ist eine Validierung die-

ser Software aber noch ausstehend. Der kurze Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten schränkt die Aussagekraft unserer Beobachtungen im Bezug auf die prognostische Bedeutung der viszeralen Fettmasse - beispielsweise hinsichtlich der zukünftigen Krankheitsaktivität - ein. Trotz der genannten Limitationen ist diese Studie stark. Beim Vergleich unserer Arbeit mit anderen Untersuchungen konnten wir keine Publikation identifizieren, die die viszerale Fettmasse von MC-Patienten bei einer größeren Anzahl von Patienten untersuchten. Darüber hinaus sind die Probandengruppen dieser Studie besonders gut charakterisiert. Bei der Auswahl der MC-Patienten und Kontrollen wurde darauf geachtet, dass beide Probandengruppen sich weder im Geschlecht noch im Alter oder BMI unterscheiden. Somit konnte ausgeschlossen werden, daß Geschlechts- oder Alterseinflüsse für die Unterschiede in der Körperzusammensetzung verantwortlich sind. Durch Ein- und Ausschlusskriterien stellten wir sicher, dass einige Einflussfaktoren der Körperzusammensetzung wie z.B. andere Grunderkrankungen oder vergangene Operationen die viszerale Fettmasse nicht beeinflussen.

Vor dem Hintergrund der geringen Probandenzahlen dieser Arbeit wäre eine weitere Aufklärung der Zusammenhänge zwischen der viszeralen Fettmasse und dem klinischen Verlauf bei Patienten mit Morbus Crohn in Folgestudien mit mehr Probanden interessant. Die nicht-signifikanten Assoziationen zwischen der viszeralen Fettmasse und dem klinischen Verlauf, beispielsweise hinsichtlich der zukünftigen Krankheitsaktivität, könnten in zukünftigen Untersuchungen mit mehr Probanden weiter untersucht werden. Auch gilt es in zukünftigen Studien zu klären, ob zusätzliche Faktoren wie Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität, psychologische Faktoren wie Stress und Depression, weitere Verlaufsdaten wie beispielsweise die Hospitalisationsrate, Rezidive und zukünftige Operationen sowie Umweltfaktoren (beispielsweise Rauchgewohnheiten) bei den Zusammenhängen zwischen der viszeralen Fettmasse und der Klinik beim Morbus Crohn eine Rolle spielen. Nicht zuletzt könnten wiederholte Beobachtungen der viszeralen Fettmasse - gemessen zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf - Hinweise darauf geben, ob eine Vermehrung der viszeralen Fettmasse Ursache oder Folge des Krankheitsgeschehens beim Morbus Crohn ist. Für eine ursächliche Bedeutung könnte eine bereits bei Krankheitsbeginn vorliegende Vermehrung der viszeralen Fettmasse sprechen. Für die Untersuchung dieser Fragestellungen wäre eine Messmethode zur Bestimmung der viszeralen Fettmasse aus Ultraschall-Markern, sehr hilfreich. Eine Validierung dieser Methode, zum Beispiel mit einem Bland-Altman-Methodenvergleich, ist aktuell noch ausstehend.

