

Diplomarbeit

**Appendektomie und klinischer Verlauf bei Patienten mit
Colitis ulcerosa**

eingereicht von

Tanja Masser

08.07.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von
Ao. Univ. - Prof. Dr. med. univ. Christoph Högenauer
Univ. - Ass. Dr. med. univ. Patrizia Kump

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen beiden Betreuern Univ.-Ass. Dr.med.univ. Patrizia Kump und Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Christoph Högenauer für die gute Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit bedanken. Besonders an Univ.-Ass. Dr.med.univ. Patrizia Kump konnte ich mich jederzeit mit meinen Fragen wenden und konnte immer auf Ihre Zusammenarbeit zählen. Auch, möchte ich mich bei Univ.-Doz. Dr.med.univ. Heimo Wenzl für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Resultate bedanken.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meinen beiden Geschwistern, ergeht ein besonderer Dank. Ihr seid toll und ich bin wirklich froh euch zu haben!

Zusammenfassung

Einleitung

Die Appendix ist ein Ort der Reifung der IgA vermittelten Immunantwort von B-Zellen gegenüber intestinalen Bakterien. Da die Rate der Appendektomie (AE) bei Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) in der Literatur deutlich geringer ist als in der Normalbevölkerung, gilt die Appendix als Risikofaktor für die Entstehung einer CU. Eine AE vor dem 20. Lebensjahr wird bei CU als protektiv gewertet. Rezente Studien zeigen einen positiven Effekt einer AE auf den Krankheitsverlauf bei bereits manifester CU. Ziel dieser Arbeit war es, Unterschiede in den AE-Raten des Grazer CU Kollektivs und eines Vergleichskollektivs zu erfassen und einen eventuellen Einfluss einer AE auf den Krankheitsverlauf von CU zu erheben.

Material und Methoden

Die AE-Rate von 322 CU Patienten (Alter 45 ± 15) der CED-Ambulanz der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz wurde mit einem Kontrollkollektiv bestehend aus 277 Patienten der Leberambulanz (Alter 53 ± 15) selbiger Abteilung verglichen. Als Surrogatmarker für den Verlauf der CU diente der Medikamentenbedarf. Die Datenerhebung erfolgte durch Fragebogenerhebung und retrospektiv aus Krankenakten.

Resultate

Die AE-Rate im Kollektiv der CU Patienten vor Erstdiagnose ist mit 9% (22/237) signifikant niedriger als die AE-Rate des hepatologischen Kontrollkollektivs mit 42% (115/277) ($p < 0,001$). Der Vergleich der medikamentösen Therapie von CU Patienten mit und ohne AE vor Erstdiagnose zeigte keinen Unterschied in den erhobenen Medikamentengruppen (5-ASA, Kortikosteroide, Immunsuppressiva, Biologika).

Diskussion

In unserem CU Kollektiv fand sich in der medikamentösen Therapie kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne AE vor Erstdiagnose. Bisherige Studien ergaben diesbezüglich heterogene Ergebnisse. Überraschend war die AE-Rate im Vergleichskollektiv der Leberpatienten, welche mit 42% deutlich höher ist als in

internationalen Vergleichskollektiven (10% - 24%), aber auch die AE-Rate im CU-Kollektiv liegt über der anderer Studien (1% - 8%).

Abstract

Introduction

The appendix is known as a place for development of IgA-mediated immune response of B-cells against intestinal bacteria. In literature, the rate of appendectomies in patients suffering from ulcerative colitis is far lower than in healthy controls, so the appendix is thought to be a risk factor for the development of ulcerative colitis. Appendectomy before the age of 20 is considered protective concerning ulcerative colitis. Recent studies show a benefit of appendectomy on the course of an existing ulcerative colitis. The object of this study was to find a difference in the rates of appendectomies in patients with ulcerative colitis and controls and furthermore, find a potential influence of appendectomy on the course of an existing ulcerative colitis.

Material and Methods

The rate of appendectomies of 322 patients with ulcerative colitis (45±15) out of the outpatient clinic for IBD of the Division of Gastroenterology and Hepatology of the Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, was compared to the rate of 277 controls (53±15) out of the outpatient clinic for liver diseases of the same division. Medication served as a surrogate marker of the clinical course of ulcerative colitis. The acquisition of data was performed via questionnaire and retrospective out of patients' files.

Results

The rate of appendectomies performed before the onset of ulcerative colitis in patients with this IBD is 9% (22/237), compared to the rate of appendectomies in controls, 42% (115/277), this is significantly lower ($p < 0,001$). The comparison of drug therapy (5-ASA, corticosteroids, immunosuppressors, biologicals) in patients with ulcerative colitis with and without appendectomy before the onset of ulcerative colitis did not show a significant difference in the clinical course of the disease.

Discussion

There was no significant difference in the course of ulcerative colitis in patients with or without appendectomy before onset of this IBD in our ulcerative colitis patients. In this regard previous studies have shown heterogeneous results. Surprisingly, both, the rate of appendectomies in our controls, 42%, was far higher than control rates from other

international studies (10%-24%), but also the rate of appendectomies in our ulcerative colitis patients, 9%, was higher than rates of ulcerative colitis patients in other studies (1%-8%).

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einleitung	1
1.1 Colitis ulcerosa	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Klinik und Komplikationen	2
1.1.4 Therapie	4
1.1.5 Ätiologie und Pathogenese	6
1.2 Appendix.....	18
1.3 Appendicitis	19
1.4 Appendektomie und Colitis ulcerosa	20
1.5 Appendektomie bei manifester Colitis ulcerosa	22
1.6 Studienziel	23
1.6.1 Studienhypothese.....	23
1.6.2 Primäres Studienziel.....	23
1.6.3 Sekundäres Studienziel.....	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Patientenkollektiv	24
2.2 Kontrollkollektiv.....	25
2.3 Datenerhebung.....	26
2.3.1 Retrospektive Datenerhebung.....	26
2.3.2 Fragebogenerhebung	26
2.4 Statistik und Datenverarbeitung.....	26
2.4.1 Fallzahlberechnung.....	26
2.4.2 Statistische Auswertung	27
2.4.3 Datenverarbeitung	27

2.4.4	Datenzugriff.....	28
3	Ergebnisse – Resultate.....	28
3.1	Vergleich: CU versus Kontrolle	28
3.1.1	Appendektomie-Rate: CU versus Kontrolle.....	28
3.1.2	Raucherstatus: CU versus Kontrolle.....	31
3.2	CU-Patientenkollektiv: demografische Daten	32
3.3	Klinischer Verlauf innerhalb des CU-Kollektivs.....	34
3.3.1	Ausdehnung: CU mit AE vs. CU ohne AE	34
3.3.2	Medikamentenbedarf: CU mit AE vs. CU ohne AE	36
3.4	Kontrollkollektiv der Leberambulanz.....	38
3.4.1	Appendektomie – Rate bei einzelnen hepatologischen Diagnosen.....	41
4	Diskussion	45
5	Literaturverzeichnis	51
	Anhang	59

Glossar und Abkürzungen

5 - ASA	5 - Aminosalicylsäure
AE	Appendektomie
AIH	Autoimmunhepatitis
ALM	Adenoma like mass
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CO	Kohlenmonoxid
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CU	Colitis ulcerosa
DALM	Dysplasia associated lesion or mass
E1	Proctitis ulcerosa
E2	linksseitige Colitis
E3	Pancolitis
GALT	Gut associated lymphoid tissue
GI-Trakt	Gastrointestinal - Trakt
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HO1	Hämoxygenase 1
IBD	Inflammatory bowel disease
IBS	Irritable Bowel Syndrome
IgG	Immunglobulin G
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
MW	Mittelwert
NAFLD	Nicht alkoholische Fettleber-Erkrankung
NASH	Nicht alkoholische Steatohepatitis
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
PBC	Primär biliäre Zirrhose/ Cholangitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
SCCA	Simple Clinical Colitis Activity Index
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
sIgA	sekretorisches Immunglobulin A
TLR	Toll like Rezeptor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Methoden der Informationsgewinnung des AE-Status der CU-Patienten.....	27
Abbildung 2: AE-Rate: CU versus Kontrolle.....	28
Abbildung 3: Appendektomien innerhalb des CU-Kollektivs	29
Abbildung 4: AE-Status des CU-Kollektivs.....	30
Abbildung 5: AE-Status des Kontrollkollektivs.....	30
Abbildung 6: Vergleich Rauchen CU versus Kontrolle	31
Abbildung 7: Raucherstatus CU.....	31
Abbildung 8: Raucherstatus Kontrolle	31
Abbildung 9: AE-Status der weiblichen CU-Patienten	34
Abbildung 10: AE-Status der männlichen CU-Patienten	34
Abbildung 11: AE-Status bei Proktosigmoiditis	35
Abbildung 12: AE-Status bei linksseitiger Colitis	35
Abbildung 13: AE-Status bei Pancolitis.....	36
Abbildung 14: 5-ASA Präparaten CU-Patienten mit AE vor ED versus ohne AE.	37
Abbildung 15: Cortison CU-Patienten mit AE vor ED versus ohne AE.....	37
Abbildung 16: Immunsuppressiva CU-Patienten mit AE vor ED versus ohne AE.	37
Abbildung 17: Biologika CU-Patienten mit AE vor ED versus ohne AE.....	37
Abbildung 18: AE-Status Kontrollgruppe Frauen	38
Abbildung 19:AE-Status Kontrollgruppe Männer	38
Abbildung 20: Darmerkrankungen Kontrollgruppe	38
Abbildung 21: Hepatologische Diagnosen der Kontrollgruppe	39
Abbildung 22: Diagnosen Kontrollgruppe Frauen	40
Abbildung 23: Diagnosen Kontrollgruppe Männer.....	40
Abbildung 24:AE-Status HCV	41
Abbildung 25: AE-Status HBV	42
Abbildung 26: AE-Status Zirrhose	42
Abbildung 27: AE-Status NAFLD	43
Abbildung 28: AE-Status PBC	43
Abbildung 29: AE-Status AIH	44
Abbildung 30: AE-Status andere Diagnosen.....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CU-Patientenkollektiv	24
Tabelle 2: Kontrollkollektiv der Leberambulanz	25
Tabelle 3: Altersvergleich CU versus Kontrolle	29
Tabelle 4: Kontrollgruppe: Alter der Patienten mit und ohne AE.....	30
Tabelle 5: Raucherstatus nach Geschlecht	32
Tabelle 6: Gegenüberstellung der CU-Patienten mit und ohne AE vor CU-Diagnose	32
Tabelle 7: CU-Patienten mit Info zu AE nach Geschlecht getrennt.....	33
Tabelle 8: Ausdehnung der CU	35
Tabelle 9: AE-Status Kontrollkollektiv	38
Tabelle 10: Hepatitis C Infektion	41
Tabelle 11: Hepatitis B Infektion	42
Tabelle 12: Leberzirrhose unterschiedlicher Genese.....	42
Tabelle 13: NAFLD.....	43
Tabelle 14: PBC	43
Tabelle 15: AIH.....	44
Tabelle 16: andere Diagnosen	44

1 Einleitung

1.1 *Colitis ulcerosa*

1.1.1 Definition

Die Colitis ulcerosa (CU) zählt neben dem Morbus Crohn (MC) zur Gruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) (Englisch: IBD: inflammatory bowel disease) (1). Typisch für die CU ist eine, auf den Dickdarm beschränkte, chronische Entzündung, ist die kontinuierliche Ausbreitung (2). Mit Befall der oberflächlichen Schleimhautschichten in aktiven Krankheitsphasen ist die betroffene Schleimhaut als Zeichen der diffusen Entzündung vulnerabel, hyperämisch sowie granuliert und kann Erosionen bis hin zu Ulzerationen aufweisen. Die Schleimhaut zwischen den Ulzerationen erscheint häufig faltig aufgeworfen, weshalb man hier auch von Pseudopolypenbildung spricht (3).

Die entzündlich veränderte Schleimhaut ist auch in der klinischen Beurteilung der Aktivität einer CU im sogenannten Mayo Score von Bedeutung. Dieser beinhaltet neben den klinischen Kriterien, Stuhlfrequenz pro Tag, rektaler Blutabgang und globale Beurteilung des Arztes, auch den endoskopische Befund der CU. Der endoskopische Befund unterscheidet hierbei neben einer inaktiven Erkrankung bzw. unauffälligem Befund drei Schweregrade der CU: milde Colitis mit erythematöser, leicht spröder Schleimhaut, moderate Colitis mit deutlichem Erythem, verstrichener Gefäßzeichnung und Erosionen und schwere Colitis mit Ulzerationen und spontanen Blutungen (4).

Histologisch ist bei CU vorwiegend die Mukosa betroffen, hier kommt es bei aktiver Entzündung zur Einwanderung zahlreicher Entzündungszellen in die Lamina propria. Dieses, in erster Linie lymphoplasmazelluläre Infiltrat führt zu Destruktionen im Kryptenepithel mit Verlust der Krypten, aber auch der Becherzellen. Auch in Remissionsphasen ist dieser Kryptenverlust histologisch vorhanden, wie auch der Verlust an Becherzellen und das Entzündungsinfiltrat (3).

Im Rektum beginnend breitet sich die CU in 80% der Fälle nach proximal in den Dickdarm aus (3). Anhand der Ausdehnung unterscheidet man nach der Montreal Klassifikation 3 Subgruppen: Proctitis ulcerosa (E1), linksseitige CU (E2) und Pancolitis ulcerosa (E3) (5). In 10 bis 20% der Fälle ist bei Pancolitis auch das terminale Ileum, im Sinne einer Backwash-Ileitis oder retrograden Ileitis, mit betroffen (3). Diese Subtypen unterscheiden

sich in ihrem biologischen Verhalten, der Prognose und im Ansprechen auf medikamentöse Therapie. So ist auch das Risiko der Entstehung eines Kolorektalkarzinoms bei einer E3 Ausdehnung 14x höher, bei dem E1 Subtyp ca. 2x höher als in der Normalbevölkerung (6).

1.1.2 Epidemiologie

In Westeuropa und Nordamerika liegt die Inzidenz der CU zwischen 4 und 20 Neuerkranken pro 100 000 Einwohner pro Jahr (1-3). Innerhalb Europas konnte man ein Nord-Südgefälle feststellen, so liegen die Inzidenzraten bei $>14/100\ 000$ in Skandinavischen Ländern im Vergleich zu $0,4/100\ 000$ in südeuropäischen Staaten (7). Neuere Arbeiten, die nun auch ehemalige Ostblockländer in die Analyse inkludieren, diskutieren anstelle eines geografischen Zusammenhangs in erster Linie eine zunehmende „Verwestlichung“ als Begründung der regionalen Unterschiede (8). Weniger häufig findet man CU in Staaten Afrikas, Südamerikas und Asiens, wobei auch hier ein Anstieg der Neuerkrankungen beobachtet wird, dies wird vor allem auf verbesserte Hygienestandards in diesen Staaten zurückgeführt (1). Hierfür sprechen auch die Ergebnisse von Migrationsstudien; die Häufigkeit an CU zu erkranken steigt bei Migranten, wenn diese von Staaten mit niedriger CU Prävalenz in Staaten mit hoher Prävalenz und höherem Hygienestandard immigrieren (9). Neben einer geographischen Häufung, werden sowohl familiäre als auch ethnische Häufungen von CU beobachtet (3), etwa erkranken bestimmte kaukasische Bevölkerungsgruppen bis zu viermal häufiger an CU als Menschen, afrikanischer Herkunft (2). Männer und Frauen erkranken gleich häufig an CU (3). Die Erkrankung besitzt zwei Häufigkeitsgipfel bezogen auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung: einen ausgeprägten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und einen schwächeren zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr (1,3).

1.1.3 Klinik und Komplikationen

CU ist eine nicht heilbare, chronische Erkrankung, welche in verschiedenen Verlaufsformen auftreten kann. Die häufigste Form ist ein chronisch-rezidivierender Krankheitsverlauf. Hier kommt es rezidivierend zu entzündlicher Aktivität der CU, dies wechselt sich ab mit Remissionsphasen. Aber auch chronisch-aktive Verlaufsformen treten auf, in denen bei CU Patienten keine Phasen der Remission eintreten (2).

Das Spektrum klinischer Symptome zu Beginn der Erkrankung reicht von allmählich mit milden Symptomen bis hin zu fulminant im Rahmen einer schweren Colitis (3).

Extraintestinale Symptome betreffen Haut (Pyoderma gangraenosum, Aphthen, Erythema nodosum), Gelenke (ankylosierende Spondylitis, Arthritis), Augen (Uveitis, Iritis, Episkleritis) und Leber (primär sklerosierende Cholangitis). Diese können sich bereits vor Ausbruch der CU manifestieren (2,3).

Der Schweregrad der CU ist stark abhängig von der klinischen Aktivität der Erkrankung (1).

Die typische Klinik der CU umfasst blutig-schleimige Durchfälle und krampfartige Abdominalschmerzen vor allem vor der Defäkation (Tenesmen). Abhängig vom Schweregrad der Entzündung kann es auch zu allgemeinem Unwohlsein, Fieber und Gewichtsverlust kommen (1-3).

Die häufigsten systemischen Komplikationen der CU sowie auch des MC sind Anämien mit Symptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Kopfschmerz, welche zu einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität führen. Diverse Studien haben in den letzten Jahren Untersuchungen zur Prävalenz von Anämien bei IBD Patienten durchgeführt und abhängig vom Aktivitätsgrad der Erkrankung Prävalenzwerte von durchschnittlich 16% bei ambulanten und 68% bei stationären Patienten erhoben. Häufigste Ursache der Anämie bei IBD ist Eisenmangel. Gründe für die Eisenmangelanämie sind unter anderen, intestinale Blutungen, entzündlich bedingte Malabsorption und Nahrungsmittelkarenz aufgrund der abdominellen Beschwerden. Eisenmangel tritt mit 36%-90% bei IBD Patienten wesentlich häufiger auf als Anämien per se. Bei klinisch inaktiver Erkrankung und normalem CRP liegt ein Eisenmangel ab einem Serum - Ferritin von $<30\mu\text{g/l}$ vor. Dies gilt allerdings nicht bei aktiver Entzündung, da das Serum - Ferritin als Reaktion auf die Entzündung selbst bei ausgeprägtem Eisenmangel normal hoch bzw. sogar erhöht sein kann. Eisensubstitution wird ab Hämoglobinwerten von $<13\text{g/dl}$ bei Männern und $<12\text{g/dl}$ bei Frauen empfohlen (10).

Auch Osteopenie und in weiterer Folge Osteoporose treten als Komplikationen gehäuft bei Patienten mit CU und MC auf. Ursachen für den Verlust an Knochenmineralsubstanz sind vielschichtig, u.a. aufgrund von Vitamin D – Mangel in Folge einer Malabsorption, chronischem Kortikosteroidbedarf und inflammatorischen Zytokinen bei chronischer IBD. So wurde bei dänischen CU Patienten eine Osteopenieprävalenz von 23% - 25% erhoben (11). In einer deutschen Studie lag die Prävalenz einer Knochendichteverminderung mit 56% sogar deutlich höher. Diese Verminderung der Knochenmineralsubstanz erhöht das Risiko einer Osteoporoseentstehung erheblich und macht Osteoporose zu einer wichtigen klinischen Komplikation bei CU (12). IBD Patienten haben des Weiteren ein erhöhtes

Risiko für thrombembolische Ereignisse. So ist das Risiko eine Thrombembolie zu erleiden um das 3,5 fache höher als in der Normalbevölkerung (13). Auch das Risiko nach einer erstmaligen Venenthrombose eine weiter zu entwickeln ist bei IBD Patienten signifikant erhöht. Die Gründe für diesen Zusammenhang von IBD und venösen Thrombembolien scheinen multifaktoriell zu sein, sind aber im Detail unklar (14).