6 Anhang

6.1 Aktivitätsscores des Morbus Crohn

6.1.1 Der Crohn´s disease activity index

CDAI		
Kriterium	Multiplikator	Ergebnis
Anzahl der ungeformten Stühle der letzten Woche:	x2	
Grad der Bauchschmerzen (Gesamtsumme)	x 5	
Keine Schmerzen an __ Tagen x 0 = _____		
Leichte Schmerzen an __ Tagen x 1 = _____		
Mäßige Schmerzen an __ Tagen x 2 = _____		
Starke Schmerzen an __ Tagen x 3 = _____		
Grad des Allgemeinbefindens über eine Woche (Gesamtsumme)	x 7	
Gutes Allgemeinbefinden an __ Tagen x 0 = _____		
Mäßiges Allgemeinbefinden an __ Tagen x 1 = _____		
Schlechtes Allgemeinbefinden an __ Tagen x 2 = _____		
Sehr schlechtes Allgemeinbefinden an __ Tagen x 3 = _____		
Unerträgliches Allgemeinbefinden an __ Tagen x 4 = _____		
Assoziierte Symptome (1 Punkt pro Symptom, Gesamtsumme)	X 20	
<ul style="list-style-type: none"> • Iritis / Uveitis (rote Augen) • Stomatitis aphthosa (Aphten im Mund) • Pyoderma gangraenosum (Hautentzündungen) • Erytherma nodosum (knotige Flecken am Bein) • Arthralgien / Arthritis (wechselnde Gelenkschmerzen der großen Gelenke) • Analfissur / Analfisteln • Andere Fisteln • T > 37° C 		
Symptomatische Durchfallbehandlung (z.B. Loperamid)		
Ja = 30		
Nein = 0		
Resistenz im Abdomen	X 10	
Nein = 0		
Fraglich = 2		
Sicher = 5		
Hämatokrit	X 6	
Männer: 47		
Minus Hämatokrit = _____		
Frauen: 42		
Gewicht	X 100	
1 – (Körpergewicht in kg / Standardgewicht in kg) = _____		
GESAMTSUMME AKTIVITÄTSINDEX		
<p>Eine Punktzahl über 150 spricht für einen Schub, eine Punktzahl über 450 für einen sehr schweren Schub. Ein Rückgang der Punktzahl um 70 Punkte spricht für ein klinisches Ansprechen auf die Therapie. Ein Rückgang der Punktzahl auf unter 150 Punkte spricht für das Erreichen einer klinischen Remission. Entscheidend für die Abschätzung der Aktivität ist die ärztliche Einschätzung und nicht der CDAI.</p>		

Tabelle 16: Der Crohn´s disease activity index

6.1.2 Der Harvey-Bradshaw-Index

Harvey-Bradshaw Index

Allgemeinbefinden	
sehr gut	0
etwas schlechter als normal	1
schlecht	2
sehr schlecht	3
unerträglich	4
Abdominale Beschwerden	
Keine	0
Leicht	1
Mittel	2
Stark	3
Anzahl der flüssigen Stühle pro Tag	
Tastbare Resistenzen	
Keine	0
Fragwürdig	1
Definiert	2
definiert und weich	3
Komplikationen (1 Punkt pro zutreffender Aussage)	
• Gelenksschmerzen	
• Uveitis	
• Erythema nodosum	
• Pyoderma gangrenosum	
• Aphthoide Läsionen im Mund	
• anale Fissuren	
• neue Fisteln	
• Abszesse	

Gesamtscore

Score < 3: inaktiver Morbus Crohn
Score 4-6: Grauzone zwischen inaktiv und aktiv
Score ≥ 7: aktiver Morbus Crohn

Tabelle 17: Der Harvey-Bradshaw-Index

	Wiener Klassifikation	Montreal-Klassifikation
Alter bei Diagnose	A1 : Alter < 40 Jahre	A1 : Alter < 16 Jahre
	A2 : Alter > 40 Jahre	A2 : Alter von 17 – 40 Jahre
		A3 : > 40 Jahre
Befallsmuster	L1 : Ileum	L1 : Ileum
	L2 : Kolon	L2 : Kolon
	L3 : Ileokolon	L3 : Ileokolon
	L4 : oberer GI-Trakt	L4 : isolierter Befall des oberen GI-Trakts*
Komplikationen	B1 : nicht strikturierend, nicht penetrierend	B1 : nicht strikturierend, nicht penetrierend
	B2 : strikturierend	B2 : strikturierend
	B3 : penetrierend	B3 : penetrierend
		p : perianaler Befall**

* L4 ist ein Modifikator der zu L1 – L3 hinzugefügt werden kann wenn ein gleichzeitiger Befall des oberen GI-Trakts vorhanden ist