Ein Krankheitsbeginn im Kindesalter führt oft zu Wachstumsstörungen, auch im Erwachsenenalter kommt es bei ausgedehnter Aktivität zu Gewichtsverlust (2). Die akute schwere Colitis wird definiert mit >6 schweren blutigen Durchfällen pro Tag, Fieber > 37,5°C für mindestens 2 – 4 Tage, Puls > 90/min, BSG <30mm/h und Hämoglobin <75% des Normwerts (15) und kann sehr selten zur Ausbildung eines toxischen Megakolons führen. Hierbei handelt es sich um ein lebensbedrohliches Zustandsbild, welches durch eine extreme Dilatation des Dickdarms bzw. von Teilen dessen gekennzeichnet ist. Dieses septisch-toxische Zustandsbild kann durch Perforation der ulzerierten Schleimhaut zu einer fibrinös-eitrigen Peritonitis führen (3). Die Mortalitätsrate der akuten schweren Colitis liegt bei 1%. Ultima Ratio in diesen fulminant verlaufenden Fällen ist die totale Proktokolektomie (15).

Die CU ist darüber hinaus mit einem erhöhten Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken vergesellschaftet. Das Risiko ist hierbei abhängig von Schwere der Entzündung, Alter zu Beginn der Erkrankung, Erkrankungsdauer und Ausdehnungsgrad nach Montrealklassifikation (3,5). Zur Entstehung eines Tumors in der chronisch-entzündlichen Schleimhaut bei CU kommt es über Dysplasien, welche als intraepitheliale Neoplasien Karzinomvorstufen darstellen (2). Diese Dysplasien können sowohl lokal im Sinne eines Adenoms (Englisch: ALM - adenoma like mass) als auch multifokal als sogenannte DALM (Englisch: dysplasia associated lesion or mass) auftreten (3,15).

1.1.4 Therapie

Die Therapie der CU richtet sich nach Schweregrad der Erkrankung und Ausdehnung der Entzündung im Kolon.

Mesalazin, ein 5-Aminosalicylsäure-Retardpräparat (5-ASA-Präparat) gilt als Standardtherapeutikum bei leichtgradig bis mäßiggradig aktivem Verlauf der CU. Des Weiteren verringert es nach Erreichen einer Remission die Schubhäufigkeit und dient somit der Remissionserhaltung. Darüber hinaus kommt es unter langfristiger 5-ASA Therapie auch zur Reduktion des bei CU erhöhten Kolonkarzinomrisikos (2), dies belegt unter anderen ein 2005 erschienener systematischer Review, dieser ergab eine gesamte

Odds Ratio für die Entwicklung eines Kolonkarzinoms von 0,51 für CU Patienten, die unter 5-ASA Therapie waren (16).

Bei 15% der Patienten treten Nebenwirkungen der 5-ASA Präparate auf. Zu diesen zählen Diarrhö, Übelkeit und Kopfschmerzen, aber auch Erytheme und Thrombozytopenien (15).

Bei Proctitis (E1 nach Montrealklassifikation) werden 5-ASA Schaumpräparate, Klysmen und Suppositorien empfohlen, bei linksseitiger Colitis (E2) v.a. Klysmen. Bei Entzündungen, die über die linke Kolonflexur hinausreichen (E3) ist eine perorale Applikation von 5-ASA Präparaten notwendig (2,5). Eine 2005 veröffentlichte Studie zeigte einen signifikanten Vorteil einer kombinierten oralen und topischen Therapie mit 5-ASA Präparaten bei moderater CU mit Ausdehnung über die linke Kolonflexur nach 8 Wochen: 64% der kombiniert Therapierten waren nach dieser Zeit in Remission, im Gegensatz zu nur 43% der oral Monotherapierten (17). Weiters kommt es durch die kombinierte orale und topische Therapie zu einer 42%igen Reduktion der Rezidivinzidenz verglichen mit dieser bei oraler Monotherapie (18).

Bei mittelschwer bis schwergradig aktiver Colitis bzw. fehlendem Ansprechen auf 5-ASA Therapie und im akuten Schub unter 5-ASA Therapie wird zusätzlich ein systemisch wirksames Kortikosteroid, wie Prednisolon, gegeben. Wenn nur das distale Kolon betroffen ist, können hier topisch wirksame Kortikosteroide als Schaumpräparate oder Klysmen verabreicht werden (2,15). Kortikosteroide sollten nur kurzfristig als Stoßtherapie und möglichst nicht zur Remissionserhaltung gegeben werden. Grund dafür ist das breite Nebenwirkungsspektrum. Neben kosmetischen Auswirkungen in Form von Akne, Entwicklung eines Vollmondgesichts, Stammfettsucht, etc., kann eine langfristige Kortikosteroideinnahme in einer diabetischen Stoffwechsellage, Osteoporose und einer Nebenniereninsuffizienz resultieren (19). In einer 2001 veröffentlichten Studie wurde der Krankheitsverlauf von CU Patienten nach erstmaliger Therapie mit Kortikosteroiden verfolgt; nach 30 Tagen befanden sich von den 63 Patienten 54% in kompletter Remission, 30% in partieller Remission, wohingegen 16% nicht auf die Kortikosteroidtherapie ansprachen, diese Patienten wurden als Kortison-refraktär bezeichnet. Ein Jahr nach erstmaliger Kortikosteroidtherapie waren 49% weiterhin in Remission, 18% hatten eine CU bedingte Kolektomie und 14% der Patienten wiesen einen Kortison-abhängigen Verlauf auf (20). Als Kortison-refraktär gilt ein CU Verlauf der innerhalb von 4 Wochen nicht auf Prednisolon 0,75.mg/kgKG/Tag anspricht, wohingegen eine Kortison-abhängige Verlaufsform dadurch gekennzeichnet ist, dass diese Patienten entweder innerhalb von drei Monaten nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie einen wiederholten Schub

durchmachen oder die Kortikosteroiddosis innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn nicht unter 10 mg Prednisolon/Tag reduzieren können ohne eine Verschlechterung der CU zu verursachen (19).

Bei häufigen Kortison-pflichtigen Schüben bzw. Kortison-abhängigen Verläufen erfolgt eine add-on Therapieerweiterung mit Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Methotrexat (21,22).

Auch Biologika wie die TNF-alpha-Blocker Infliximab und Adalimumab werden bei Verläufen, die durch Therapieresistenz gekennzeichnet sind, eingesetzt (2,23). Bei fulminanten, steroidrefraktären Schüben werden Immunsuppressiva, wie Ciclosporin A i.v., Azathioprin und als Reservemittel Tacrolimus verwendet.

Neben der medikamentösen Therapie gibt es bei besonders schweren Krankheitsverläufen und fulminanten Colitiden die chirurgische Option der Kolektomie (2).

1.1.5 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der CU ist weitgehend unbekannt. Nach heutigem Wissensstand handelt es sich bei CU um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, bei deren Entstehung und Aufrechterhaltung das Zusammenspiel verschiedener Faktoren eine Rolle spielt (9,24). Die vier maßgeblichen Einflussfaktoren auf die Pathogenese der CU sind hierbei eine genetische Prädisposition, Umweltfaktoren, das Immunsystem und das intestinale Mikrobiom (25).

1.1.5.1 Genetik

Eine positive Familienanamnese in erstgradiger Verwandtschaft erhöht das Risiko an einer CU zu erkranken um das 10 fache im Vergleich zur Normalbevölkerung (26). So haben 5% - 20% der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, als CU und MC, eine familiäre Vorgeschichte. CU ist im Vergleich zu MC allerdings weniger stark genetisch determiniert (27,28).

Das Risiko eine CU zu entwickeln steigt an je mehr Verwandte an dieser Erkrankung leiden. Diese Beobachtung ist ein starker Indikator dafür, dass neben ähnlichen Umwelteinflüssen bei Verwandten, auch die genetische Komponente bei der CU Entstehung eine wichtige Rolle zu spielen scheint (27).

Des Weiteren unterstützen Ergebnisse aus Zwillingsstudien diese Annahme; bei monozygoten Zwillingen liegt die Häufigkeit, mit welcher beide Zwillinge an CU erkranken mit 11% bedeutend höher als bei dizygoten Zwillingen mit 3%. (29).

Genom-weite Studien haben in den letzten Jahren 47 Genloci gefunden, die mit einer Prädisposition für CU einhergehen. Diese Gene sind unter anderem verantwortlich für die Immunhomöostase des Gastrointestinal-Trakts (GI-Trakt) und die Barrierefunktion des Darmepithels. Des Weiteren überlappen 28 Genloci mit denen für MC und auch Erkrankungen wie Typ I und Typ II Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses und Zöliakie haben gemeinsame Genloci mit CU (30).

1.1.5.2 Mikrobiom

Der Darm stellt mit 300m² die größte Oberfläche im menschlichen Körper dar. Diese enorme Schleimhautoberfläche wird von unzähligen Mikroorganismen, den Kommensalen, besiedelt. In distalen Abschnitten des GI-Trakts erreicht die Dichte an Mikroorganismen bis zu 10¹⁴ pro Milliliter Darminhalt und zeichnet sich durch eine Population von 10 Billionen bis 100 Billionen Mikroorganismen, abhängig vom jeweiligen Individuum, aus. Der Großteil dieser Mikroorganismen wird von Bakterien gestellt, aber auch Vertreter aus der Gruppe der Eukarya und der Archaea, sowie verschiedene Bakteriophagen und Viren zählen zu den Mikroorganismen, welche im menschlichen Darm zu finden sind. Im Gesamten gibt es mindestens 500 bis 1000 verschiedene Spezies von Mikroorganismen, die den menschlichen Darm dauerhaft besiedeln. Diese Mikroorganismen, die als

Gesamtheit als Mikrobiom des GI-Trakts bezeichnet werden, lassen sich wiederum in zwei Kategorien untergliedern; „allochthone“ und „autochthone“ Mikroorganismen. Als „allochthone“ Mikroorganismen werden all jene zusammengefasst, die im Darm durch Peristaltik mit dem Darminhalt mit bewegt werden und so mobil sind. Im Gegensatz dazu charakterisiert „autochthon“ Mikroorganismen, die die Fähigkeit haben, an einer Stelle im Darm zu verbleiben und dort ansässig zu werden (31,32). Dies bewerkstelligen diese Mikroorganismen durch eine Besonderheit; sie sind umgeben von einer Polysaccharidreichen extrazellulären Matrix, die die Mikroorganismen gut umschließt und der Mucinschicht des Darmepithels anheftet. Diese Einheit, bestehend aus ortsansässigen Mikroorganismen und umgebender Matrix, wird als Biofilm bezeichnet (31,33). Dieser Biofilm haftet fest am Darmendothel und steht somit in enger Verbindung mit Endothel und Immunzellen. Der menschliche Darm ist sozusagen Wirt für das intestinale Mikrobiom. Diese Beziehung zwischen Mikroorganismen und einem höher entwickelten Wirt findet sich in vielen Lebewesen, so auch bei Pflanzen oder Korallen. Letztere produzieren Mukus, der Bakterien an der Oberfläche der Korallen eine Matrix zur Entwicklung bietet. Die Koralle als Wirt profitiert von dieser Symbiose, indem der bakterielle Biofilm einerseits deren Nahrung ergänzt und andererseits dem Wirt Schutz vor pathogenen Mikroorganismen bietet. Die Bakterien wiederum erhalten durch die Symbiose eine geschützte Umgebung und Unterstützung bei deren Ernährung (33).

Die humane intestinale Oberfläche ist ebenso von einem Biofilm überzogen, der Lebensraum für das intestinale Mikrobiom ist. Zunehmende Erkenntnisse über die komplexe Symbiose zwischen Mensch und Mikrobiom, gaben letzterem auch den Namen „Superorgan“. Das Mikrobiom steht mit seinem Wirt, dem menschlichen Darm in mehrerlei Weise im Austausch: 1.) Die ansässigen Bakterien und vor allem der Polysaccharid-reiche Mukus bilden als „Barriere“ einen Schutz gegen das Eindringen pathogener Keime in die intestinale Schleimhaut (34). 2.) Kommensale Bakterien kommen häufig in Kontakt mit dendritischen Zellen, werden von diesen aufgenommen und so durch die Darmwand zu den nächsten mesenterischen Lymphknoten geschleust. Die Präsentation dieser Bakterien (Antigenpräsentation) aktiviert das spezifische Immunsystem zur Ausschüttung von sekretorischem Immunglobulin A (sIgA). Dieses fängt luminale Bakterien ein und hält sie so davon ab, die Darmepithelschicht zu durchdringen (35).

3.) Nahrungsbestandteile (komplexe Polysaccharide), welche im oberen GI-Trakt nicht zur Digestion aufgespalten werden konnten, dienen den Bakterien als Energiequellen. Sie fermentieren diese Kohlenhydrate in H_2 , CO_2 , CH_4 und kurzkettige Fettsäuren. Diese

Fettsäuren, in erster Linie Essigsäure, Buttersäure und Propionsäure können nun vom Wirt absorbiert werden und machen 6-9% der Energiezufuhr aus. Vor allem Buttersäure dient den Kolonozyten als bevorzugte Energiequelle und wird daher ohne weiteres über das Darmepithel aufgenommen und metabolisiert (36). 4.) Einen weiteren Energielieferanten, neben Nahrungsbestandteilen im Darmlumen, stellt für das Mikrobiom der von den Epithelzellen produzierte Mukus dar. Dessen Bestandteile Polysaccharide und Glykoproteine, dienen den Kommensalen als naheliegende Energiequelle (35).

5.) Buttersäure reguliert die Zellproliferation und Apoptose des Darmepithels durch Hyperacetylierung (36). 6.) Bakterien im menschlichen Darm sind in der Lage die meisten Vitamine der B-Gruppe zu synthetisieren, so Thiamin (VitB₁), Riboflavin (VitB₂), Nikotinsäure (VitB₃), Pantothersäure (VitB₅), Pyridoxin (VitB₆), Biotin (VitB₇), Folsäure (VitB₉) sowie Cobalamin (VitB₁₂), auch Menachinon (VitK₂) kann von kommensalen Bakterien produziert werden. Kolonozyten können von den Bakterien produziertes VitB₁, VitB₂, VitB₅, VitB₇, VitB₉ sowie VitK₂ aufnehmen. So beeinflusst das Mikrobiom den Vitaminhaushalt speziell in den Epithelzellen des Kolons (37) 7.) Ansässige Bakterien beeinflussen das angeborene Immunsystem des menschlichen Wirtes um pathogene Keime abzuwehren und das intestinale Mikrobiom zu formen. So induzieren kommensale Bakterien vor allem während der Umstellung von Muttermilch auf andere Kost die Freisetzung von antimikrobiellen Proteinen, vor allem C-type Lectin RegIIIy und Angiogenin-4. Diese beiden wirken gegen Gram-positive Bakterien, haben jedoch keinen Einfluss auf die kommensalen Gram-negativen Bakterien (35).

Desweiteren weisen Studien darauf hin, dass das Immunsystem mittels IgA und Muzin die Bildung des intestinalen Mikrobioms entscheidend mit beeinflusst (33). Dies erfolgt auf zweierlei Arten; einerseits ist IgA ein wichtiger Faktor bei der sogenannten „Immun Exklusion“, andererseits spielt es auch eine Rolle bei der „Immun Inklusion“ im Darm. Unter „Immun Exklusion“ versteht man den Umstand, dass intestinale Bakterien daran gehindert werden, das Darmepithel zu durchwandern. Der menschliche Körper wird somit vor einer bakteriellen Invasion über die Darmwand geschützt. IgA ist hier ein Hauptfaktor bei der Agglutination der intestinalen Bakterien, wodurch diese von einer Translokation abgehalten werden. Andererseits scheint IgA aber auch im Rahmen der „Immun Inklusion“ tätig zu sein. Darunter versteht man, dass bestimmte intestinale Bakterien, welche für den Darm einen Nutzen bringen, durch das Immunsystem unterstützt werden, das Immunsystem also durchaus auch promikrobiell wirksam ist. IgA unterstützt hierbei die Biofilmentwicklung für bestimmte intestinale Bakterien (38).

Neben der Beziehung zwischen Immunsystem und Mikrobiom, scheint einer neuen Studien zufolge das Mikrobiom einen großen Einfluss auf das Neuroendokrinium, wie die Hypothalamus – Hypophysen – Nebennieren Achse zu haben und hier sowohl auf Entwicklung als auch Regulation dieser Stressadaptationsorgane zu haben (39)

Studien deuten des Weiteren darauf hin, dass sich der Biofilm, wie die Darmepithelzellen, denen er anhaftet, in regelmäßiger Abschilferung und Erneuerung befindet (31,38,40) und sowohl der Erhaltung der normalen intestinalen Bakterienpopulation als auch zum Schutz vor pathogenen Mikroorganismen dient. Somit fungiert der Biofilm, der das ortsansässige Mikrobiom des Darms enthält, als Reservoir für die normale intestinale Darmflora, wobei Studien zeigen, dass sowohl die Dichte des Biofilms auch die Kontinuität, mit welcher er dem Darmepithel anhaftet, von oral im Kolon nach aboral stetig abnimmt. In der Appendix und im Caecum finden sich die dichtesten und kontinuierlichsten Biofilmformationen, wohingegen sich im Colon descendens und Colon sigmoideum kaum oder kein Biofilm mehr nachweisen lässt. Dies lässt darauf schließen, dass vor allem die proximalen Kolonanteile eine entscheidende Rolle bei der Biofilmproduktion spielen (33).

1.1.5.3 Dysbiose bei Colitis ulcerosa

Dem intestinalen Mikrobiom kommt eine bedeutende Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von CU zu. So gibt es Unterschiede in der Zusammensetzung des Mikrobioms bei Patienten mit CU und gesunden Vergleichsgruppen. Diese Veränderungen der intestinalen Bakterienvielfalt, auch als Diversity bezeichnet, und der Richness, die gesamten Fülle der Spezies im Ökosystem Darm, werden gemeinsam als Dysbiose des Mikrobioms bezeichnet (28). So liegt die bakterielle Diversity des intestinalen Mikrobioms bei CU Patienten um das 3fache unter der einer gesunden Vergleichsgruppe (41). Neben dieser deutlich verminderten Diversity, sind auch die Verhältnisse der bakteriellen Populationen zueinander (Eveness) verglichen mit einem gesunden Kontrollkollektiv verändert; so weisen CU Patienten einen höheren Anteil an potentiell pathogenen aeroben Bakterien im Kolon auf, zu diesen zählen Populationen aus der Familie der Shigella, Escherichia, Rhodococcus und Stenotrophomonas. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür ist, dass das Darmepithel in seiner Schutzfunktion bei CU gestört ist und daher die Vermehrung potentiell pathogener Bakterien nicht beeinflussen kann (28). Andererseits sind die kommensalen Anaerobier aus Familien der Enterobacteriaceae bei CU Patienten um 59,3% und der Bacteroidetes um 76,9% gegenüber einer Kontrollgruppe reduziert (41).

Nach heutiger Sicht findet eine stetige wechselseitige Interaktion zwischen dem Mikrobiom und dem intestinalen Immunsystems statt (31). Das angeborene Immunsystem ist dabei in der Lage zwischen kommensalen nicht-pathogenen und pathogenen Keimen zu unterscheiden und reagiert dementsprechend auf pathogene Keime über pro-inflammatorische, bei nicht-pathogenen Keimen über immunregulatorische Mechanismen. Bei CU ist diese physiologische Interaktion zwischen Immunsystem und dem Mikrobiom gestört und führt zu einer abnormen inflammatorischen mukosalen Immunreaktion. Neben einer genetischen Prädisposition ist die Dysbiose selbst, mit einer Verminderung physiologisch ansässiger Bakterien und einer erhöhten Anzahl pathogener Bakterien hierfür ursächlich. Diese vermehrte Invasion der pathogenen Keime könnte ursächlich für die gesteigerten Immunglobulin G (IgG) Produktion gegen die kommensalen Keime bei IBD sein (42). Auch ist die totale Anzahl an Darmbakterien bei CU Patienten erhöht; dies scheint eine sekundäre Reaktion auf inflammatorischen Vorgänge im Kolon zu sein, da auch bei infektiösen Colitiden ein vorübergehender Anstieg der Richness beobachtet wurde. Die Zusammensetzung des Mikrobioms bei selbstlimitierender Colitis und CU unterschied sich allerdings deutlich; bei CU Patienten machten Vertreter der Enterobacteriaceae und *Bacteroides fragilis* über 60% des Mikrobioms aus, wohingegen diese Bakterien nur 30% der Biomasse bei Patienten mit selbst-limitierenden Colitiden darstellten.

Auch zeigen Untersuchungen an gesunde Probanden, dass im gesamten Kolon zwischen den intestinalen Bakterien und der Darmmukosa keine direkten Berührungsflächen vorhanden sind, da der Mukus die Darmmukosa als schützende Schicht komplett auskleidet (43). Bei aktiver CU ist diese protektive Mukusschicht stark ausgedünnt bzw. fehlt an stark entzündlich veränderten Stellen gänzlich (44). Dies trägt dazu bei, dass pathogene Keime leichter in Darmzellen eindringen und eine Entzündungsreaktion initiieren können (43). Desweiteren geht aus einer Zwillingstudie hervor, dass gesunde Zwillinge von CU Patienten zwar grundsätzlich eine ähnliche dysbiotische Zusammensetzung des Mikrobioms verglichen mit dem ihres erkrankten Zwillingen haben, allerdings weisen die gesunden Zwillinge im Gegensatz zu den erkrankten bestimmte, wahrscheinlich protektive Bakterienarten in ihrem Mikrobiom auf (28).

1.1.5.4 Umweltfaktoren

Neben genetischen und immunologischen Faktoren scheinen auch Risikofaktoren aus der Umwelt einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung von Colitis ulcerosa zu haben(9,27,45). Dabei ist vor allem das frühe Kindesalter für die Ausbildung des Immunsystems durch Keimexposition entscheidend (45). Diese Beobachtung lehnt sich an die sogenannte Hygiene-Hypothese. Diese Hypothese führt den Anstieg von immunologisch bedingten Störungen, wie Autoimmunerkrankungen, Allergien und chronisch entzündliche Darmerkrankungen, auf die verbesserten hygienischen Bedingungen in westlichen Staaten zurück (9,27).

Durch verbesserte Hygienemaßnahmen kommt es zu vermindertem Kontakt mit potentiell pathogenen Keimen (9). Demzufolge können Infektionen, wie Gastroenteritiden oder Atemwegserkrankungen, im Kindesalter dazu beitragen, eine Balance des Immunsystems zu schaffen, in welchem entzündungshemmende und entzündungsfördernde Faktoren einander die Waage halten (45).

In diese Kaskade der Balance des Immunsystems sind regulatorische T-Zellen involviert, die für die Überwachung der T-Effektorzellen essentiell sind. Neben genetischen Faktoren haben Umwelteinflüsse wie Darmbakterien einen großen, teils stimulierenden Einfluss auf diese regulatorischen T-Zellen und zeigen in Mausmodellen der CU einen protektiven Effekt (27,46).

Veränderungen im Lebensstil führen darüber hinaus auch zur Abnahme von Saprophyten. Diese für den Menschen über tausende Jahre harmlosen und allgegenwärtigen Organismen werden vom Immunsystem nicht als pathogen wahrgenommen, wodurch sich keine pro-inflammatorische Reaktion anschließt. Ganz im Gegenteil, diese Organismen scheinen regulatorische T-Zellen bei deren Aufgabe, Initiierung einer Immunantwort gegenüber pathogenen Antigenen bzw. Unterdrückung dieser bei nicht-pathogenen und körpereigenen Antigenen, zu unterstützen (47).

Für die Hygiene-Hypothese spricht der protektive Wert von respiratorischen und intestinalen Infektionen in der Kindheit auf eine CU Entwicklung. Ebenso steigt das Risiko an CU zu erkranken in höheren sozialen Schichten, einem städtischen Lebensraum und besserem Ausbildungsstandard (9,27,45).

Obwohl vieles für die Hygiene-Hypothese spricht, gibt es auch Untersuchungen, die keinerlei statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen CU und den untersuchten

Risikofaktoren, wie Hygiene in der Kindheit, Familiengröße und helmintische Infektionen, feststellen konnten (48).

1.1.5.4.1 Rauchen

Im Gegensatz zur umstrittenen Hygiene-Hypothese ist das Zigarettenrauchen eindeutig mit CU assoziiert. So gilt Rauchen, im Gegensatz zu MC, als protektiv bei der Entstehung einer CU (27,45,46) und aktive Raucher haben ein geringeres Risiko eine CU zu entwickeln im Vergleich zu Ex- und Nichtrauchern (9).

Auch aus klinischen Beobachtungen weiß man, dass Krankheitsschübe bei rauchenden CU Patienten durch Nikotinkarenz ausgelöst werden können. Dies unterstützt die Annahme, dass sich Rauchen positiv auf den Verlauf einer CU auswirkt (49).

Die Gründe für diese Korrelation sind im Detail nach wie vor unklar, es gibt jedoch einige Erklärungsansätze die sowohl Nikotin als auch dessen Abbauprodukte für die anti-inflammatorischen Effekte auf CU verantwortlich machen. Bei Untersuchungen der Zytokinprofile von Probanden nach Exposition gegenüber Nikotin fanden sich reduzierte Level von TNF- α , TGF- β und IL-1 β , aber auch die Konzentration des anti-inflammatorischen IL-10 nahm ab. Nikotin könnte also über Senkung der oben erwähnten pro-inflammatorischen Zytokine Reaktionen des unspezifischen Immunsystems inhibitorisch beeinflussen. Auch das, durch Rauchen in der Blutbahn gelöste Kohlenmonoxid (CO) scheint mitunter anti-inflammatorisch wirksam zu sein. Hämooxygenase 1 (HO 1) spielt hier eine wichtige Rolle. HO 1 verstärkt im Tiermodell bei Mäusen die entzündungshemmende Wirkung von IL-10. Auch konnte im Mausmodell ein TNF- α inhibierender Effekt durch CO Exposition beobachtet werden. Gemeinsam mit Mechanismen welche dem HO1 Pathway zugeschrieben werden verbesserte der obige Effekt Darmentzündungen bei Mäusen (50). Des Weiteren fördert Nikotin die Schleimproduktion im Kolon. Der Mechanismus dahinter ist nicht vollständig geklärt, beruht jedoch möglicherweise auf einer erhöhten Konzentration von Eikosanoiden, welche lokal zu einer Steigerung der Schleimproduktion führt (51).

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass auch im Kolon nikotinerge Acetylcholinrezeptoren exprimiert werden. Diese sind in der Lage die Darmperistaltik zu steigern. Allerdings konnte hier kein Einfluss von Nikotin auf die Verteilung und Dichte der Rezeptoren im Vergleich zu Nichtrauchern gefunden werden, weder in der Gruppe der CU Patienten noch in einer Kontrollgruppe. Die Autoren diskutieren daher eine mögliche funktionelle

Veränderung des Rezeptors, der die protektive Wirkung des Nikotins mit beeinflusst.(52) Via Acetylcholinrezeptoren wirkt chronische Nikotinexposition immunsuppressiv auf T-Zellen. Diese Exposition induziert eine T Zell Anergy, dabei wechselt der Lymphozyt in eine funktionell inaktive Form gegenüber Antigenen. Darüber hinaus kommt es auch zu einer verminderten Migration von Leukozyten (53,54).

Aufgrund dieser positiven Wirkungen wurden Nikotinersatzpräparate zur Therapie bei CU in klinischen Studien eingesetzt. In einem 2004 veröffentlichten Review wurden fünf transdermale Nikotinersatztherapien verglichen, einerseits mit Placebo-Gruppen, andererseits mit Standardtherapie bei CU, Mesalazin oder orale Kortikosteroide. Dabei ergab die Meta-Analyse, die transdermale Nikotinersatzpräparate mit Placebo-Patches verglich, eine statistisch signifikant höhere Remissionsrate unter Nikotinersatztherapie nach vier bis sechs Wochen. Dieser signifikante Benefit konnte gegenüber der Standardmedikation nicht gezeigt werden, wohingegen signifikant häufiger Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Benommenheit, Übelkeit, Tremor und Kontaktdermatitis unter Nikotinersatztherapie auftraten. Somit sollte diese Therapieoption nur in ausgewählte Fälle zum Einsatz kommen (50,55).

Trotz der protektiven Wirkung des Rauchens auf CU überwiegen eindeutig die multiplen negativen Aspekte des Zigarettenrauchens; Rauchen ist Risikofaktor für multiple Karzinome im menschlichen Körper, allen voran Lungenkrebs. Auch liegt die Todesrate der 25 bis 79-Jährigen US-Amerikaner unter Rauchern um das 3fache höher als unter Nichtrauchern. 60% der Raucher versterben an Erkrankungen die mit Rauchen assoziiert sind (56)

1.1.5.4.2 Stillen

Die Rolle des Stillens als protektiver Faktor bei der Entstehung der CU wird in der Literatur kontroversiell diskutiert; neben Studien, die diese Hypothese stützen, gibt es auch Studien, die keine Assoziation zwischen Stillen und erniedrigtem Risiko einer CU Entwicklung ergaben (9). Ein Grund für diese uneinigen Ergebnisse ist, dass die Dauer des Stillens eine Rolle für die protektive Wirkung spielt. Untersuchungen ergaben, dass Stillen erst ab einer Dauer von ≥ 3 Monaten protektiv in Bezug auf CU Entstehung ist und eine Zeitspanne von 0 – 2 Monate keine protektiven Auswirkungen auf die Krankheit hat (27). Durch das Stillen gelangen erhebliche Mengen an sekretorischem IgA in den GI-Trakt des Kindes. Das IgA der Mutter trägt so zur oralen Toleranz gegenüber Antigenen aus der Nahrung und bestimmten Mikroorganismen bei (57). Im Stuhl von gestillten Säuglingen

finden sich im Gegensatz zu Säuglingen, die mit Formulanahrung ernährt werden, große Populationen von Bifidobacterium spp. und deutlich weniger obligate Anaerobier, wie Bacteroides spp. oder Clostridium spp (58). Darüber hinaus enthält Muttermilch erheblich mehr Laktoferrin als Muttermilchersatzpräparate (9). Dieses Eisenbindende Glykoprotein kann über lokale Bildung von Eisenmangel die Immunabwehr des Wirtes aktivieren, sodass Bakterienwachstum gebremst werden kann. Neben dieser anti-bakteriellen Eigenschaft ist Laktoferrin auch antifungal, antiviral und entzündungsmodulierend wirksam (59).

1.1.5.4.3 Ernährung

Ernährung gilt auch als ein möglicher Einflussfaktor auf CU und deren Entstehung.

So konnte einerseits gezeigt werden, dass der Verzehr von ballaststoffreichen Nahrungsmitteln, wie Obst und Gemüse, einen Schutz gegenüber CU bietet. Desweiteren ist das in Gemüse und Obst enthalten Vitamin C ein bekanntes Antioxidans, das im Blut zirkulierend freie Radikale bindet und somit, durch diese Substanzen induzierte, Gewebsschäden verhindert. In einer japanischen Studien wirkte ein erhöhter Vitamin C Level protektiv auf CU Entstehung (60)

Andererseits konnte ein erhöhter Verzehr von einfach und mehrfach ungesättigten Fetten mit CU in Zusammenhang gebracht werden. Diese Fette wirken modulatorisch auf die Entzündungsantwort im Darm indem sie in Makrophagen Toll-like Rezeptoren (TLR) beeinflussen (9). TLR spielen bei der Aufrechterhaltung des intestinalen Gleichgewichts eine bedeutende Rolle, da sie in diversen Zellen, wie Immun- und Epithelzellen immunmodulatorische und inflammatorische Vorgänge regulieren. Bei CU kommt es zur Hochregulation einiger Untergruppen der TLR (61).

Der vermehrte Verzehr speziell einer Fettsäure, der Linolsäure, wird mit einem erhöhten Risiko für CU in Verbindung gebracht. Diese ist vor allem in rotem Fleisch, wie Schwein und Rind, mehrfach ungesättigten Margarinen sowie Maiskeim – und Sonnenblumenöl enthalten. Wohingegen Fisch, weißes Fleisch, Butter und Olivenöl wenig Linolsäure enthalten (49). So stehen vor allem die Ernährungsgewohnheiten der „westlichen“ Welt unter Verdacht mitverantwortlich für die zunehmende Ausbreitung von IBDs zu sein, da parallel zu einer Verbreitung dieses fett- und proteinreichen Ernährungsstils auch die Inzidenz von IBDs in Ländern wie Süd-Korea, China und Puerto Rico in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat. Ein 2005 veröffentlichter Review konnte aufzeigen, dass eine

Ernährung, welche hohe Mengen an Fett, Omega-6 Fettsäuren, mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Fleisch enthält, das CU Risiko erhöht. Wohingegen eine Gemüse-reiche Ernährung mit einem verminderten CU Risiko einhergeht (62). Auch der vermehrte Verzehr von Süßigkeiten ist mit einem erhöhten CU Risiko assoziiert (60). Eine 2010 veröffentlichte französische Studie fand ein erhöhtes Risiko für eine CU Entwicklung bei Französisinnen im Alter von 40-65 Jahren assoziiert mit einer hohen Aufnahme von Proteinen aus Fleisch und Fisch. Diese Studie konnte keine signifikante Assoziation zwischen Kohlenhydrat- oder Lipidaufnahme und einem erhöhten CU Risiko feststellen (63).

Neben der zunehmenden „Verwestlichung“ des Ernährungsstils in asiatischen Staaten, der u. a. für die steigenden Inzidenz von IBDs verantwortlich gemacht wird (62), findet man in einer britischen Studie auch eine deutlich höhere Inzidenz von CU bei indischen Migranten der 2. Generation als bei deren Eltern. Hier scheint der Einfluss von Umweltfaktoren vor allem im Kindesalter entscheidet für die Entwicklung einer CU im späteren Leben zu sein (64)

Die Ernährung beeinflusst auch die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms entscheidend, so zeigten Untersuchungen, dass eine ballaststoffarme Diät zu einer signifikanten Verminderung der kommensalen Bifidusbakterien und der Lachnospiraceae, die Buttersäure aus unverdauten Polysacchariden produzieren, im Kolon führt (65). Auch konnte eine weitere Studie feststellen, dass die drei größten kommensalen Enterotypen Bacteroides, Ruminococcus und Prevotella mit jeweils unterschiedlichen Nährstoffen assoziiert sind. So finden sich bei ballaststoffreicher Ernährung vermehrt Proteobacteria und Firmicutes, bei fettreicher Diät vermehrt Actinobacteria und Bacteroidetes. Bei einer Diät reich an tierischen Proteinen, welche sich aus gesättigten Fetten und Aminosäuren zusammensetzten, fanden sich vermehrt Vertreter aus der Gruppe der Bacteroides. Vertreter der Prevotella waren deutlich mit kohlenhydratreicher Ernährung assoziiert (66). Neben Studien, die einen Einfluss der Ernährung bestätigen, gibt es allerdings auch Untersuchungen, die keine Assoziation zwischen Einflussfaktoren von Nahrungsmittel auf CU Entwicklung aufzeigen (9,49). Ein wichtiger Grund für diese kontroversen Ergebnisse von Studien, die sich mit dem Einfluss von Ernährung auf CU Entstehung beschäftigen, ist sicherlich, dass der Großteil dieser Studien retrospektiver Natur ist und daher ein Recall Bias häufig vorkommen kann (67). Somit bedarf Ernährung als Risikofaktor für CU noch weiterer Forschung.

1.1.5.4.4 Stress

Auch psychischer Stress gilt als ein CU mitbeeinflussender Faktor. So ist bekannt, dass sowohl akuter als auch chronischer Stress die Funktionen des Immunsystems über die Hirn-Bauch (Brain-Gut) Achse beeinflussen können (9). Aus Tierstudien ist bekannt, dass Stress sich auf die Motilität des Darms, die Permeabilität des Darmepithels und den Ablauf einer Entzündungsreaktion im GI-Trakt auswirkt. Auch konnten Studien eine Korrelation zwischen Distress und der Krankheitsaktivität bei CU Patienten aufzeigen (49).

Im Gegensatz zu diesem negativen Distress, der durch eine ungenügende Anpassung des Körpers an Belastungen bedingt ist, dient der wichtige Eustress der schnellen physiologischen Adaptation an physische und psychische Anforderungen (68).

Auch beim Reizdarmsyndrom (Englisch: Irritable Bowel Syndrome, IBS) spielt psychischer Stress eine wichtige Rolle. So kommt es durch Stress zu einer vermehrten Ausschüttung des Corticotropin-Releasing Hormons (CRH). Im GI-Trakt finden sich Rezeptoren für CRH, diese aktivieren unter CRH Einfluss die Degranulation von Mastzellen. Durch ausgeschüttete Entzündungsmediatoren kommt es zu einer Steigerung der Permeabilität und zu einer Hypersensibilität des GI-Traktes gegenüber normaler Dehnungsreize. Diese intestinalen Veränderungen führen zu den typischen Beschwerden von Reizdarm-Patienten, abdominelle Krämpfe und Durchfall (69).

Allerdings gibt es neben Studien, die eine positive Assoziation zwischen CU und psychischem Stress nahelegen, auch Untersuchungen, die hier keine statistisch signifikante Assoziation fanden (9).

1.1.5.4.5 Medikamente

Neben den oben angeführten Umweltfaktoren, welche sich auf Entstehung und Aufrechterhaltung von CU auswirken, gibt es auch Medikamente, die in Studien einen Einfluss auf CU haben.

Es ist bekannt, dass sich der Gebrauch von Antibiotika kurzzeitig auf die Zusammensetzung und Menge des intestinalen Mikrobioms auswirkt. Aber auch langfristig konnte nach 7 tägiger Gabe von Clindamycin, einem Breitbandantibiotikum vor allem gegen Anaerobier wirksam, ein deutlicher Rückgang der Diversity in der Subgruppe der Bacteroides beobachtet werden. Bis zum Ende der Studie, 2 Jahre nach Antibiotikagabe, erreichten die Bacteroides spp. ihre ursprüngliche Zusammensetzung nicht wieder. Die Bacteriodes spp. zählen zu den häufigsten kommensalen Bakteriengruppen und üben

wichtige Funktionen, z.B. Fermentation von Polysacchariden, für den Darm aus (70). Eine 2011 veröffentlichte Studie zeigte eine signifikante Assoziation zwischen CU Entwicklung bei Erwachsenen und Antibiotikaeinnahme zwei bis fünf Jahre vor Beginn der Erkrankung. Auch diese Studie geht von der Beeinflussung des Mikrobioms durch Antibiotikagabe als Ursache dieses Zusammenhangs aus (71).

Auch der Gebrauch von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ist mit CU assoziiert (9). NSAR sind Säuren, die direkt schädigend auf Enterozyten wirken, aber auch über Hemmung von Prostaglandin E₂ zu ulcerösen Läsionen und Zunahme der Permeabilität im gesamten GI-Trakt führen können. Sie sind häufige Ursache für intestinale Blutungen (40%) und medikamentenassoziierte Enteritiden (70%) (72-74).

1.2 Appendix

Die Appendix vermiformis ist eine, in der embryonalen Entwicklung entstandene Ausstülpung aus dem Coecum. Sie hat einen Durchmesser von 0,5 – 0,8 cm und eine Länge von durchschnittlich 8 cm. Als blind endender Sack ist sie an der posteromedialen Wand des Coecums, ca. 1 – 3 cm unter der Ileocoecalklappe positioniert.

Schon die Tatsache, dass in der Appendix eine große Menge an lymphatischem Gewebe vorhanden ist, unterstützt die Annahme, dass die Appendix, die lange Zeit als ein nutzloses, verkümmertes Organ galt, eine Rolle für das Immunsystem in der Darmschleimhaut spielt (1).

So weisen Studien darauf hin, dass die Appendix als Teil des GI-Trakts für das Immunsystem eine bedeutende Aufgabe bei dem Erwerb von Daten aus der Umwelt inne hat. Antigene von Mikroorganismen bzw. von Nahrungsbestandteilen stammend, werden dem Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (Englisch: mucosa-associated lymphoid tissue, MALT), welches sich im gesamten GI-Trakt, als Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe (Englisch: gut-associated lymphoid tissue, GALT) findet, präsentiert.

Das Besondere an der Appendix als Teil des MALT in diesem Zusammenhang ist, dass sich die Nahrungsbestandteile hier direkt nach der Dünndarmpassage in ihrer bestmöglich zersetzten Form befinden und somit die Antigen-präsentierenden Zellen der Appendix die besten Voraussetzungen zur Verarbeitung der Antigene haben (75).

Hier sind es B- und T-Lymphozyten, dendritische Zellen und spezialisiertes Epithel, welche dazu dienen Antigene zu verarbeiten, sie zu präsentieren und somit zu einer

adäquaten Immunantwort beizutragen (76). Wobei in den Lymphfollikel der Appendix B-Lymphozyten die T-Lymphozyten in ihrer Anzahl übersteigen (76,77).