** p kann zu B1 – B3 hinzugefügt werden wenn ein gleichzeitiger perianaler Befall vorhanden ist.

Tabelle 18: Die Wiener- und Montreal-Klassifikation des M.Crohn

7 Literaturverzeichnis

1. Cuoco, L., et al., *Skeletal muscle wastage in Crohn's disease: a pathway shared with heart failure?* Int J Cardiol, 2008. **127**(2): p. 219-27.
2. Katznelson, L., et al., *Effects of growth hormone secretion on body composition in patients with Crohn's disease.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(11): p. 5468-72.
3. Valentini, L., et al., *Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission.* Nutrition, 2008. **24**(7-8): p. 694-702.
4. Katznelson, L., et al., *Effects of growth hormone secretion on body composition in patients with Crohn's disease.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(11): p. 5468-72.
5. Crohn, B.B., L. Ginzburg, and G.D. Oppenheimer, *Regional ileitis: a pathologic and clinical entity.* 1932. Mt Sinai J Med, 2000. **67**(3): p. 263-8.
6. Schäffler, A., J. Schölmerich, and C. Büchler, *Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue--emerging role in intestinal and mesenteric diseases.* Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2005. **2**(2): p. 103-11.
7. Behr, M.A., *The path to Crohn's disease: is mucosal pathology a secondary event?* Inflamm Bowel Dis, 2010. **16**(5): p. 896-902.
8. Feuerbach, S. and J. Scholmerich, *[Chronic inflammatory bowel diseases: Crohn disease and ulcerative colitis. 1: Etiology and pathogenesis, diagnosis. Diagnostic imaging in Crohn disease].* Radiologe, 2000. **40**(3): p. 324-38.
9. Molodecky, N.A., et al., *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review.* Gastroenterology, 2012. **142**(1): p. 46-54.e42; quiz e30.
10. Hampe, J., *CED – Von der Genetik zum Krankheitsverständnis.* Der Gastroenterologe, 2007. **2**(6): p. 406-413.
11. Schreiber, S., *Chronisch-entzündliche Krankheiten.* Medizinische Genetik, 2007. **19**(1): p. 5-9.
12. Zeitz, M. and B. Siegmund, *Aktuelle Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn.* Gastroenterologie up2date, 2007(03): p. 199-213.
13. Freissmuth, M., et al., *Pharmaka für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen* *Pharmakologie & Toxikologie*, 2012, Springer Berlin Heidelberg. p. 516-520.
14. Geerling, B.J., et al., *Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission.* Am J Clin Nutr, 1998. **67**(5): p. 919-26.
15. Geerling, B.J., et al., *Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls.* Eur J Clin Nutr, 2000. **54**(6): p. 514-21.
16. Jahnsen, J., et al., *Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study.* Am J Gastroenterol, 2003. **98**(7): p. 1556-62.
17. Schneider, S.M., et al., *Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission.* Inflamm Bowel Dis, 2008. **14**(11): p. 1562-8.

18. Tjellesen, L., P.K. Nielsen, and M. Staun, *Body composition by dual-energy X-ray absorptiometry in patients with Crohn's disease*. Scand J Gastroenterol, 1998. **33**(9): p. 956-60.
19. Wiroth, J.B., et al., *Muscle performance in patients with Crohn's disease in clinical remission*. Inflamm Bowel Dis, 2005. **11**(3): p. 296-303.
20. Capristo, E., et al., *Effect of disease localization on the anthropometric and metabolic features of Crohn's disease*. Am J Gastroenterol, 1998. **93**(12): p. 2411-9.
21. Capristo, E., et al., *Metabolic features of inflammatory bowel disease in a remission phase of the disease activity*. J Intern Med, 1998. **243**(5): p. 339-47.
22. Capristo, E., et al., *Glucose metabolism and insulin sensitivity in inactive inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 1999. **13**(2): p. 209-17.
23. Filippi, J., et al., *Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission*. Inflamm Bowel Dis, 2006. **12**(3): p. 185-91.
24. Mingrone, G., et al., *Twenty-four-hour energy balance in Crohn disease patients: metabolic implications of steroid treatment*. Am J Clin Nutr, 1998. **67**(1): p. 118-23.
25. Mingrone, G., et al., *Elevated diet-induced thermogenesis and lipid oxidation rate in Crohn disease*. Am J Clin Nutr, 1999. **69**(2): p. 325-30.
26. Mingrone, G., et al., *Increased resting lipid oxidation in Crohn's disease*. Dig Dis Sci, 1996. **41**(1): p. 72-6.
27. Sylvester, F.A., et al., *A two-year longitudinal study of persistent lean tissue deficits in children with Crohn's disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(4): p. 452-5.
28. Capristo, E., *Body composition and metabolic features in Crohn's disease: an update*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 1998. **2**(3-4): p. 111-3.
29. Desreumaux, P., et al., *Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease*. Gastroenterology, 1999. **117**(1): p. 73-81.
30. Bannerman, E., et al., *Altered subjective appetite parameters in Crohn's disease patients*. Clin Nutr, 2001. **20**(5): p. 399-405.
31. Bryant, R.V., et al., *Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. **38**(3): p. 213-25.
32. Hebuterne, X., et al., *Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease*. Gastroenterol Clin Biol, 2009. **33 Suppl 3**: p. S235-44.
33. Wozniak, S.E., et al., *Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article*. Dig Dis Sci, 2009. **54**(9): p. 1847-56.
34. Schäffler, A. and H. Herfarth, *Creeping fat in Crohn's disease: travelling in a creeper lane of research?* Gut, 2005. **54**(6): p. 742-4.
35. Schlett, C.L. and U. Hoffmann, *[Identification and quantification of fat compartments with CT and MRI and their importance]*. Radiologe, 2011. **51**(5): p. 372-8.
36. Goodpaster, B.H., *Measuring body fat distribution and content in humans*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2002. **5**(5): p. 481-7.
37. Armellini, F., et al., *The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat*. J Clin Ultrasound, 1990. **18**(7): p. 563-7.

38. Hirooka, M., et al., *A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography*. Intern Med, 2005. **44**(8): p. 794-9.
39. Iacobellis, G., et al., *Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction*. Obes Res, 2003. **11**(2): p. 304-10.
40. Stolk, R.P., et al., *Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(9): p. 1346-51.
41. Gong, W., et al., *A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging to assess visceral fat in the metabolic syndrome*. Asia Pac J Clin Nutr, 2007. **16 Suppl 1**: p. 339-45.
42. Siri, W.E., *Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961*. Nutrition, 1993. **9**(5): p. 480-91; discussion 480, 492.
43. Gong, W., et al., *A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging to assess visceral fat in the metabolic syndrome*. Asia Pac J Clin Nutr, 2007. **16 Suppl 1**: p. 339-45.
44. Best, W.R., et al., *Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study*. Gastroenterology, 1976. **70**(3): p. 439-44.
45. Harvey, R.F. and J.M. Bradshaw, *A simple index of Crohn's-disease activity*. Lancet, 1980. **1**(8167): p. 514.
46. Best, W.R., *Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index*. Inflamm Bowel Dis, 2006. **12**(4): p. 304-10.
47. Satsangi, J., et al., *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications*. Gut, 2006. **55**(6): p. 749-53.
48. Lee, S.Y. and D. Gallagher, *Assessment methods in human body composition*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2008. **11**(5): p. 566-72.
49. Lukaski, H.C., *Methods for the assessment of human body composition: traditional and new*. Am J Clin Nutr, 1987. **46**(4): p. 537-56.
50. Geerling, B.J., et al., *Gender specific alterations of body composition in patients with inflammatory bowel disease compared with controls*. Eur J Clin Nutr, 1999. **53**(6): p. 479-85.
51. Rocha, R., et al., *Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase*. Br J Nutr, 2009. **101**(5): p. 676-9.
52. Clasey, J.L., et al., *The use of anthropometric and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) measures to estimate total abdominal and abdominal visceral fat in men and women*. Obes Res, 1999. **7**(3): p. 256-64.
53. Nic Suibhne, T., et al., *High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: associations with disease and lifestyle factors*. J Crohns Colitis, 2013. **7**(7): p. e241-8.
54. Steed, H., S. Walsh, and N. Reynolds, *A brief report of the epidemiology of obesity in the inflammatory bowel disease population of Tayside, Scotland*. Obes Facts, 2009. **2**(6): p. 370-2.
55. Mijac, D.D., et al., *Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment*. Eur J Intern Med, 2010. **21**(4): p. 315-9.