Die Appendix ist somit ein Ort der Prägung und der Reifung von B-Zellen gegenüber bakteriellen und aus Nahrungsmittel stammenden Antigenen (46) und trägt dadurch zu B-Zell-medierten Immunantworten bei (78). Bei der Abwehr von Bakterien spielt vor allem das sIgA, das von Plasmazellen produziert wird, eine wichtige Rolle (79).

Neben ihrer Aufgabe für das Immunsystem dient die Appendix auch als Reservoir für Bakterien des Darmtrakts im Sinnes des Antigen-Samplings (78).

Der Biofilm in der Appendix ist sowohl bezüglich der Kontinuität als auch der Bakteriendichte im Vergleich zum restlichen GI-Trakt am besten ausgebildet. Im Kolon nimmt der Biofilm nach aboral bis zum Rektum an Dichte und Kontinuität ab.

Durch ihre anatomische Lokalisation und ihr enges Lumen kann die Appendix den ortsansässigen, nützlichen Bakterien einen gewissen Schutz gegenüber pathogenen Mikroorganismen bieten. So wird die Appendix als sicheren Hafen für die Bildung des nützlichen Biofilms gesehen.

Nach infektiösen Colitiden findet wahrscheinlich eine Neubesiedelung des betroffenen Abschnittes mit nützlichen Bakterien aus der Appendix statt. Die Bildung des Biofilms wird aber auch durch das Immunsystem beeinflusst, hier sind es die beiden Effektormoleküle sIgA und Muzin, die in in-vitro Modellen intestinale Bakterien zur raschen Biofilmbildung modulierten (33).

1.3 Appendicitis

Mit einem Lebenszeitrisiko von ca. 9% bei Männern und 7% bei Frauen handelt es sich bei der Appendicitis um die häufigste Indikation zu einer abdominellen Notfalloperation (77,78), wobei die Mortalität mit 0,3% bei unkomplizierter akuter Appendicitis bis hin zu 1,7% bei Perforation der Appendix gering ist (80).

Der Altersgipfel der Inzidenz der akuten Appendicitis liegt zwischen 10 und 30 Jahren, allerdings kann diese in jedem Lebensalter auftreten (1).

Die Pathogenese der Appendicitis ist bislang nicht bis ins Detail bekannt, allerdings zeigen Familien – und Zwillingsstudien auf, dass eine genetische Vorbelastung prädisponierend für die Entwicklung einer Appendicitis sein könnte (76). Die geläufigste Erklärung ist, dass eine Obstruktion des Lumens der Appendix zur Entzündung führt. Grund für die Obstruktion ist bei älteren Erwachsenen am häufigsten ein Koproolith in der Appendix.

Diese Kotsteine kommen gehäuft bei ballaststoffarmer Ernährung mit hohem Fettanteil vor. Bei Kindern und jungen Erwachsenen ist die häufigste Ursache für die luminale Obstruktion eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes der Appendix.

Als Reaktion auf die Obstruktion sezerniert die Appendix vermehrt Mucus, durch die obstruktiv bedingte Stase kommt es sekundär auch zu einer bakteriellen Überwucherung des Appendixlumens. Diese beiden Faktoren, vermehrte Schleimproduktion und sekundäre bakterielle Überladung, führen dazu, dass die Appendix dilatiert und sich eine Entzündung entwickelt. Die Dilatation führt zu einer Behinderung des lymphatischen und venösen Abflusses der Appendix bis, unter Umständen, hin zu einer Thrombose der Arteria appendicularis. Diese Ischämie führt zur Nekrose der Appendix und kann in einer Perforation der Appendixwand mit begleitender Peritonitis enden (1).

Neben dieser „Obstruktions – Hypothese“ gibt es auch Studien, die darauf hinweisen, dass initial infektiöse Ursachen für die Entstehung einer akuten Appendicitis verantwortlich sind. Verschiedene Studien konnten nachweisen, dass Vertreter der anaeroben *Bacteroides* spp. und Vertreter der aeroben *E.coli* die häufigsten Bakteriengruppen sind, die in akut entzündlich veränderten Appendices vorkommen (81). In einer weiteren Studie fand man einen Hämolysin-produzierenden *E.coli* Subtyp nur bei Patienten mit akuter Appendicitis, nicht aber in Appendices von gesunden Probanden. Somit ist es möglich, dass dieser virulente Subtyp zur Entstehung einer Appendicitis beiträgt, der Mechanismus dahinter ist allerdings unklar (82). Auch fand man in einer Studie bei 91% der Patienten mit akuter Appendicitis erhöhte Antikörpertiter gegen bakterielle Endotoxine (78).

1.4 Appendektomie und Colitis ulcerosa

In der Literatur gibt es Hinweise, dass eine stattgehabte AE das Risiko an einer CU zu erkranken reduziert (9,24,76,83). So ist der Prozentsatz der Patienten mit CU, welche eine AE in ihrer Anamnese haben um ein Vielfaches geringer verglichen mit der AE-Rate der Gesamtbevölkerung (79,84). Die meisten dieser Studien geben einen altersabhängigen Schutz durch die AE an; protektiv ist in erster Linie eine AE vor dem 20.Lebensjahr (9,77,78,85).

Auch die Indikation zur AE spielt eine wichtige Rolle. So hat die AE aufgrund einer Appendicitis einen protektiven Effekt bzgl. der CU – Entstehung, nicht aber die elektive AE einer entzündungsfreien Appendix (78,83,85).

Der genaue dahinterliegende Mechanismus ist nicht bekannt. Es gibt einige Theorien, die die protektive Wirkung einer AE auf das Risiko der CU – Entwicklung zu erklären versuchen.

Die geläufigste Theorie beruht auf der Annahme, dass immunologische Prädispositionen entweder zur Entstehung von CU oder zur Entwicklung einer Appendicitis führen (78).

Man geht davon aus, dass jeder Mensch im Laufe seines Lebens, durch genetische Komponenten und Umweltfaktoren beeinflusst, ein bestimmtes Profil für Immunreaktionen entwickelt. Man bezeichnet dieses Profil auch als TH1/TH2-Zell-Prädominanz (85).

Es ist bekannt, dass Patienten mit CU zu einer Immunantwort, die durch TH2-Lymphozyten mediiert wird, tendieren. Appendicitis führt hingegen zu einer TH1-Lymphozyten mediierten Immunantwort. Diese gegenteiligen Immunantwortprofile sind möglicherweise ein Grund für den inversen Zusammenhang zwischen AE und CU (9,46).

Eine andere Hypothese beruht auf der Tatsache, dass bei CU ein fehlendes Gleichgewicht zwischen T-Suppressorzellen und T-Helferzellen sowie eine T-Helferzellen – Dominanz vorliegt. Da in der Appendix T-Helferzellen gebildet werden, kann man durch die AE das Gleichgewicht der intestinalen T-Helfer- und T-Suppressorzellen zugunsten der T-Suppressorzellen regulieren. Das Risiko einer überschießenden Immunreaktion gegen luminale Antikörper kann somit reduziert werden (86).

In der Appendix lokalisierte B-Zellen spielen bei der Pathogene der CU eine wichtige Rolle. In der Appendix entwickeln sich aus B-Zellen durch den Kontakt mit intestinalen Bakterien Plasmazellen (46,79). Diese sezernieren IgA und IgG. IgA dient der Bekämpfung pathogener Bakterien, wohingegen IgG über Komplementbindung Entzündungen fördert.

Bei CU ist IgG in Übermaß vorhanden und das erklärt somit auch die überschießende Immunreaktion der Kolonschleimhaut.

Durch die AE werden IgA und IgG produzierenden Plasmazellen reduziert. Möglicherweise kommt es dadurch zu mildereren Verlaufsformen der CU (79).

In der Lamina propria der Darmschleimhaut von CU Patienten produzieren B-Zellen Antikörper gegen Tropomyosin, dieses ist ein, auf Colonozyten exprimiertes Protein des Zytoskeletts. Im Tiermodell führt die AE zur Reduktion der Antikörperbildung gegen Tropomyosin und schützt so vor einer Entzündungsreaktion im Kolon (46).

Unabhängig von den oben beschriebenen immunologischen Vorgänge, die in der Appendix ablaufen, gibt es auch die Theorie, dass Patienten, die prädisponiert für CU sind, durch

eine verminderte Neigung zu Koprolithen - Bildung und Veränderungen der intestinalen Motilität und Schleimbildung, nicht dazu tendieren eine akute Appendicitis zu entwickeln (78).

1.5 Appendektomie bei manifester Colitis ulcerosa

Studien, die Effekte einer AE auf den Krankheitsverlauf einer CU behandeln, liefern teils uneinheitliche Ergebnisse. In einem systematischen Review, der sechs Studien zu diesem Thema behandelt, wurden zum Vergleich der CU Patienten mit und ohne AE vier Endpunkte ausgewählt; Anzahl der Krankheitsrückfälle, Krankenhauseinweisungen und Kolektomien, sowie der Einsatz von Medikamenten.

Hier ergab eine Studie, Naganuma et al., dass die Rezidivrate bei CU Patienten, die vor dem Beginn der Erkrankung eine AE hatten, niedriger ist als bei einem Vergleichskollektiv bestehend aus CU Patienten ohne AE.

Auch der Einsatz von Medikamenten wurde in den zwei Gruppen der appendektomierten und nicht-appendektomierten CU Patienten verglichen. Hier fanden zwei Studien, Florin et al. und Radford-Smith et al., bei den appendektomierten Patienten einen geringeren Bedarf an Medikamenten, wohingegen die Studie von Selby et al. keinen Unterschied im Medikamentenbedarf in den zwei Gruppen ergab. In einer weiteren Studie, Cosnes et al., konnte zwischen den zwei Gruppen im Gebrauch von oralen Steroiden kein Unterschied festgestellt werden. Auch bezüglich der CU bedingten Krankenhauseinweisungen konnte eine Studie von Hallas et al., keinen relevanten Unterschied zwischen, appendektomierten und nicht-appendektomierten Patienten feststellen.

Bezüglich der Kolektomierate bei den verglichenen Gruppen ergaben zwei Studien, Hallas et al. und Selby et al., keinen Unterschied in der Kolektomiehäufigkeit. Gegensätzliche Ergebnisse präsentierten die Studien von Cosnes et al., Florin et al. und Radford-Smith et al.. Die beiden letztgenannten fanden niedrigere Kolektomieraten bei appendektomierten CU Patienten, wohingegen Cosnes et al. eine höhere Kolektomierate bei Patienten mit AE fand.

In zwei Fallberichte, Okazaki et al. und Kim et al., wird von deutlichen klinischen Besserungen der Krankheitsaktivität der CU nach geplanter AE berichtet. So nahm bei Okazaki et al. die Anzahl der blutigen Stühle bei dem 21-jährigen Patienten, der in der Koloskopie eine Proctitis ulcerosa und Skip Lesions um den Appendixabgang zeigte, gleich nach AE ab und sistierten nach zwei Wochen. Die Proctitis des Patienten war ein Monat nach AE mikroskopisch und kolonoskopisch inaktiv. Auch im Follow-up nach drei

Jahren war die CU inaktiv und der Patient benötigte keine Medikation (87). Kim et al. berichtet von einem 45-jährigen Mann mit schwerer Steroid-abhängiger Pancolitis. 2 Monate nachdem dieser aufgrund einer akuten Appendicitis appendektomiert wurde, besserten sich die klinischen Symptome wie auch das endoskopische Erscheinungsbild der CU deutlich. Auch 2 Jahre nach AE war der Patient unter alleiniger Sulfasalazin Medikation symptomfrei (88). In einer Fallserie von Bolin et al. kam es nach einer geplanten AE bei Patienten mit Proctitis ulcerosa zu einer signifikanten Verbesserung des Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCA). Der SCCA Index setzt sich zusammen aus den Punkten; Defäkations Urgency, Anzahl der Stühle bei Tag und Nacht, Blut im Stuhl und dem Allgemeinbefinden und ergibt max. 12 Punkte bei schwerer Colitis und null Punkte bei keinerlei Beschwerden. Der SCCA Median lag vor Appendektomie bei 9, wohingegen der SCCA Median nach Appendektomie bei 2 lag (83). Zusammenfassend gibt es keine einheitlichen Ergebnisse klinischer Studien zum Effekt einer AE auf den Krankheitsverlauf einer CU (24).

1.6 Studienziel

1.6.1 Studienhypothese

Eine stattgehabte Appendektomie stellt einen protektiven Faktor auf die Entstehung einer CU dar. Desweiteren beeinflusst eine vor CU Beginn stattgehabte AE den Verlauf der CU.

1.6.2 Primäres Studienziel

Das primäre Ziel der Studie war es, die AE-Rate der CU-Patienten der CED-Ambulanz der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz mit der AE-Rate des Kontrollkollektivs der Leberambulanz der selben Abteilung zu vergleichen.

1.6.3 Sekundäres Studienziel

Als sekundäres Studienziel wurde der CU spezifische Medikamentenbedarf (5-ASA Präparate, Kortison, Immunsuppressiva, Biologika) von appendektomierten CU-Patienten mit dem von nicht-appendektomierten CU-Patienten als Surrogatmarker für den klinischen Verlauf verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Daten von 322 CU-Patienten der Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED-Ambulanz) der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz wurden von Februar 2012 bis Juli 2012 akquiriert. Folgenden Daten wurden im CU - Patientenkollektiv der CED - Ambulanz zurückgehend bis einschließlich 2007 erhoben; Geschlecht, Alter, AE-Status, Zeitpunkt der AE, Jahr der CU-Erstdiagnose, Medikation der CU (inklusive Unterteilung in Bedarf von 5-ASA Präparaten, Kortison, Immunsuppressiva und Biologika) als Surrogatmarker für den klinischen Verlauf der CU, Kolektomie-Status, Ausdehnungsgrad der CU, Vorliegen eines Kolonkarzinoms oder einer DALM, Verlauf der CU (chron. Verlauf bzw. Anzahl der Schübe in den vorangegangenen zwei Jahren), Vorliegen eines Periorific Red Patch und Raucher-Status.

Tabelle 1: CU-Patientenkollektiv

	CU-Patientenkollektiv n=237
Männer	144 (60,8%)
Alter (MW ± SD)	44,5 ± 14,8
Alter bei CU-ED (MW ±SD)	32,4 ± 13,8
Ausdehnung E1	53 (22,4%)
Ausdehnung E2	54 (22,8%)
Ausdehnung E3	127 (53,6%)
Raucher	24 (10,1%)
Ex-Raucher	83 (35,0%)
Nichtraucher	127 (53,6%)
Medikationsbedarf	236 (99,6%)
5-ASA Therapie laufend	179 (75,5%)
5-ASA Therapie früher	55 (23,2%)
Cortison Therapie laufend	34 (14,3%)
Cortison Therapie früher	164 (69,2%)
Immunsuppressiva Therapie laufend	62 (26,2%)
Immunsuppressiva Therapie früher	41 (17,3%)
Biologika Therapie laufend	15 (6,3%)
Biologika Therapie früher	24 (10,1%)
Kolektomie	17 (7,2%)
andere Darmoperationen	4 (1,7%)

Bei 237 der 322 CU-Patienten konnten Informationen zum AE-Status erhoben werden, diese 237 Patienten setzten sich aus 144 Männern und 93 Frauen zusammen. Das mittlere Alter lag bei 44,5 Jahren \pm 14,8, mit dem jüngsten Patienten mit 19 Jahren, dem ältesten mit 83 Jahren.

2.2 Kontrollkollektiv

Im Kontrollkollektiv der Leberambulanz der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz wurden Daten von 277 Patienten im Zeitraum Mai 2012 bis Juli 2012 erhoben. Die Datenerhebung beinhaltete Alter, Geschlecht, hepatologische Diagnose, AE-Status, Alter bei AE, Raucherstatus, zusätzliche Darmerkrankungen (untergliedert in CU, MC und Zöliakie).

Das Kontrollkollektiv der Leberambulanz setzte sich aus 160 Männern und 117 Frauen zusammen. Das mittlere Alter lag bei 52,9 Jahren \pm 14,8, mit dem jüngsten Patienten mit 19 Jahren, dem ältesten mit 86 Jahren.

Tabelle 2: Kontrollkollektiv der Leberambulanz

Kontrollkollektiv Leberambulanz	
n=277	
Männer	160 (57,8%)
Alter: MW \pm SD	52,9 \pm 14,8
Raucher	70 (25,3%)
Ex-Raucher	64 (23,1%)
Nichtraucher	143 (51,6%)
Hepatitis C Virusinfektion (HCV)	58 (20,9%)
Hepatitis B Virusinfektion (HBV)	36 (13,0%)
Zirrhose	51 (18,4%)
Alkoholische Steatohepatitis (ASH)	9 (3,2%)
Nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH)	5 (1,8%)
Nicht alkoholische Fettleber Erkrankung (NAFLD)	34 (12,3%)
Primär biliäre Zirrhose (PBC)	17 (6,1%)
Autoimmunhepatitis (AIH)	13 (4,7%)
Hämochromatose	3 (1,1%)
Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	6 (2,2%)
Sonstige	42 (15,2%)
Hepatologische Diagnose unbekannt	3 (1,1%)
Darmerkrankung	8 (2,9%)
Zöliakie	1 (0,4%)
Colitis ulcerosa	1 (0,4%)
Morbus Crohn	2 (0,7%)

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Retrospektive Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte einerseits retrospektiv aus den Patientenakten von Jänner 2007 bis Juli 2012 der CU-Patienten der CED-Ambulanz der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz. Hier wurden die gefragten Daten durch Durchsicht der Patientenakten erhoben, bei fehlenden Daten wurden die Patienten maximal zwei Mal telefonisch kontaktiert und so die Information, wenn möglich, akquiriert. Bei 194 der 237 Patienten, bei welchen Informationen zum AE-Status erhoben werden konnten, erlangte man diese via Patientenakte und Telefonanruf.

2.3.2 Fragebogenerhebung

Neben der retrospektiven Datenerhebung wurde auch ein Fragebogen zur Datenerhebung erstellt, dieser beinhaltete die Punkte AE-Status, Alter bei AE und den Raucherstatus (siehe Anhang). Dieser lag von Mai 2012 bis Juli 2012 in der CED-Ambulanz auf, sodass CU-Patienten im Rahmen eines Untersuchungstermins den Fragebogen ausfüllen konnten. 43 Fragebögen wurden innerhalb der drei Monate akquiriert.

Auch die Datenerhebung des Kontrollkollektivs der Leberambulanz wurde mittels Fragebogen durchgeführt (siehe Anhang). Dieser wurde den Patienten der Leberambulanz von den Hepatologen zum Ausfüllen ausgehändigt. So wurden innerhalb des Zeitraums Mai 2012 bis Juli 2012 Informationen bzgl. AE-Status von 277 hepatologischen Patienten erhoben.

2.4 Statistik und Datenverarbeitung

2.4.1 Fallzahlberechnung

Anhand von anderen Studien, die sich mit AE-Raten bei CU-Patienten und Vergleichskollektiven beschäftigten, entschied man sich, eine Patientenzahl von ca. 300 Personen für die Studie einzuschließen. Auch der Umfang des Kontrollkollektivs sollte dem des CU-Patientenkollektivs ähnlich sein.

2.4.2 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit der SPSS 15.0 Software (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung kategorischer Daten wurden mittels Chi-Square Test untersucht. Der Student's t – Test wurde zum Vergleich kontinuierlicher Daten eingesetzt. Ein p – Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

2.4.3 Datenverarbeitung

Die erhobenen Daten wurden mit Microsoft Office Excel 2007 tabellarisiert und zur Erstellung von Abbildungen und Tabellen verwendet. So war es möglich das CU-Patientenkollektiv mit dem Kontrollkollektiv der Leberambulanz in der AE-Häufigkeit und bzgl. des Raucherstatus zu vergleichen. Auch konnte das sekundäre Studienziel, Unterschiede im Medikamentenbedarf bei CU-Patienten mit und ohne AE in der Anamnese, dargestellt werden.