56. Steiner, S.J., J.D. Noe, and S.C. Denne, *Corticosteroids increase protein breakdown and loss in newly diagnosed pediatric Crohn disease*. *Pediatr Res*, 2011. **70**(5): p. 484-8.
57. Devlin, S.M. and R. Panaccione, *Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms: top-down versus step-up*. *Med Clin North Am*, 2010. **94**(1): p. 1-18.
58. Wiese, D., B. Lashner, and D. Seidner, *Measurement of nutrition status in Crohn's disease patients receiving infliximab therapy*. *Nutr Clin Pract*, 2008. **23**(5): p. 551-6.
59. Addolorato, G., et al., *Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status*. *Scand J Gastroenterol*, 1997. **32**(10): p. 1013-21.
60. Bertin, B., P. Desreumaux, and L. Dubuquoy, *Obesity, visceral fat and Crohn's disease*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010. **13**(5): p. 574-80.
61. Klein, S., et al., *Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(6): p. 1647-52.
62. Fink, C., et al., *Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis*. *Inflamm Bowel Dis*, 2012. **18**(8): p. 1550-7.
63. Sheehan, A.L., et al., *Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice*. *Br J Surg*, 1992. **79**(9): p. 955-8.
64. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hallmark or an innocent bystander?* *Gut*, 2007. **56**(4): p. 577-83.
65. Trayhurn, P. and I.S. Wood, *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue*. *Br J Nutr*, 2004. **92**(3): p. 347-55.
66. Batra, A., et al., *Mesenteric fat - control site for bacterial translocation in colitis?* *Mucosal Immunol*, 2012. **5**(5): p. 580-91.
67. Drouet, M., et al., *Visceral fat and gut inflammation*. *Nutrition*, 2012. **28**(2): p. 113-7.
68. Olivier, I., et al., *Is Crohn's creeping fat an adipose tissue?* *Inflamm Bowel Dis*, 2011. **17**(3): p. 747-57.
69. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease*. *Gut*, 2012. **61**(1): p. 78-85.
70. Yamamoto, K., et al., *Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease*. *Gut*, 2005. **54**(6): p. 789-96.
71. Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, *Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys?* *Gut*, 2006. **55**(3): p. 426-31.
72. Langhorst, J., et al., *Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(1): p. 162-9.
73. Gross, V., et al., *Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 1992. **102**(2): p. 514-9.

74. Solem, C.A., et al., *Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2005. **11**(8): p. 707-12.
75. Boirivant, M., et al., *The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study*. *J Clin Gastroenterol*, 1988. **10**(4): p. 401-5.
76. Consigny, Y., et al., *A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2006. **12**(7): p. 551-7.
77. Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, *C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2004. **10**(5): p. 661-665.
78. Shine, B., et al., *C-Reactive Protein as an Aid in the Differentiation of Functional and Inflammatory Bowel Disorders*. *Clinica Chimica Acta*, 1985. **148**(2): p. 105-109.
79. Louis, E., et al., *A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism*. *Scand J Gastroenterol*, 2002. **37**(7): p. 818-24.
80. Sandborn, W.J., *Optimizing anti-tumor necrosis factor strategies in inflammatory bowel disease*. *Curr Gastroenterol Rep*, 2003. **5**(6): p. 501-5.
81. Filik, L., U. Dagli, and A. Ulker, *C-reactive protein and monitoring the activity of Crohn's disease*. *Adv Ther*, 2006. **23**(4): p. 655-62.
82. Denis, M.A., et al., *Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level*. *Inflamm Bowel Dis*, 2007. **13**(9): p. 1100-5.
83. Yudkin, J.S., *Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003. **27 Suppl 3**: p. S25-8.
84. Yudkin, J.S., et al., *Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?* *Atherosclerosis*, 2000. **148**(2): p. 209-14.
85. Visser, M., et al., *Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults*. *JAMA*, 1999. **282**(22): p. 2131-5.
86. Yudkin, J.S., et al., *C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?* *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. **19**(4): p. 972-8.
87. Pannacciulli, N., et al., *C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001. **25**(10): p. 1416-20.
88. Heinrich, P.C., J.V. Castell, and T. Andus, *Interleukin-6 and the acute phase response*. *Biochem J*, 1990. **265**(3): p. 621-36.
89. Park, H.S., J.Y. Park, and R. Yu, *Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005. **69**(1): p. 29-35.
90. Desreumaux, P., et al., *Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 1999. **117**(1): p. 73-81.
91. Romberg-Camps, M.J., et al., *Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease*. *Am J Gastroenterol*, 2009. **104**(2): p. 371-83.

92. Erhayiem, B., et al., *Ratio of visceral to subcutaneous fat area is a biomarker of complicated Crohn's disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(8): p. 684-687.e1.
93. Radford-Smith, G. and D.P. Jewell, *Cytokines and inflammatory bowel disease*. Baillieres Clin Gastroenterol, 1996. **10**(1): p. 151-64.
94. Fahey, T.J., 3rd, et al., *Cytokine production in a model of wound healing: the appearance of MIP-1, MIP-2, cachectin/TNF and IL-1*. Cytokine, 1990. **2**(2): p. 92-9.
95. Kim, H., et al., *Inflammatory Bowel Disease*. 2012.
96. Popa, C., et al., *The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk*. J Lipid Res, 2007. **48**(4): p. 751-62.
97. Rothwell, N.J., *Central effects of TNF alpha on thermogenesis and fever in the rat*. Biosci Rep, 1988. **8**(4): p. 345-52.
98. Zamir, O., et al., *Tumour necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) induce muscle proteolysis through different mechanisms*. Mediators Inflamm, 1992. **1**(4): p. 247-50.
99. Romanatto, T., et al., *TNF-alpha acts in the hypothalamus inhibiting food intake and increasing the respiratory quotient--effects on leptin and insulin signaling pathways*. Peptides, 2007. **28**(5): p. 1050-8.
100. De Larichaudy, J., et al., *TNF-alpha- and tumor-induced skeletal muscle atrophy involves sphingolipid metabolism*. Skelet Muscle, 2012. **2**(1): p. 2.
101. Parmentier-Decrucq, E., et al., *Effects of infliximab therapy on abdominal fat and metabolic profile in patients with Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis, 2009. **15**(10): p. 1476-84.
102. Nie, H., et al., *Phosphorylation of FOXP3 controls regulatory T cell function and is inhibited by TNF-alpha in rheumatoid arthritis*. Nat Med, 2013. **19**(3): p. 322-8.
103. Mussi, A., et al., *Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis*. J Biol Regul Homeost Agents, 1997. **11**(3): p. 115-8.
104. Lowes, M.A., A.M. Bowcock, and J.G. Krueger, *Pathogenesis and therapy of psoriasis*. Nature, 2007. **445**(7130): p. 866-73.
105. Renzo, L.D., et al., *Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF-alpha treatment*. Dermatol Ther, 2011. **24**(4): p. 446-51.
106. Pedersen, B.K., *The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control*. Essays Biochem, 2006. **42**: p. 105-17.
107. Briot, K., et al., *Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment*. J Rheumatol, 2008. **35**(5): p. 855-61.
108. Engvall, I.L., et al., *Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months*. Arthritis Res Ther, 2010. **12**(5): p. R197.
109. Wolters, F.L., et al., *Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease*. Gut, 2006. **55**(8): p. 1124-30.