Bei der Auswertung der Resultate wurde die Art der Informationsgewinnung, wie in Abb 1 veranschaulicht, unterschieden. Aus dem Gesamtkollektiv der CU-Patienten der CED-Ambulanz wurden jene Patienten für den Vergleich mit der Kontrollgruppe herangezogen, über welche via Fragebogen bzw. via Anruf und Patientenakte eine Information über eine stattgehabte AE bzw die Verneinung dieser, gewonnen werden konnte. Für die Auswertungen wurde nicht zwischen der Informationsgewinnung via Fragebogen und via Anruf und Patientenakte unterschieden.

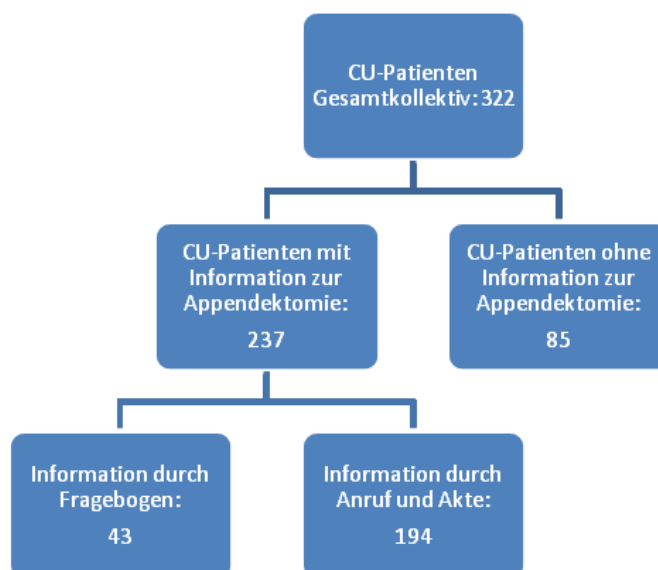


Abbildung 1: Methoden der Informationsgewinnung des AE-Status der CU-Patienten

2.4.4 Datenzugriff

Alle verantwortlichen MitarbeiterInnen haben uneingeschränkten Zugriff auf die Studiendaten.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz unter laufender Nummer EK 24 - 273 ex 11/12 genehmigt.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Vergleich: CU versus Kontrolle

3.1.1 Appendektomie-Rate: CU versus Kontrolle

Wie in Abb. 2 dargestellt, gibt es bezüglich der AE-Rate zwischen CU Patienten (32 AE und 205 keine AE) und Patienten aus dem Kontrollkollektiv der Leberambulanz (115 AE und 162 keine AE) einen signifikanten Unterschied (13,5% versus 41,5%, $p < 0,001$). In Abb. 3 sind die AE nach Zeitpunkt des Eingriffs getrennt aufgelistet, hier sieht man, dass die Anzahl der eigentlich bedeutsamen AE vor CU-Erstdiagnose nur 9,3% ausmacht.

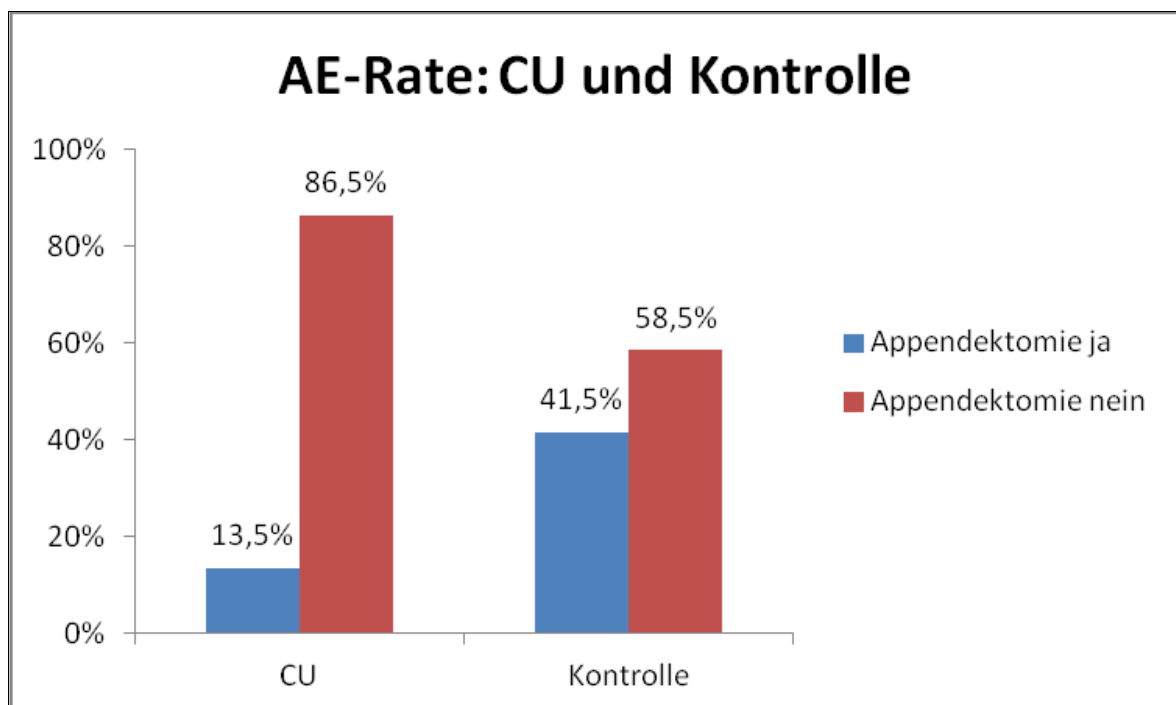


Abbildung 2: AE-Rate: CU versus Kontrolle

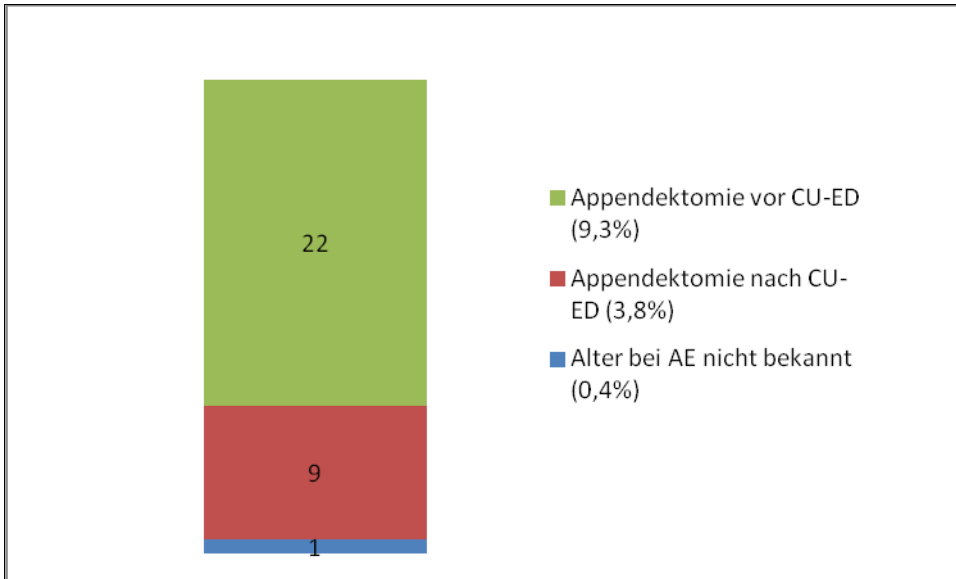


Abbildung 3: Appendektomien innerhalb des CU-Kollektivs

In Tab 3 wird aufgezeigt, dass das durchschnittliche Alter der CU-Patienten zwar um 8,4 Jahre unter dem der Patienten des Kontrollkollektivs liegt, aber da in internationalen Studien die AE – Rate von CU Patienten zwischen 0,9% und 8,2% liegt (89), kann der Altersunterschied nicht alleinig für den großen Unterschied in der AE – Häufigkeit verantwortlich gemacht werden.

Tabelle 3: Altersvergleich CU versus Kontrolle

	CU-Patienten (n=237)	Kontrollgruppe (n=277)
Alter: MW ± SD	44,5 ± 14,8	52,9 ± 14,8
Alter: Maximum	83	86
Alter: Minimum	19	19

Für den Vergleich der AE-Rate der CU-Patienten mit dem Kontrollkollektiv der Leberambulanz wurde das CU-Kollektiv mit Informationen zum AE-Status in Subgruppen untergliedert; eine Patientengruppe ohne stattgehabter AE (n=205), eine Gruppe mit AE vor CU-Erstdiagnose (n=22), einer Gruppe mit AE nach CU-Erstdiagnose (n=9) und desweiteren ein Patient, dessen AE-Alter nicht erhoben werden konnte, siehe Abb 4.

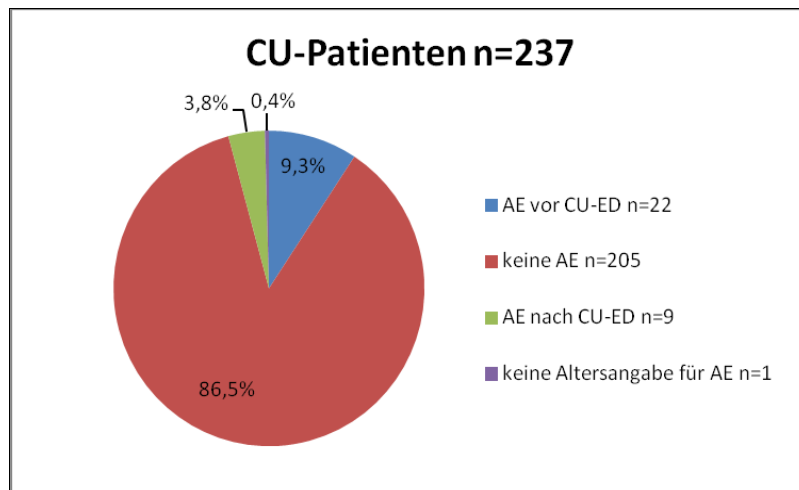


Abbildung 4: AE-Status des CU-Kollektivs

Wie in Abb 5 ersichtlich findet sich bei der Kontrollgruppe mit 41,5% eine hohe Rate an AE, das Geschlechterverhältnis der Kontrollgruppe liegt bei 57,8% männlichen zu 42,2% weiblichen Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten mit stattgehabter AE liegt im Mittel um 6,2 Jahre über dem der Patienten ohne AE, dies zeigt auch Tab 4 auf.

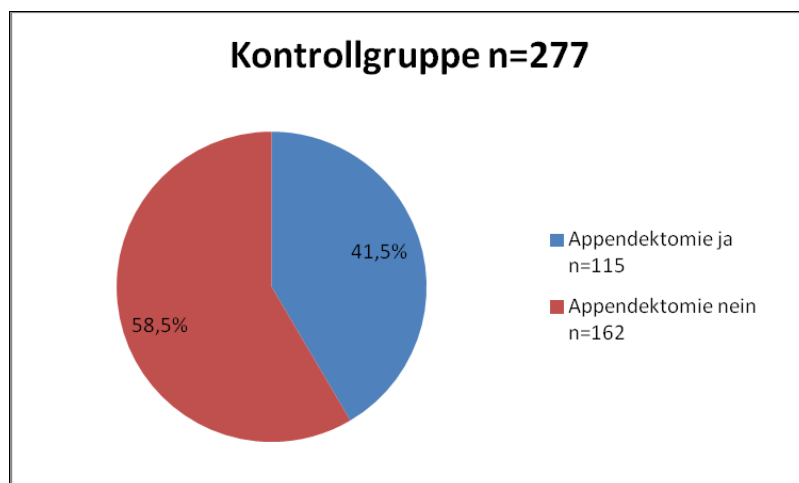


Abbildung 5: AE-Status des Kontrollkollektivs

Tabelle 4: Kontrollgruppe: Alter der Patienten mit und ohne AE

	AE ja	AE nein
Alter: MW ± SD	56,5 ± 13,7	50,3 ± 15,0
Alter: Maximum	85	86
Alter: Minimum	20	19

3.1.2 Raucherstatus: CU versus Kontrolle

Abb. 6 vergleicht den Raucherstatus der CU-Patienten (n=234, exklusive 3 Patienten ohne Angaben bzgl. Rauchen) mit dem der Kontrollgruppe (n=277), hier lässt sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Gruppen in Raucher, Ex-Raucher und Nichtraucher feststellen ($p < 0,001$). Die CU-Gruppe hat einen deutlich niedrigeren Anteil an aktiven Rauchern als die Kontrollgruppe. Darüber hinaus ist bei den CU-Patienten auch ein höherer Anteil an ehemaligen Rauchern zu finden. Abb. 7 und Abb. 8 zeigen den Raucherstatus der beiden Gruppen aufgespalten nach Geschlecht.

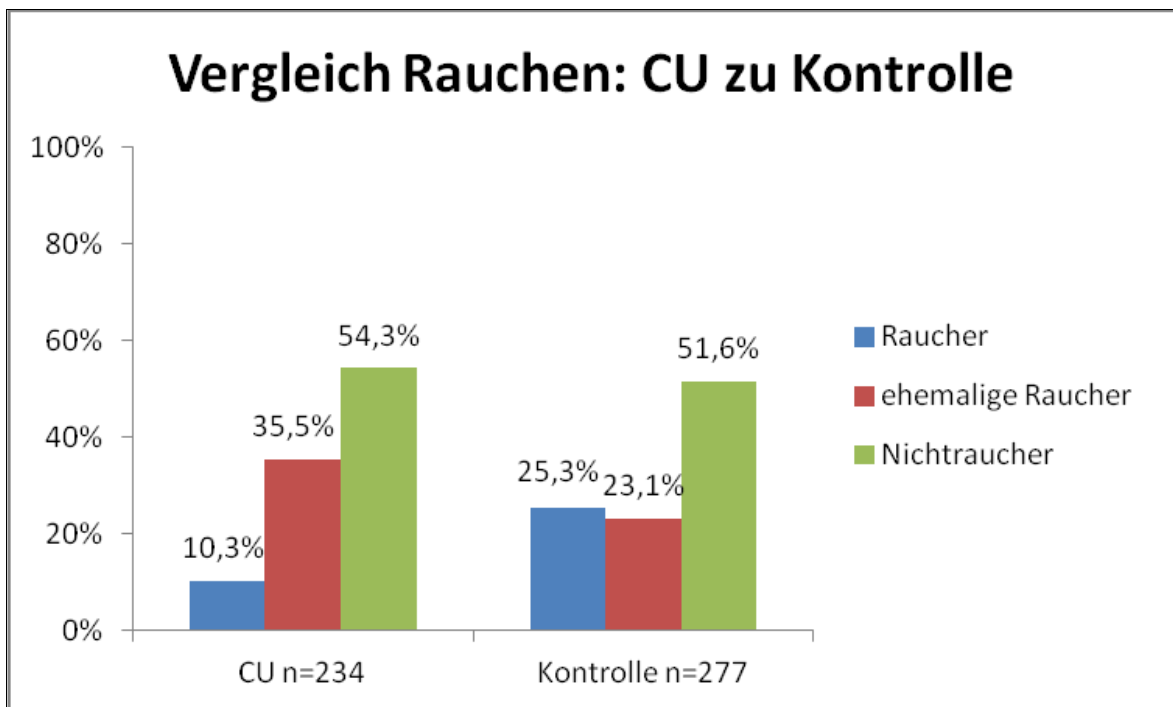


Abbildung 6: Vergleich Rauchen CU versus Kontrolle

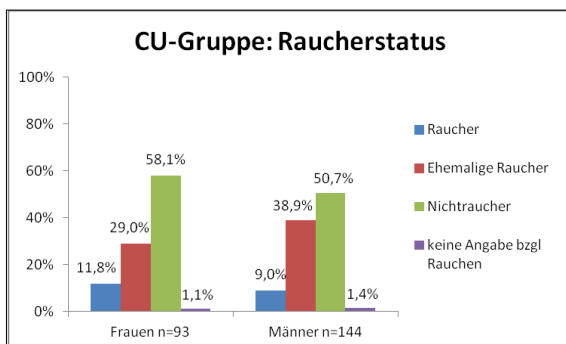


Abbildung 7: Raucherstatus CU

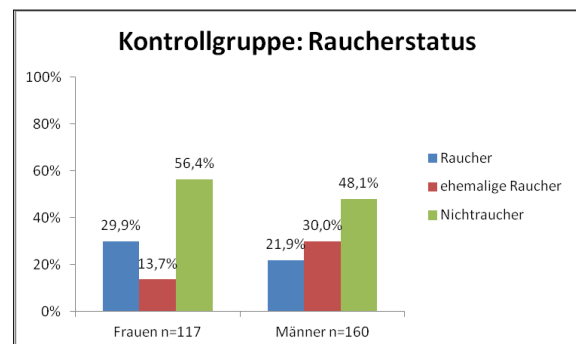


Abbildung 8: Raucherstatus Kontrolle

Tab. 5 listet die absoluten Zahlen an Raucher, ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern in den beiden Gruppen nach Geschlecht geteilt auf.

Tabelle 5: Raucherstatus nach Geschlecht

			Raucher	ehemalige Raucher	Nichtraucher	keine Angaben
CU-Gruppe	Frauen n=93		11	27	54	1
	Männer n=144		13	56	73	2
Kontrollgruppe	Frauen n=117		35	16	66	0
	Männer n=160		35	48	77	0

3.2 CU-Patientenkollektiv: demografische Daten

Die demografischen Daten der 22 CU-Patienten, die vor CU-Erstdiagnose eine AE hatten, werden in Tab. 6 den Daten der 205 CU-Patienten ohne AE gegenüberzustellen.

Tabelle 6: Gegenüberstellung der CU-Patienten mit und ohne AE vor CU-Diagnose

Anzahl n=227	AE vor CU-Diagnose n=22	keine AE n=205
Männer n=139	10 (45,5%)	129 (62,9%)
Alter: MW ± SD	51,1 ± 16,1	43,5 ± 14,6
Alter: Maximum	74	83
Alter: Minimum	22	19
CU-Ausdehnung: Rektosigmoiditis n=52	1 (4,5%)	51 (24,9%)
CU-Ausdehnung: linksseitige Colitis n=51	9 (40,9%)	42 (20,5%)
CU-Ausdehnung: Pancolitis n=121	12 (54,5%)	109 (53,2%)
Alter bei AE (MW ± SD)	19,8 ± 9,1	-
Alter bei Diagnose CU (MW ± SD)	39,2 ± 14,6	31,7 ± 15,7
Raucher n=21	5 (22,7%)	16 (7,8%)
Ehemalige Raucher n=81	8 (36,4%)	73 (35,6%)
Nichtraucher n=123	9 (40,9%)	114 (55,6%)
keine Angabe bzgl Rauchen n=2	0 (0%)	2 (1,0%)
Medikamente ja n=226	22 (100%)	204 (99,5%)
5-ASA Präparate ja n=224	22 (100%)	202 (98,5%)
5-ASA Präparate laufend n=174	19 (86,4%)	155 (75,6%)
5-ASA Präparate früher n=50	3 (13,6%)	47 (22,9%)
niemals 5-ASA n=1	0 (0%)	1 (0,5%)
keine Angabe bzgl 5-ASA n=2	0 (0%)	2 (1,0%)
Cortison ja n=189	18 (81,8%)	171 (83,4%)
Cortison laufend n=34	4 (18,2%)	30 (14,6%)
Cortison früher n=155	14 (63,6%)	141 (68,8%)
niemals Cortison n=34	4 (18,2%)	30 (14,6%)
keine Angabe bzgl Cortison n=4	0 (0%)	4 (2,0%)

Immunmodulatoren ja n=102	8 (36,4%)	94 (45,9%)
Immunmodulatoren laufend n=62	4 (18,2%)	58 (28,3%)
Immunmodulatoren früher n=40	4 (18,2%)	36 (17,6%)
niemals Immunmodulatoren n=122	14 (63,6%)	108 (52,7%)
keine Angabe bzgl Immunmodulatoren n=3	0 (0%)	3 (1,5%)
Biologika ja n=39	3 (13,6%)	36 (17,6%)
Biologika laufend n=15	1 (4,5%)	14 (6,8%)
Biologika früher n=24	2 (9,1%)	22 (10,7%)
niemals Biologika n=185	19 (86,4%)	166 (81,0%)
keine Angabe bzgl Biologika n=3	0 (0%)	3 (1,5%)
Kolektomie n=17	0 (0%)	17 (8,3%)
andere Darmoperationen n=3	1 (4,5%)	2 (1,0%)
keine Darmoperation n=207	21 (95,5%)	186 (90,7%)

In Tabelle 7 ist das CU-Patientenkollektiv nach Geschlecht getrennt aufgelistet. Hierbei überwiegt das männliche Geschlecht mit 60,8%.