110. Ordas, I., B.G. Feagan, and W.J. Sandborn, *Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change*. Gut, 2011. **60**(12): p. 1754-63.
111. Economou, M., et al., *Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(12): p. 2393-404.
112. Carbonnel, F., et al., *Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update*. Gastroenterol Clin Biol, 2009. **33 Suppl 3**: p. S145-57.
113. Karoui, S., et al., *Prognostic factors in Crohn's disease: a systematic review*. Tunis Med, 2013. **91**(4): p. 230-3.
114. Cosnes, J., et al., *Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis, 2002. **8**(4): p. 244-50.
115. Peyrin-Biroulet, L., et al., *The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(2): p. 289-97.
116. Henriksen, M., et al., *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): p. 1518-23.
117. Olaison, G., K. Smedh, and R. Sjodahl, *Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms*. Gut, 1992. **33**(3): p. 331-5.
118. Rutgeerts, P., et al., *Predictability of the postoperative course of Crohn's disease*. Gastroenterology, 1990. **99**(4): p. 956-63.
119. Hass, D.J., et al., *The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(4): p. 482-8.
120. Blain, A., et al., *Crohn's disease clinical course and severity in obese patients*. Clin Nutr, 2002. **21**(1): p. 51-7.
121. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Measuring agreement in method comparison studies*. Stat Methods Med Res, 1999. **8**(2): p. 135-60.
122. Maurovich-Horvat, P., et al., *Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography*. Int J Obes (Lond), 2007. **31**(3): p. 500-6.
123. Sampaio, L.R., et al., *Validity and reliability of the sagittal abdominal diameter as a predictor of visceral abdominal fat*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007. **51**(6): p. 980-6.
124. Shuster, A., et al., *The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis*. Br J Radiol, 2012. **85**(1009): p. 1-10.
125. Thomas, E.L., et al., *Magnetic resonance imaging of total body fat*. J Appl Physiol (1985), 1998. **85**(5): p. 1778-85.
126. Koren, D., et al., *Anthropometric predictors of visceral adiposity in normal-weight and obese adolescents*. Pediatr Diabetes, 2013.
127. Ross, R., et al., *Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables*. J Appl Physiol (1985), 1992. **72**(2): p. 787-95.

128. van der Kooy, K., et al., *Waist-hip ratio is a poor predictor of changes in visceral fat*. Am J Clin Nutr, 1993. **57**(3): p. 327-33.
129. van der Kooy, K., et al., *Abdominal diameters as indicators of visceral fat: comparison between magnetic resonance imaging and anthropometry*. Br J Nutr, 1993. **70**(1): p. 47-58.
130. Yim, J.Y., et al., *Sagittal abdominal diameter is a strong anthropometric measure of visceral adipose tissue in the Asian general population*. Diabetes Care, 2010. **33**(12): p. 2665-70.
131. Koren, D., et al., *Anthropometric predictors of visceral adiposity in normal-weight and obese adolescents*. Pediatr Diabetes, 2013. **14**(8): p. 575-84.
132. Abate, N., et al., *Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers*. J Lipid Res, 1994. **35**(8): p. 1490-6.
133. Abate, N., et al., *Prediction of total subcutaneous abdominal, intraperitoneal, and retroperitoneal adipose tissue masses in men by a single axial magnetic resonance imaging slice*. Am J Clin Nutr, 1997. **65**(2): p. 403-8.
134. Dixon, A.K., *Abdominal fat assessed by computed tomography: sex difference in distribution*. Clin Radiol, 1983. **34**(2): p. 189-91.
135. Nakanishi, S., et al., *Clinical usefulness of quantitative evaluation of visceral fat by ultrasonography*. Journal of Medical Ultrasonics, 2007. **34**(3): p. 151-157.
136. Herold, C., et al., *MRI-based breast volumetry-evaluation of three different software solutions*. J Digit Imaging, 2010. **23**(5): p. 603-10.
137. Hamaguchi, M., et al., *The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(12): p. 2708-15.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christian von Kraft, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchungen zum Einfluss des viszeralen Fettgewebes auf die Aktivität chronisch entzündlicher Darmerkrankungen“ 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) 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

9 Lebenslauf

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

Die ...
...