Tabelle 7: CU-Patienten mit Info zu AE nach Geschlecht getrennt

Anzahl n= 237	Frauen n=93 (39,2%)	Männer n=144 (60,8%)
Alter: MW ± SD	42,1 ± 14,0	46,1 ± 15,0
Alter: Maximum	74	83
Alter: Minimum	20	19
CU-Ausdehnung: Proktosigmoiditis n=53	26 (28,0%)	27 (18,8%)
CU-Ausdehnung: linksseitige Colitis n=54	20 (21,5%)	34 (23,6%)
CU-Ausdehnung: Pancolitis n=127	46 (49,5%)	81 (56,3%)
CU-Ausdehnung: nicht bekannt n=3	1 (1,1%)	2 (1,4%)
Appendektomie: ja n=32	17 (18,3%)	15 (10,4%)
Appendektomie: nein n=205	76 (81,7%)	129 (89,6%)
AE vor CU-Diagnose n=22	12 (12,9%)	10 (6,9%)
AE nach CU-Diagnose n=9	5 (5,4%)	4 (2,8%)
Alter bei AE (MW ± SD)	23,9 ± 13,2	27,4 ± 12,4
Alter bei Diagnose CU (MW ± SD)	29,9 ± 12,5	34,1 ± 14,3

Wie Abb.9 und Abb.10 veranschaulichen hatten weiblichen CU-Patienten prozentuell häufiger eine AE, sowohl in Hinblick auf die gesamte AE-Rate, Frauen (18,3%), Männer (10,4%), als auch bezogen auf die AE-Rate vor CU-Erstdiagnose; diese liegt bei den weiblichen mit 12,9% fast doppelt so hoch wie bei den männlichen CU-Patienten mit 6,9%.

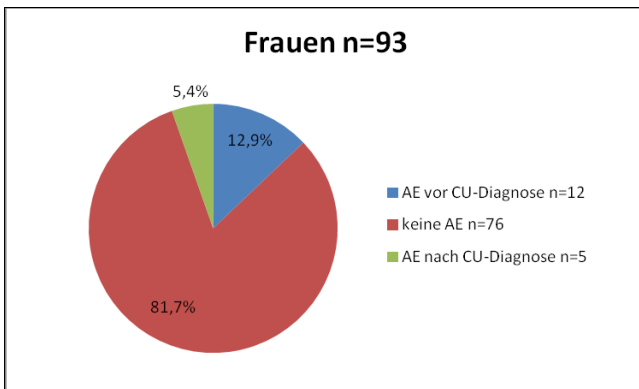


Abbildung 9: AE-Status der weiblichen CU-Patienten

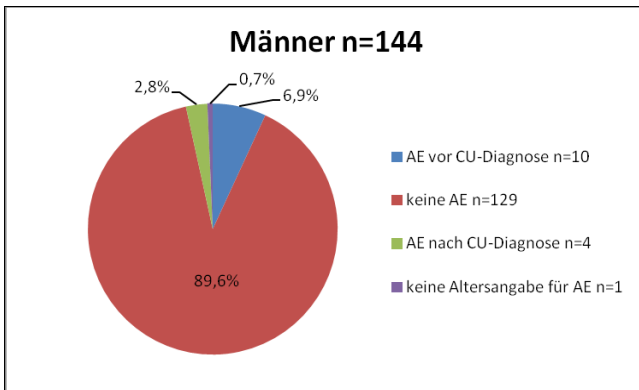


Abbildung 10: AE-Status der männlichen CU-Patienten

3.3 Klinischer Verlauf innerhalb des CU-Kollektivs

3.3.1 Ausdehnung: CU mit AE vs. CU ohne AE

Unterscheidet man die CU-Patienten nach maximalem Ausdehnungsgrad der Colitis, so lassen sich 53 Patienten mit Proktosigmoiditis, 54 Patienten mit linksseitiger Colitis und 127 Patienten mit Pancolitis voneinander unterscheiden. Diese drei Gruppen finden sich in Tab. 8 wieder. Von 3 Patienten konnte der Grad der CU-Ausdehnung nicht erhoben werden.

Tabelle 8: Ausdehnung der CU

Anzahl n=234	Proktosigmoiditis n=53	linksseitige Colitis n=54	Pancolitis n=127
Männer n=142	27 (50,9%)	34 (63,0%)	81 (63,8%)
Alter: MW ± SD	46,4 ± 15,1	44,8 ± 13,1	43,6 ± 15,3
Alter: Maximum	83	74	82
Alter: Minimum	20	21	19
AE ja n=32	2 (3,8%)	12 (22,2%)	18 (14,2%)
AE nein n=202	51 (96,2%)	42 (77,8%)	109 (85,8%)
AE vor CU-Diagnose n=22	1 (1,9%)	9 (16,7%)	12 (9,4%)
AE nach CU-Diagnose n=9	1 (1,9%)	2 (3,7%)	6 (4,7%)
Alter bei AE (MW ± SD)	26,5 ± 21,9	24,1 ± 14,4	26,2 ± 11,6
Alter bei Diagnose CU (MW ± SD)	35,0 ± 14,8	33,8 ± 11,8	30,7 ± 14,0

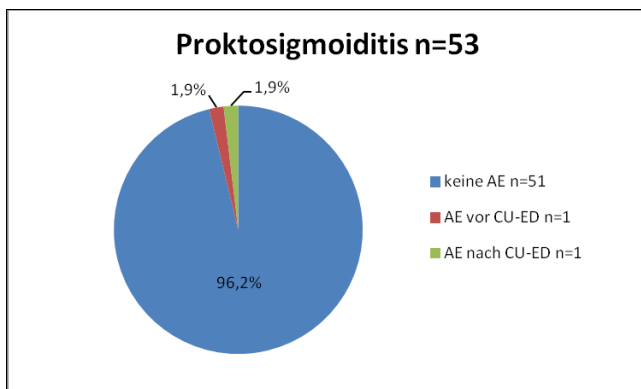


Abbildung 11: AE-Status bei Proktosigmoiditis

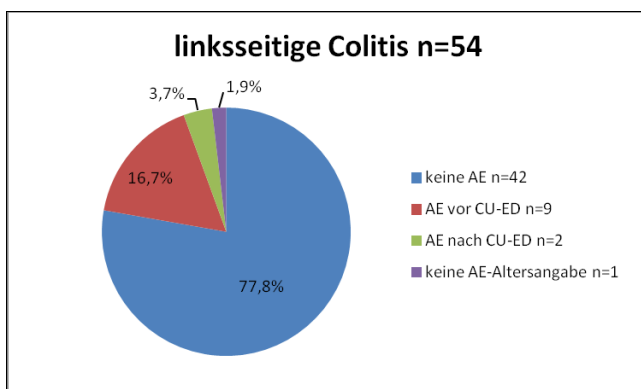


Abbildung 12: AE-Status bei linksseitiger Colitis

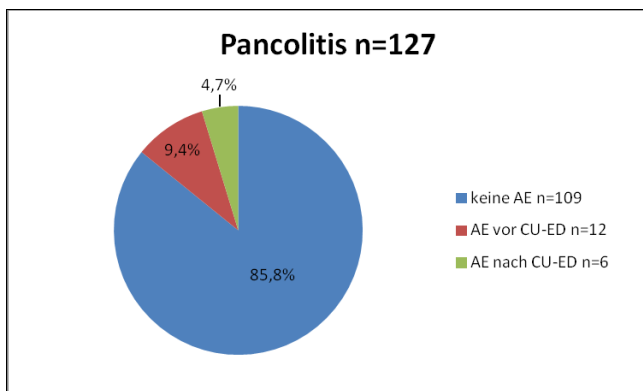


Abbildung 13: AE-Status bei Pancolitis

Abb 11, Abb 12 und Abb 13 zeigen die gesamte AE-Rate der jeweiligen CU-Ausdehnungsgrade. Hier ist prozentuell die höchste AE-Rate bei Patienten mit linksseitiger Colitis zu finden, wohingegen die AE-Rate bei Patienten mit Proktosigmoiditis am niedrigsten ist. Auch bei alleiniger Betrachtung der AE-Raten vor CU-Diagnosestellung findet sich die höchste AE-Rate bei Patienten mit linksseitiger Colitis.

3.3.2 Medikamentenbedarf: CU mit AE vs. CU ohne AE

In Abb. 14, Abb. 15, Abb. 16 und Abb. 17 finden sich Gegenüberstellungen des Medikamentenbedarfs für die CU. Hierbei wurden CU-Patienten ohne AE (n=205) mit CU-Patienten mit AE vor CU-Erstdiagnose verglichen. Der Bedarf an 5-ASA Präparate ist in beiden Gruppen sehr ähnlich, der Cortison-Bedarf liegt bei Patienten mit AE vor CU-Erstdiagnose auf allen Parametern um einige Prozent höher. Wohingegen der Bedarf an Immunsuppressiva bei der AE-Gruppe um 10% unter dem der Gruppe ohne AE liegt, was auch die Subgruppe der laufenden Therapie mit Immunsuppressiva wiedergibt. Der Biologika-Bedarf ist bei Patienten mit AE vor CU-ED mit 14% nur geringgradig niedriger als bei Patienten ohne AE (18%).

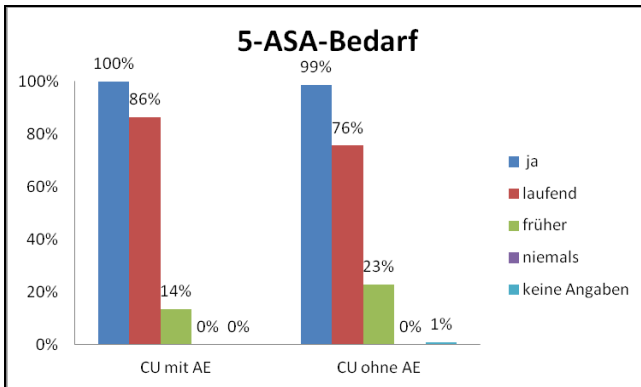


Abbildung 14: 5-ASA Präparaten CU-Patienten mit AE vor ED versus ohne AE.

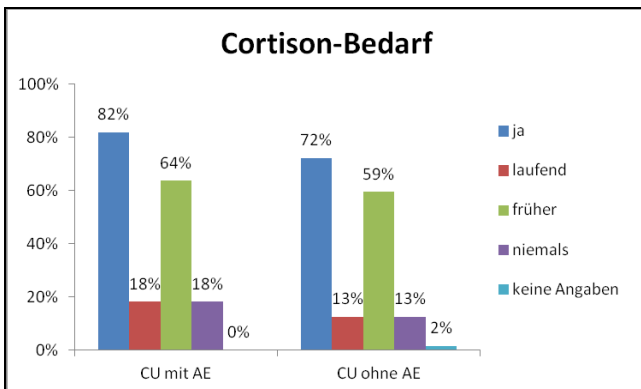


Abbildung 15: Cortison CU-Patienten mit AE vor ED versus ohne AE.

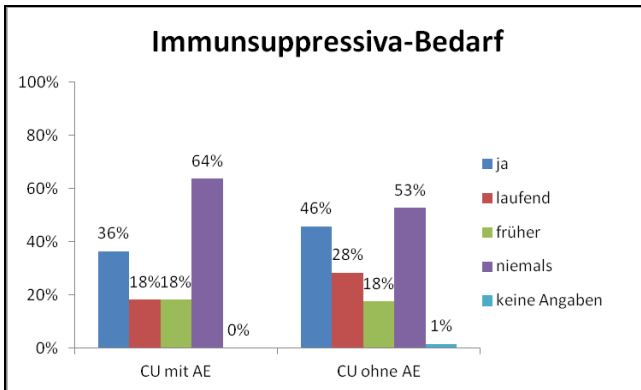


Abbildung 16: Immunsuppressiva CU-Patienten mit AE vor ED versus ohne AE.

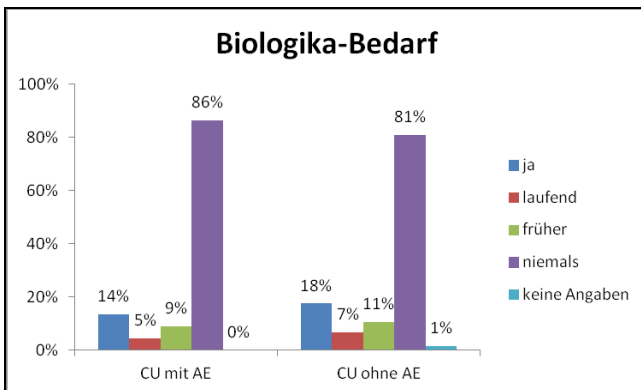


Abbildung 17: Biologika CU-Patienten mit AE vor ED versus ohne AE

3.4 Kontrollkollektiv der Leberambulanz

Das Kontrollkollektiv zu den CU-Patienten der CED-Ambulanz setzt sich aus Patienten der Leberambulanz der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz zusammen. Hierbei wurde bei 277 Patienten der AE-Status via Fragebogen erhoben. Tab 9 zeigt eine Auflistung der AE spezifischen Daten der Kontrollgruppe.

Tabelle 9: AE-Status Kontrollkollektiv

Kontrollgruppe Leberambulanz n=277	
Appendektomie ja	115 (41,5%)
Appendektomie nein	162 (58,5%)
Alter bei AE (MW ± SD)	16,1 ± 10,0

Bei Betrachtung der Appendektomie-Häufigkeit getrennt nach Geschlecht, fällt auf, dass die AE-Rate bei den weiblichen Patienten mit 51,3% um einiges höher ist als die der männlichen Patienten mit 34,4% (siehe Abb. 18 und Abb. 19).

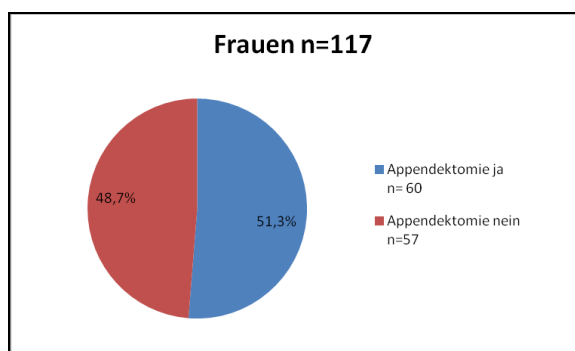


Abbildung 18: AE-Status Kontrollgruppe Frauen

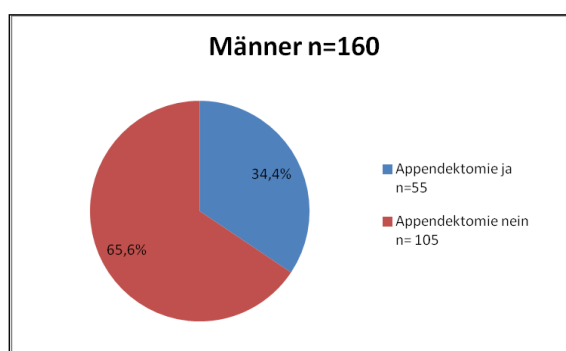


Abbildung 19: AE-Status Kontrollgruppe Männer

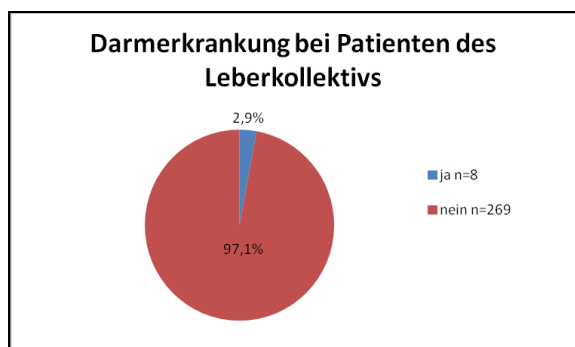


Abbildung 20: Darmerkrankungen Kontrollgruppe

Auch das Vorhandensein einer Darmerkrankung wurde bei der Kontrollgruppe erhoben, hier fanden sich 8 Patienten mit solcher als Komorbidität; ein Patient mit Zöliakie, ein Patient mit CU und zwei Patienten mit MC. Von den restlichen vier Patienten liegen keine genaueren Diagnosen vor.

Bei der Datensammlung wurden auch die hepatologischen Diagnosen der Patienten erhoben. Abb. 21 zeigt die prozentuellen Häufigkeiten dieser. Die häufigste hepatologische Diagnose stellt hierbei die HCV-Infektion dar, gefolgt von Leberzirrhose unterschiedlicher Genese, HBV-Infektion und der NAFLD.

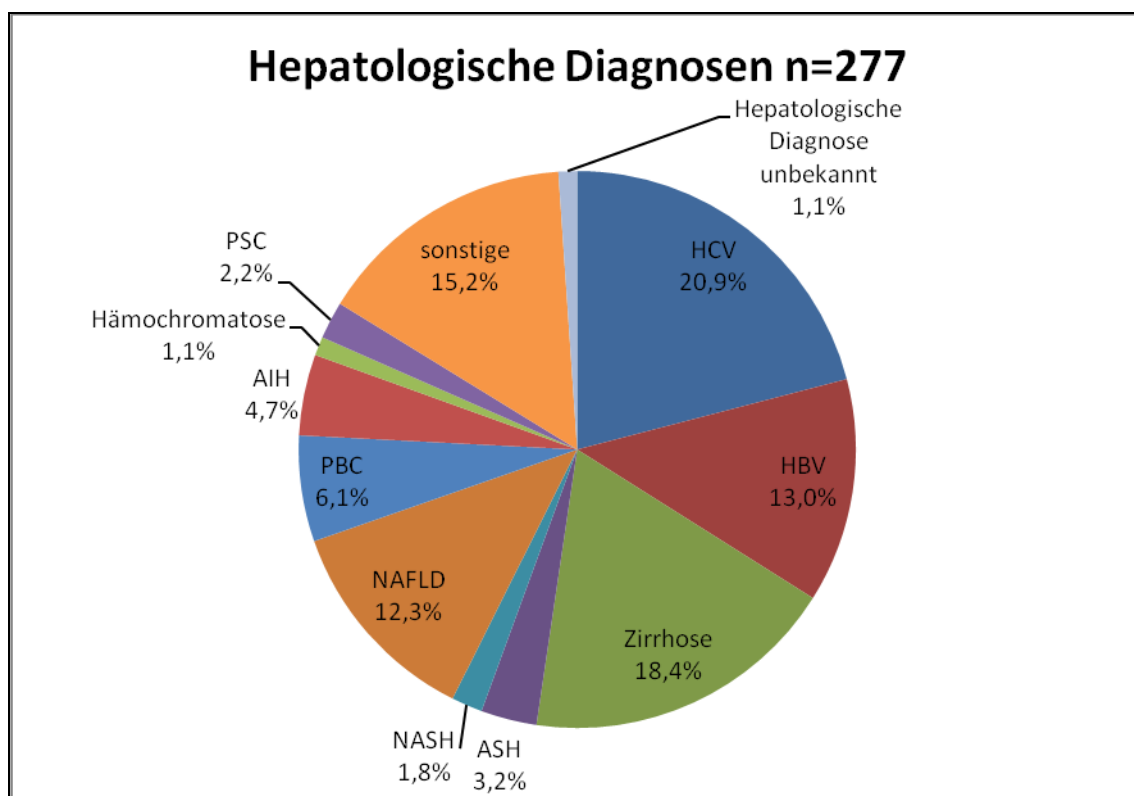


Abbildung 21: Hepatologische Diagnosen der Kontrollgruppe

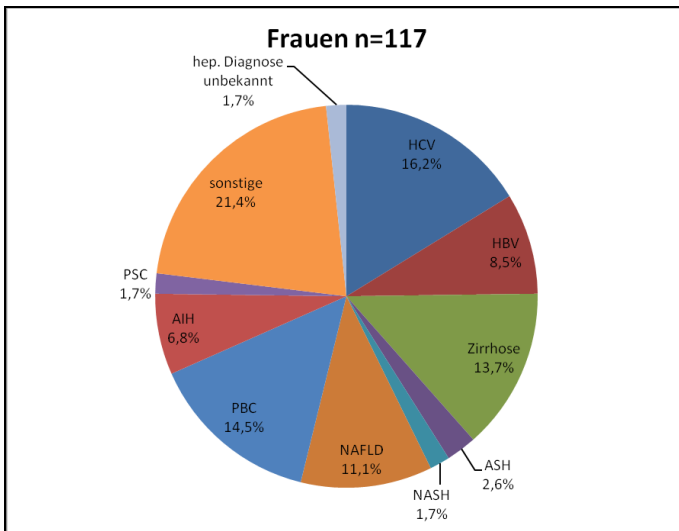


Abbildung 22: Diagnosen Kontrollgruppe Frauen

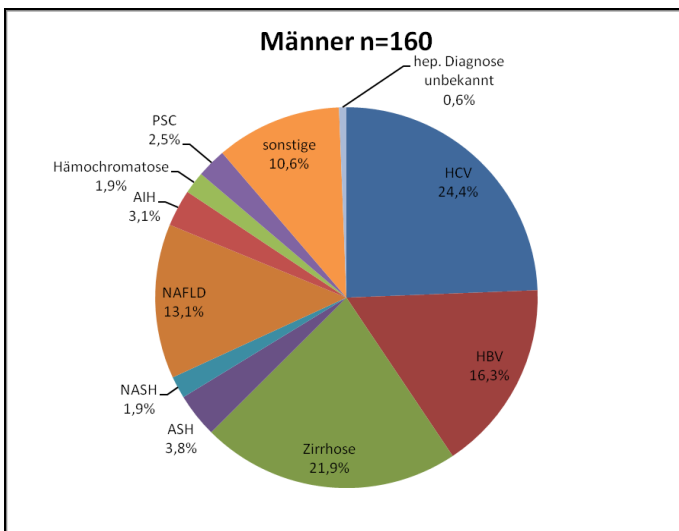


Abbildung 23: Diagnosen Kontrollgruppe Männer

Wie Abb. 22 und Abb. 23 veranschaulichen, fällt auf, dass bei Betrachtung der hepatologischen Diagnosen nach Geschlecht differenziert, Männer einen höheren Prozentsatz an HCV - und HBV - Infektionen sowie Zirrhose aufweisen als Frauen. Wohingegen Autoimmunhepatitiden mit 6,8% doppelt so häufig bei Frauen wie bei Männern (3,1%) auftreten. Die Primär biliäre Zirrhose (PBC, Synonym: Primär biliäre Cholangitis) findet sich nur bei Frauen und macht hier 14,5% aus, wohingegen Hämochromatose mit 1,9% nur bei männlichen Patienten erhoben werden konnte.

3.4.1 Appendektomie – Rate bei einzelnen hepatologischen Diagnosen

Die folgenden Tabellen und Abbildungen schlüsseln die AE-Rate nach den einzelnen hepatologischen Diagnosen auf. Zusätzlich stellen die Tabellen dar, ob als weitere Diagnose eine Leberzirrhose oder ein HCC bekannt sind.

Bezüglich der Angaben zu HCC und Leberzirrhose als weitere hepatologische Diagnosen besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit, da anzunehmen ist, dass nicht alle befragten Patienten eine weitere Lebererkrankung angegeben haben.

Tabelle 10: Hepatitis C Infektion

	HCV
Anzahl	58
Frauen	19 (32,8%)
Männer	39 (67,2%)
Alter: MW ± SD	54,8± 13,2
Alter: Maximum	77
Alter: Minimum	19
Appendektomie ja	23 (39,7%)
Appendektomie nein	35 (60,3%)
Alter bei AE (MW ± SD)	15,7± 6,6
Raucher	17 (29,3%)
Ehemalige Raucher	11 (19,0%)
Nichtraucher	30 (51,7%)
HCC	2 (3,4%)
Zirrhose	8 (13,8%)
Darmerkrankung	1 (1,7%)
keine Darmerkrankung	55 (94,8%)
nicht bekannt	2 (3,4%)
Zöliakie	0
Colitis ulcerosa	0
Morbus Crohn	0

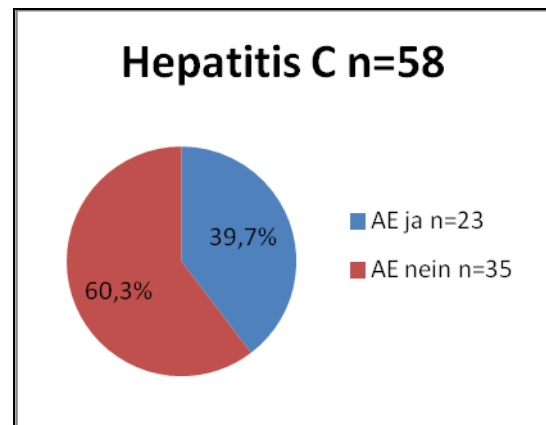


Abbildung 24:AE-Status HCV

Tabelle 11: Hepatitis B Infektion

	HBV
Anzahl	36
Frauen	10 (27,8%)
Männer	26 (72,2%)
Alter: MW \pm SD	46,2 \pm 14,5
Alter: Maximum	70
Alter: Minimum	24
Appendektomie ja	16 (44,4%)
Appendektomie nein	20 (55,6%)
Alter bei AE (MW \pm SD)	17 \pm 10,5
Raucher	7 (19,4%)
Ehemalige Raucher	6 (16,7%)
Nichtraucher	23 (63,9%)
HCC	0
Zirrhose	3 (8,3%)
Darmerkrankung	1 (2,8%)
keine Darmerkrankung	35 (97,2%)
Zöliakie	0
Colitis ulcerosa	0
Morbus Crohn	0

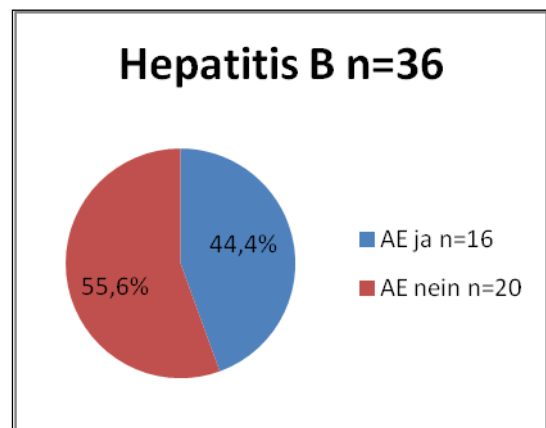


Abbildung 25: AE-Status HBV

Tabelle 12: Leberzirrhose unterschiedlicher Genese

	Leberzirrhose
Anzahl	51
Frauen	16 (31,4%)
Männer	35 (68,6%)
Alter: MW \pm SD	59,6 \pm 12,5
Alter: Maximum	86
Alter: Minimum	24
Appendektomie ja	21 (41,2%)
Appendektomie nein	30 (58,8%)
Alter bei AE (MW \pm SD)	14,6 \pm 13,0
Raucher	17 (33,3%)
Ehemalige Raucher	12 (23,5%)
Nichtraucher	22 (43,1%)
HCC	1 (2,0%)
Darmerkrankung	2 (3,9%)
keine Darmerkrankung	48 (94,1%)
nicht bekannt	1 (2,0%)
Zöliakie	1 (2,0%)
Colitis ulcerosa	0
Morbus Crohn	0

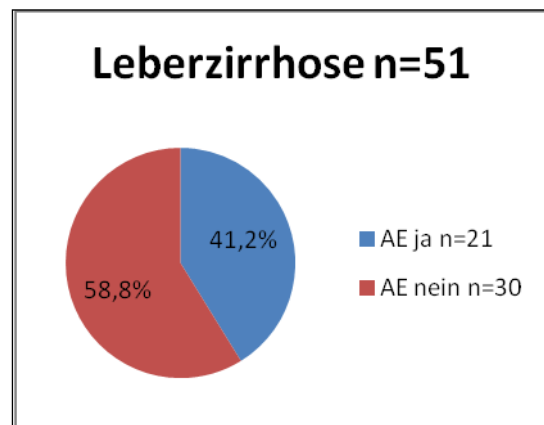


Abbildung 26: AE-Status Zirrhose

Tabelle 13: NAFLD

	NAFLD
Anzahl	34
Frauen	13 (38,2%)
Männer	21 (61,8%)
Alter: MW ± SD	51,5 ± 13,6
Alter: Maximum	81
Alter: Minimum	24
Appendektomie ja	12 (35,3%)
Appendektomie nein	22 (64,7%)
Alter bei AE (MW ± SD)	14,2 ± 8,0
Raucher	10 (29,4%)
Ehemalige Raucher	7 (20,6%)
Nichtraucher	17 (50%)
HCC	0
Zirrhose	0
Darmerkrankung	1 (2,9%)
keine Darmerkrankung	32 (94,1%)
nicht bekannt	1 (2,9%)
Zöliakie	0
Colitis ulcerosa	0
Morbus Crohn	1 (2,9%)

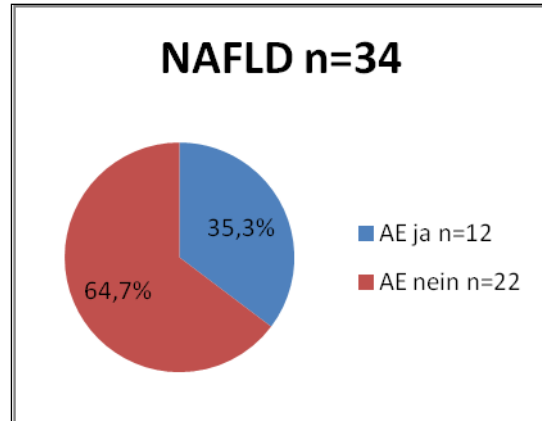


Abbildung 27: AE-Status NAFLD

Tabelle 14: PBC

	PBC
Anzahl	17
Frauen	17 (100%)
Männer	0
Alter: MW ± SD	60,5 ± 11,4
Alter: Maximum	81
Alter: Minimum	43
Appendektomie ja	6 (35,3%)
Appendektomie nein	11 (64,7%)
Alter bei AE (MW ± SD)	18,3 ± 10,7
Raucher	5 (29,4%)
Ehemalige Raucher	5 (29,4%)
Nichtraucher	7 (41,2%)
HCC	1 (5,9%)
Zirrhose	0
Darmerkrankung	0
keine Darmerkrankung	17 (100%)

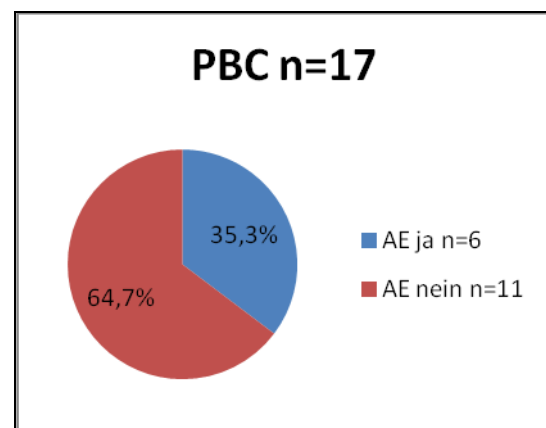


Abbildung 28: AE-Status PBC

Tabelle 15: AIH

	AIH
Anzahl	13
Frauen	8 (61,5%)
Männer	5 (38,5%)
Alter: MW \pm SD	53,5 \pm 16,7
Alter: Maximum	76
Alter: Minimum	27
Appendektomie ja	7 (53,8%)
Appendektomie nein	6 (46,2%)
Alter bei AE (MW \pm SD)	18,3 \pm 8,7
Raucher	1 (7,7%)
Ehemalige Raucher	4 (30,8%)
Nichtraucher	8 (61,5%)
HCC	0
Zirrhose	0
Darmerkrankung	0
keine Darmerkrankung	13 (100%)

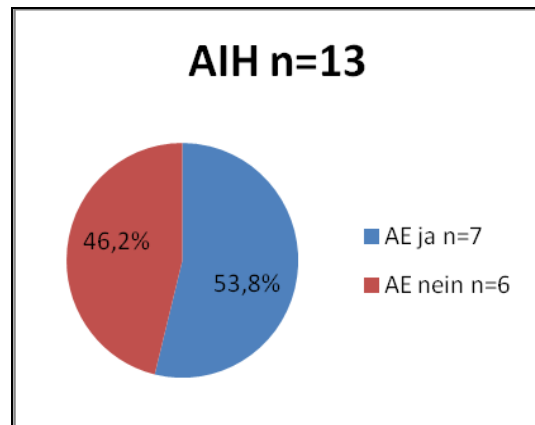


Abbildung 29: AE-Status AIH

Tabelle 16: andere Diagnosen

	weitere Diagn.
Anzahl	65
Frauen	32 (49,2%)
Männer	33 (50,8%)
Alter: MW \pm SD	53,4 \pm 16,3
Alter: Maximum	85
Alter: Minimum	20
Appendektomie ja	29 (44,6%)
Appendektomie nein	36 (55,4%)
Alter bei AE (MW \pm SD)	16,9 \pm 11,6
Raucher	12 (18,5%)
Ehemaliger Raucher	18 (27,7%)
Nichtraucher	35 (53,8%)
HCC	1 (1,5%)
Zirrhose	3 (4,6%)
Darmerkrankung	3 (4,6%)
keine Darmerkrankung	62 (95,4%)
nicht bekannt	0
Zöliakie	0
Colitis ulcerosa	1 (1,5%)
Morbus Crohn	1 (1,5%)

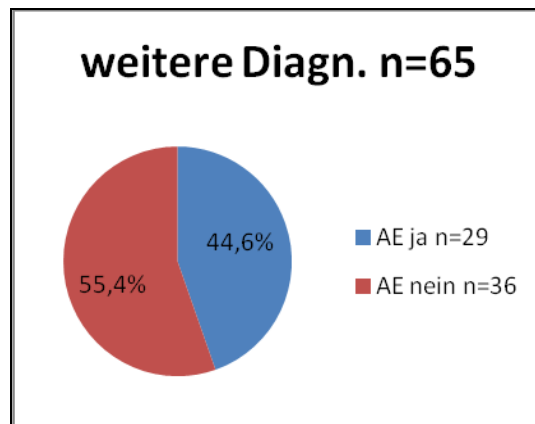


Abbildung 30: AE-Status andere Diagnosen

4 Diskussion

In dieser Arbeit konnte eine signifikant niedrigere AE-Rate bei den CU-Patienten der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz im Vergleich zu einem hepatologischen Patientenkollektiv erhoben werden. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer, internationaler Studien bei CU-Patienten. Die AE-Rate vor Erstdiagnose der CU von 237 Patienten liegt bei 9,3%. Im Vergleich dazu ergab sich aus der Datenerhebung von 277 Patienten des Kontrollkollektivs der Leberambulanz der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz eine AE-Rate von 41,5%. Somit ergibt sich eine AE-Rate des Kontrollkollektivs, welche beinahe dem 4,5 fache der AE-Rate des CU-Patientenkollektivs entspricht ($p < 0,001$).

Diverse Studien ergaben ähnliche Ergebnisse bezüglich der negativen Assoziation von AE und CU. Die französische Studie von Uzan et al. verglich 150 CU-Patienten mit einem 150 Personen zählenden, nach Alter und Geschlecht übereinstimmenden Kontrollkollektiv aus einem Zentrum für Präventivmedizin. Hier betrug die AE-Rate vor CU-Erstdiagnose beim CU-Kollektiv 8% im Vergleich zu einer AE-Rate von 30,6% im Kontrollkollektiv ($p = 0,001$) (90) und ist somit gut vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Datenauswertung. Auch die Schweizer Publikation von de Saussure et al., welche 198 CU-Patienten und ein nach Geschlecht und Alter übereinstimmendes Kontrollkollektiv im niedergelassenen internistischen Bereich verglich, ergab diesen signifikanten Unterschied in der AE-Rate der beiden Gruppen (12% versus 46%, $p < 0,0001$) (91). Die australische Arbeit von Radford-Smith et al. beschäftigte sich auch mit dem protektiven Wert einer AE auf CU und ergab bei einer CU-Gruppe von 306 Patienten eine AE-Rate von 6,8% im Vergleich zur übereinstimmenden Kontrollgruppe mit 23,1% ($p < 0,0001$) (92).

Dass diese negative Assoziation zwischen AE und CU nicht abhängig von geographischen Einflussfaktoren ist, zeigen einerseits, die oben beschriebenen Studien unterschiedlicher Nationalitäten, andererseits japanische Studien wie jene von Naganuma et al.. In dieser Case-Control-Studie wurden 325 CU-Patienten mit einem übereinstimmenden Kontrollkollektiv verglichen, die AE-Rate lag auch hier mit 6,5% bei dem CU-Patienten signifikant unter jener des Kontrollkollektivs mit 16,3% ($p < 0,001$) (93).

In weiteren Studien, wie der von Andersson et al. fand sich nur ein erniedrigtes Risiko einer CU-Entwicklung bei einer AE, die aufgrund einer Appendicitis oder mesenterialen Lymphadenitis durchgeführt wurde, nicht allerdings bei Patienten die aufgrund

unspezifischer Bauchschmerzen einer AE zugeführt wurden. Auch musste die AE vor dem 20. Lebensjahr durchgeführt worden sein, um sich protektiv auf die Entstehung einer CU auszuwirken (94). Diese Altersabhängigkeit fand auch eine Arbeit von Kurina et al., welche eine signifikante Risikoreduktion nur bei stattgehabten AE vor dem 20. Lebensjahr beschreibt (95).

Bei Betrachtung der medikamentösen Therapie als Surrogatmarker für den klinischen Verlauf von CU– Patienten mit AE vor Ausbruch der Erkrankung (n=22) und jener der CU – Patienten ohne AE in der Anamnese (n=205) konnte man im Kollektiv der CED-Ambulanz keinen signifikanten Unterschied in der Therapie mit 5-ASA Präparaten, Kortikosteroiden, Immunsuppressiva und Biologika feststellen.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu diversen Studien, welche den Verlauf von CU bei Patienten mit stattgehabter AE vor CU – Erstdiagnose dem von Patienten ohne AE gegenüberstellten. So stellte Florin et al. fest, dass Patienten mit AE vor CU - Erstdiagnose einen milderen Verlauf der Erkrankung hatten, gemessen am niedrigeren Bedarf von Immunsuppressiva mit 5,6% im Gegensatz zu 27% bei Patienten ohne AE in der Anamnese (p=0,05). Auch gab es in der Gruppe der appendektomierten CU – Patienten signifikant seltener krankheitsbedingten Kolektomien (p<0,04) als bei den CU– Patienten ohne AE in der Anamnese, wohingegen sich ein Trend abzeichnete, dass Patienten mit AE eine größere Ausdehnung der CU haben (p=0,13) (79). Auch Radford-Smith et al. zeigte einen niedrigeren Bedarf an Immunsuppressiva bei Patienten mit AE vor CU – Erstdiagnose mit 1 von 21 (4,8%) im Gegensatz zu 71 von 286 Patienten (25%), welche keine AE hatten (p=0,04). Auch die Rate der, durch die Schwere der CU benötigten, Proktokolektomien im Kollektiv der appendektomierten CU – Patienten liegt signifikant unter der der Patienten ohne AE (p=0,02).

Eine weitere interessante Beobachtung dieser Studie war, dass das Durchschnittsalter der CU – Erstdiagnose bei Patienten mit AE im Mittel bei 38 Jahren lag, wohingegen Patienten ohne AE durchschnittlich mit 31 Jahren erstdiagnostiziert wurden. Dieser verspätete CU - Beginn ließ sich allerdings nur als Trend beobachten (p=0,08) (92). Auch im Kollektiv der CED-Ambulanz konnte ein Unterschied bzgl. des Alters bei Erstdiagnose festgestellt werden, im Mittel lag das Erkrankungsalter bei Patienten mit AE vor CU – Beginn bei 36,5 Jahren, wohingegen Patienten ohne vorangegangene AE durchschnittlich mit 31,9 Jahren an CU erkrankten.