10 Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr.med. Carsten Büning, Oberarzt der Medizinischen Klinik m. S. Gastroenterologie und Hepatologie, Charité Campus Mitte (aktuell : Krankenhaus Waldfriede e.V., Berlin), der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Ich verdanke ihm eine hochinteressante Aufgabenstellung, die weit genug gefasst war um mir eine freie Ausgestaltung und letztendlich ein Gelingen dieser Arbeit zu ermöglichen. Besonders bedanken möchte ich mich für seine intensive und professionelle Untertützung während jeder Phase dieses Forschungsprojektes, für zahlreiche anregende Diskussionen sowie für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. oec. troph. Verena Haas, Franz-Volhard-Centrum für Klinische Forschung (ECRC) Campus Buch (aktuell : Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum), für die außerordentlich fachkundige und hoch geschätzte Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit. Ihre uneingeschränkte Hilfestellung bei der praktischen Durchführung dieser Studie, die ausgezeichneten und akribischen Anmerkungen bei der Auswertung sowie die zahlreichen wissenschaftlichen Diskussionen und Ratschläge haben massgeblich zum Erfolg dieses Forschungsprojektes beigetragen.

Herrn Dr. med. Enno Gentz und Herrn PD Dr. med. Jürgen Bauditz, medizinische Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie Charité Campus Mitte, danke ich herzlich für die Durchführung der Ultraschall-Untersuchungen bei den Studienteilnehmern. Herrn Dr. med. Enno Gentz (aktuell : Krankenhaus Waldfriede e.V., Berlin) danke ich außerdem für zahlreiche anregende Diskussionen.

Für die professionelle Einarbeitung in die Technik der Magnetresonanztomographie und in die Auswertung der MRT-Scans sowie für zahlreiche konstruktive Gespräche danke ich Herrn Dr. med. Gerd Diederichs und Frau Dr. Leonie Braum, Institut für Radiologie und Neuroradiologie, Charité Campus Mitte.

Herrn Dr. Mario Hermsdorf, Sportwissenschaftliche Fakultät der Universität Leipzig, danke ich für die Auswertung der MRT-Scans der Studienteilnehmer.

Den Mitarbeitern der Hochschulambulanz der medizinischen Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie Charité Campus Mitte, allen voran und stellvertretend Frau Carola Degenhardt und Frau Janette Tattersall-Wong (aktuell : Krankenhaus Waldfriede e.V., Berlin), danke ich für die praktische Unterstützung bei der Rekrutierung der Studienpatienten sowie bei der Aktenauswertung.

Bei Frau Gabriele Rahn und Kollegen, Franz-Volhard-Centrum für Klinische Forschung (ECRC) Campus Buch möchte ich mich für die freundliche Unterstützung bei der Rekrutierung und bei der Untersuchung einiger Probanden mittels Air-Displacement-Plethysmographie bedanken.

Nicht versäumen will ich, mich bei Frau Martina Werich, Stoffwechsellabor der medizinischen Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie Charité Campus Mitte, zu bedanken. Sie hat mich nicht nur herzlich in ihren Räumlichkeiten aufgenommen, sondern stand mir auch mit Hilfestellungen aller Art zur Seite.

Für die Hilfsbereitschaft bei der Planung der Untersuchungen danke ich den Mitarbeitern der Sonographie-Anmeldung der medizinischen Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie, Charité Campus Mitte sowie der MRT-Anmeldung des Instituts für Radiologie und Neuroradiologie Charité Campus Mitte, die mir stets freundlich bezüglich der Terminvergabe zur Seite standen.

Nicht zuletzt danke ich meinen über fünfzig Studienteilnehmern für ihre Bereitschaft, die zeitaufwendigen Untersuchungen und Nachbefragungen mit Geduld durchzustehen.

Bei meinen Eltern möchte ich mich ganz besonders herzlich für die uneingeschränkte Unterstützung bedanken. Ohne Sie wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.

Mein letzter Dank gilt jedoch meinem Sohn Florian Lucas, der oft meine fehlende Präsenz ertragen musste sowie meiner Hauptstütze, meiner Freundin Manja Beyer. Sie hat mich in den letzten Jahren jederzeit, sei es bei meiner Dissertation oder meinem Studium, uneingeschränkt unterstützt, obwohl ich zeitweise vieles unbewusst von ihr vorausgesetzt habe, was nicht immer selbstverständlich war. In diesem Rahmen möchte ich mich dafür herzlich bei ihr bedanken.