Im Gegensatz zu den beiden zuvor angeführten Studien konnte Selby et al. keinerlei signifikanten Einfluss einer stattgehabten AE auf den Verlauf von CU nachweisen, weder

bezüglich der Krankheitsausdehnung, noch auf den Bedarf von Immunsuppressiva und Kolektomien, wohingegen auch hier Patienten mit AE in der Vorgeschichte mit durchschnittlich 42,5 Jahre einen signifikant späteren Krankheitsbeginn der CU hatten verglichen mit Patienten ohne AE mit durchschnittlich 32,1 Jahren ($p < 0,01$) (96).

Somit sind die Ergebnisse bezüglich der Auswirkung einer AE vor Erstdiagnose einer CU auf deren Verlauf durchaus kontroversiell zu bewerten und zeigen den Bedarf weiterer Studien zu diesem Thema auf.

Das mittlere Alter der CU-Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag bei 44,5 Jahren $\pm 14,8$ und liegt somit um 8,4 Jahre unter dem mittleren Alter des Kontrollkollektivs zum Zeitpunkt der Erhebung (52,9 Jahre $\pm 14,8$). Dieser Unterschied im mittleren Alter der beiden Gruppen, kann sich durchaus zugunsten einer höheren AE-Rate im Kontrollkollektiv auswirken. Allerdings ist ein so deutlicher Unterschied von 9,3% in der CU-Gruppe versus 41,5% in der Kontrollgruppe nicht durch den Altersunterschied erklärbar.

Das mittlere Alter bei AE der 22 CU-Patienten mit AE vor Erstdiagnose der Colitis ulcerosa lag bei 19,8 Jahren $\pm 9,1$ und somit höher als das mittlere AE - Alter des Kontrollkollektivs (16,1 $\pm 10,0$). Auch dieser Umstand zeigt, dass der Großteil der AEs sowohl im CU- als auch im Kontrollkollektiv im Jugend- bzw. jungen Erwachsenenalter durchgeführt wurden und somit der Altersunterschied der Kontrollgruppen nicht entscheidend für die AE-Raten der beiden Gruppen sein kann.

Bei Betrachtung der AE-Raten getrennt nach Geschlecht, fällt sowohl in der CU-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe eine deutlich höhere AE-Rate bei Patienten weiblichen Geschlechts auf. Im CU-Kollektiv hatten 12,9% (12/93) der Frauen eine AE vor Erstdiagnose der CU, im Gegensatz zu einer AE-Rate vor Erstdiagnose der CU von nur 6,9% (10/144) bei den Männern.

Auch im hepatologischen Vergleichskollektiv findet sich mit 51,3% (60/117) AE - Rate bei Frauen verglichen mit 34,4% (55/160) bei den Männern ein enormer Unterschied in der Häufigkeit des Eingriffs.

Mitverantwortlich für diesen Unterschied in der prozentuellen Häufigkeit der AEs in männlichen und weiblichen Patienten könnte eine, in diversen Studien beschriebene, durchaus beachtliche, negative AE-Rate, also Entfernung einer histologisch nicht entzündlich veränderten Appendix, bei Frauen sein (97-100).

So zeigt eine Studie von Flum et al. eine negative AE-Rate bei Frauen im gebärfähigen Alter von 23,2% im Gegensatz zu einer negativen AE-Rate von 9,3% bei Männern (97). Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Hale et al. mit einer negativen AE-Raten von 9,4% bei Männer und 20% bei Frauen (98) und Singhal et al. mit einer histologisch gesicherten Appendicitis bei AE bei 81,2% der Männer und nur 51,8% der Frauen. Wobei in dieser Studie bei einem Großteil der Frauen, denen eine makroskopisch unauffällige Appendix entfernt wurde, eine andere, der Klinik zugrundeliegende Pathologie im histologischen Appendixpräparat gefunden werden konnte, dazu zählten luminale Entzündungen, fibro-obliterative Veränderungen und Serositiden (99). Eine Studie von Borgstein et al., welche diagnostische Laparoskopien bei Frauen unter 50 Jahren mit klinischen Symptomen einer akuten Appendicitis durchführten, zeigte auf, dass nur 55% der klinisch symptomatischen Patientinnen eine entzündlich veränderte Appendix hatten und somit eine Operation benötigten. Hingegen ergaben die Laparoskopien bei 23% der Frauen ein gynäkologisches Problem, welches für die Symptome verantwortlich gemacht werden konnte. Die Autoren der Studien schlagen sogar vor, bei Frauen im gebärfähigen Alter bei Appendicitis - Symptomatik routinemäßig eine diagnostische Laparoskopie vor Operation durchzuführen, da die Rate an negativen AEs im fertilen weiblichen Kontrollkollektiv mit 38% um ein Vielfaches höher lag als die bei postmenopausalen Frauen mit 4% und Männer mit 8% (100).

Im Gegensatz zur hohen AE-Rate bei Frauen in den beiden Gruppen ist die Geschlechterverteilung bei den CU – Patienten mit 144 Männern (60,8%) und 93 Frauen (39,2%) deutlich auf Seiten des männlichen Geschlechts. Eine Europa-weit durchgeführte Studie zur Inzidenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen umfasste 1379 Patienten mit CU, auch hier überwogen Männer mit 55,26% zu 44,74% Frauen. In der Inzidenz der CU scheint das Alter einen bedeutende Rolle zu spielen, so liegt diese bei Frauen und Männer im Alter von 25 bis 34 Jahren gleich hoch, bleibt ab 35 Jahren bei Männern auf gleichem Niveau, wohingegen die Inzidenz bei Frauen mit zunehmendem Alter abnimmt (7). Dies könnte durchaus auch im Grazer Kollektiv für den prozentuellen Unterschied in der Geschlechterverteilung der CU verantwortlich sein. Wohingegen andere Literatur keinen Unterschied in der prozentuellen Verteilung beschreibt (2,3).

Die AE – Rate von 41,5% bei dem hepatologischen Vergleichskollektiv liegt im Vergleich zu anderen internationalen Kontrollkollektiven sehr hoch (89). Es besteht daher die Möglichkeit, dass diese Rate nicht repräsentativ für die österreichische Allgemeinbevölkerung ist und somit weiterführend AE-Status Erhebungen in anderen

Vergleichsgruppen durchgeführt werden müssten, um diesen möglichen Bias zu beheben. So zeigte auch eine griechische Studie von Rigopoulou et al., welche die AE – Raten von 68 PBC – Patienten den Raten von 65 HCV – Patienten und 67 HBV – Patienten gegenüberstellte, dass diese hepatologischen Subgruppen durchaus hohe AE – Raten aufweisen, so hatten 27,9% (19/68) der PBC – Patienten, 32,8% (22/67) der HBV – Patienten und 49,2% (32/65) der HCV – Patienten eine positive AE - Anamnese (101). Somit liegen die AE – Raten der PBC – Patienten der Grazer CU – Patienten mit 35,3% (6/17) etwas höher, die der HBV – Patienten mit 44,4% (16/36) vergleichbar hoch und die der HCV – Patienten mit 39,7% (23/58) unter den AE - Raten der obigen Studie. In einer Metaanalyse von Koutroubakis et al. bezüglich AE und dem Risiko der Entstehung von CU lag die durchschnittliche AE - Rate der Kontrollkollektive bei 14,4%, wohingegen die durchschnittliche AE - Rate der CU – Patienten der 13 untersuchten Studien bei 4,1% lag (89). Dies zeigt, dass nicht nur das hepatologische Vergleichskollektiv deutlich über der AE - Rate der Metaanalyse liegt, sondern auch die AE - Rate im CU – Kollektiv der CED – Ambulanz im Vergleich doppelt so hoch ist. Möglicherweise ist daher generell die AE – Rate in Österreich im internationalen Vergleich deutlich höher.

Beim Vergleich der CU – Patienten mit den Patienten der hepatologischen Kontrollgruppe bezüglich des Raucherstatus konnte ein signifikanter Unterschied in der Verteilung auf aktive Raucher, Ex-Raucher und Nichtraucher festgestellt werden ($p < 0,001$). Nur in der Subgruppe der Nichtraucher liegen das CU – Kollektiv mit 54,3% und das Kontrollkollektiv mit 51,6% bei ähnlichen Werten. Bei den CU – Patienten macht der Anteil der aktiven Raucher mit 10,3% einen deutlich geringeren Prozentsatz als bei den hepatologischen Patienten mit 25,3% aus. Vice versa finden sich im CU – Kollektiv mit 35,5% ein deutlich größerer Anteil an Ex-Rauchern als im Kontrollkollektiv mit 23,1%. Dieses Ergebnis stützt wiederum die Hypothese, dass aktives Rauchen einen protektiven Effekt auf die Entstehung einer CU hat (27,86) und umgekehrt, Ex-Raucher ein erhöhtes Risiko für CU – Entstehung haben (92,102,103). Zu diesem Ergebnis kam auch eine 2012 publizierte prospektive Studie an Frauen von Higuchi et al.; das Risiko für Ex-Raucherinnen an CU zu erkranken war über 2 bis 5 Jahre nach Ende des Nikotinkonsums signifikant erhöht und selbst nach 20 Jahren ließ sich noch eine signifikante Risikoerhöhung für CU feststellen (104). Wohingegen Nichtraucher nach Abraham et al. kein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer CU haben. Grund für die protektive Wirkung des Rauchens könnte hierbei eine durch Nikotin induzierte Immunsuppression sein, die bei

Beendigung des Rauchens aufgehoben wird und somit bei prädisponierten Personen zur Entwicklung einer zuvor „verschleierten“ CU führt (103).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die AE – Rate im Grazer Kollektiv der CED – Ambulanz, wie erwartet, weit niedriger ist, als im hepatologischen Vergleichskollektiv. Überraschend war die im Vergleich zu AE – Raten internationaler Studien deutlich höheren AE – Raten unserer beiden Kollektive. Dieser Umstand lässt darauf schließen, dass die AE Häufigkeit in Österreich über dem internationalen Durchschnitt liegt. Somit sollten zur Überprüfung der CU-spezifischen niedrigen AE – Raten weitere Studien mit anderen Kontrollkollektiven folgen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Johnson LR editor. Encyclopedia of Gastroenterology, Volume 1, A - E. : Elsevier - Academic Press; 2004.
- (2) Herold G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2010.
- (3) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H editors. Pathologie. 4.th ed. München: Elsevier - Urban & Fischer; 2008.
- (4) Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 1987 Dec 24;317(26):1625-1629.
- (5) Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006 Jun;55(6):749-753.
- (6) Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. N Engl J Med 1990 Nov 1;323(18):1228-1233.
- (7) Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut 1996 Nov;39(5):690-697.
- (8) Frangos CC, Frangos CC. Inflammatory bowel disease: reviewing an old study under a new perspective. Gut 2007 Nov;56(11):1638-1639.
- (9) Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2010 May;6(5):339-346.
- (10) Gomollon F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2009 Oct 7;15(37):4659-4665.
- (11) Vestergaard P. Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Minerva Med 2004 Dec;95(6):469-480.
- (12) von Tirpitz C, Steder-Neukamm U, Glas K, Sander S, Ring C, Klaus J, et al. Osteoporosis in inflammatory bowel disease - results of a survey among members of the German Crohn's and Ulcerative Colitis Association. Z Gastroenterol 2003 Dec;41(12):1145-1150.
- (13) Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? Gut 2004 Apr;53(4):542-548.

- (14) Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010 Sep;139(3):779-87, 787.e1.
- (15) Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, et al. Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011. *Z Gastroenterol* 2011 Sep;49(9):1276-1341.
- (16) Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005 Jun;100(6):1345-1353.
- (17) Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005 Jul;54(7):960-965.
- (18) Piodi LP, Ulivieri FM, Cermesoni L, Cesana BM. Long-term intermittent treatment with low-dose 5-aminosalicylic enemas is efficacious for remission maintenance in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2004 Feb;39(2):154-157.
- (19) Manz M, Vavricka SR, Wanner R, Lakatos PL, Rogler G, Frei P, et al. Therapy of steroid-resistant inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012;86 Suppl 1:11-15.
- (20) Faubion WA, Jr, Loftus EV, Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001 Aug;121(2):255-260.
- (21) Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010 Mar;105(3):501-23; quiz 524.
- (22) Khan N, Abbas AM, Moehlen M, Balart L. Methotrexate in Ulcerative Colitis: A Nationwide Retrospective Cohort from the Veterans Affairs Health Care System. *Inflamm Bowel Dis* 2013 Mar 29.
- (23) Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3.
- (24) Gardenbroek TJ, Eshuis EJ, Ponsioen CI, Ubbink DT, D'Haens GR, Bemelman WA. The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review. *Colorectal Dis* 2012 May;14(5):545-553.
- (25) Fiocchi C. Towards a 'cure' for IBD. *Dig Dis* 2012;30(4):428-433.
- (26) Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991 Jan 10;324(2):84-88.

- (27) Gearry RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 Feb;25(2):325-333.
- (28) Lepage P, Hasler R, Spehlmann ME, Rehman A, Zvirbliene A, Begun A, et al. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011 Jul;141(1):227-236.
- (29) Zhang H, Massey D, Tremelling M, Parkes M. Genetics of inflammatory bowel disease: clues to pathogenesis. *Br Med Bull* 2008;87:17-30.
- (30) Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011 Dec;60(12):1739-1753.
- (31) Sonnenburg JL, Angenent LT, Gordon JI. Getting a grip on things: how do communities of bacterial symbionts become established in our intestine? *Nat Immunol* 2004 Jun;5(6):569-573.
- (32) Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011 May;140(6):1720-1728.
- (33) Bollinger R, Barbas A, Bush E, Lin S, Parker W. Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix. *Journal of Theoretical Biology* 2007(249):826-831.
- (34) Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe? *World J Gastroenterol* 2011 Feb 7;17(5):557-566.
- (35) Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol* 2010;107:243-274.
- (36) Leser TD, Molbak L. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environ Microbiol* 2009 Sep;11(9):2194-2206.
- (37) Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients* 2011 Jan;3(1):118-134.
- (38) Bollinger RR, Everett ML, Palestrant D, Love SD, Lin SS, Parker W. Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut. *Immunology* 2003 Aug;109(4):580-587.
- (39) Sudo N. Role of microbiome in regulating the HPA axis and its relevancy to allergy. *Chem Immunol Allergy* 2012;98:163-175.
- (40) Bollinger RR, Everett ML, Wahl SD, Lee YH, Orndorff PE, Parker W. Secretory IgA and mucin-mediated biofilm formation by environmental strains of *Escherichia coli*: role of type 1 pili. *Mol Immunol* 2006 Feb;43(4):378-387.

- (41) Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Folsch UR, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004 May;53(5):685-693.
- (42) Guarner F. The intestinal flora in inflammatory bowel disease: normal or abnormal? *Curr Opin Gastroenterol* 2005 Jul;21(4):414-418.
- (43) Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis - an overview. *J Physiol Pharmacol* 2009 Dec;60 Suppl 6:61-71.
- (44) Pullan RD, Thomas GA, Rhodes M, Newcombe RG, Williams GT, Allen A, et al. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut* 1994 Mar;35(3):353-359.
- (45) Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Perez-Fernandez MT, Fernandez-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernandez-Rodriguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010 Dec;45(12):1464-1471.
- (46) Colombel JF, Watson AJ, Neurath MF. The 10 remaining mysteries of inflammatory bowel disease. *Gut* 2008 Apr;57(4):429-433.
- (47) Rook GA, Adams V, Hunt J, Palmer R, Martinelli R, Brunet LR. Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin Immunopathol* 2004 Feb;25(3-4):237-255.
- (48) Castiglione F, Diaferia M, Morace F, Labianca O, Meucci C, Cuomo A, et al. Risk factors for inflammatory bowel diseases according to the "hygiene hypothesis": a case-control, multi-centre, prospective study in Southern Italy. *J Crohns Colitis* 2012 Apr;6(3):324-329.
- (49) Bernstein CN. New insights into IBD epidemiology: Are there any lessons for treatment? *Dig Dis* 2010;28(3):406-410.
- (50) Lunney PC, Leong RW. Review article: Ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 Dec;36(11-12):997-1008.
- (51) Pullan RD. Colonic mucus, smoking and ulcerative colitis. *Ann R Coll Surg Engl* 1996 Mar;78(2):85-91.
- (52) Richardson CE, Morgan JM, Jasani B, Green JT, Rhodes J, Williams GT, et al. Effect of smoking and transdermal nicotine on colonic nicotinic acetylcholine receptors in ulcerative colitis. *QJM* 2003 Jan;96(1):57-65.
- (53) Razani-Boroujerdi S, Boyd RT, Davila-Garcia MI, Nandi JS, Mishra NC, Singh SP, et al. T cells express alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunits that require a functional TCR and leukocyte-specific protein tyrosine kinase for nicotine-induced Ca²⁺ response. *J Immunol* 2007 Sep 1;179(5):2889-2898.
- (54) Schwartz RH. T cell anergy. *Annu Rev Immunol* 2003;21:305-334.

- (55) McGrath J, McDonald JW, Macdonald JK. Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18;(4)(4):CD004722.
- (56) Schroeder SA. New evidence that cigarette smoking remains the most important health hazard. *N Engl J Med* 2013 Jan 24;368(4):389-390.
- (57) Hanson L, Silfverdal SA, Stromback L, Erling V, Zaman S, Olcen P, et al. The immunological role of breast feeding. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12 Suppl 14:15-19.
- (58) Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl* 2003 Sep;91(441):48-55.
- (59) Vogel HJ. Lactoferrin, a bird's eye view. *Biochem Cell Biol* 2012 Jun;90(3):233-244.
- (60) Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005 Feb;11(2):154-163.
- (61) Sanchez-Munoz F, Fonseca-Camarillo G, Villeda-Ramirez MA, Miranda-Perez E, Mendivil EJ, Barreto-Zuniga R, et al. Transcript levels of Toll-Like Receptors 5, 8 and 9 correlate with inflammatory activity in Ulcerative Colitis. *BMC Gastroenterol* 2011 Dec 20;11:138-230X-11-138.
- (62) Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011 Apr;106(4):563-573.
- (63) Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010 Oct;105(10):2195-2201.
- (64) Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second- generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol* 1999 Oct;94(10):2918-2922.
- (65) Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev* 2012 Aug;70 Suppl 1:S10-3.
- (66) Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011 Oct 7;334(6052):105-108.
- (67) Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2008 Sep;57(9):1185-1191.
- (68) Pschyrembel Premium Online. : de Guyter; 2004.
- (69) Moser G. Brain-Gut-Achse: Stress und seine Wirkung auf den Verdauungstrakt. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2009;7(3):12-15.

- (70) Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007 May;1(1):56-66.
- (71) Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011 Dec;106(12):2133-2142.
- (72) Graefe KH, Lutz W, Bönisch H editors. *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
- (73) Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Sep;5(9):1040-1045.
- (74) Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993 Jun;104(6):1832-1847.
- (75) Bazar KA, Lee PY, Joon Yun A. An "eye" in the gut: the appendix as a sentinel sensory organ of the immune intelligence network. *Med Hypotheses* 2004;63(4):752-758.
- (76) Radford-Smith GL. What is the importance of appendectomy in the natural history of IBD? *Inflamm Bowel Dis* 2008 Oct;14 Suppl 2:S72-4.
- (77) Watson Ng WS, Hampartzoumian T, Lloyd AR, Grimm MC. A murine model of appendicitis and the impact of inflammation on appendiceal lymphocyte constituents. *Clin Exp Immunol* 2007 Oct;150(1):169-178.
- (78) Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002 Jul;8(4):277-286.
- (79) Florin TH, Pandeya N, Radford-Smith GL. Epidemiology of appendectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases. *Gut* 2004 Jul;53(7):973-979.
- (80) Cheluvappa R, Luo AS, Palmer C, Grimm MC. Protective pathways against colitis mediated by appendicitis and appendectomy. *Clin Exp Immunol* 2011 Sep;165(3):393-400.
- (81) Juric I, Primorac D, Zagar Z, Biocic M, Pavic S, Furlan D, et al. Frequency of portal and systemic bacteremia in acute appendicitis. *Pediatr Int* 2001 Apr;43(2):152-156.
- (82) Saxen H, Tarkka E, Hannikainen P, Nikku R, Rautio M, Siitonen A. *Escherichia coli* and appendicitis: phenotypic characteristics of *E. coli* isolates from inflamed and noninflamed appendices. *Clin Infect Dis* 1996 Nov;23(5):1038-1042.
- (83) Bolin TD, Wong S, Crouch R, Engelman JL, Riordan SM. Appendectomy as a therapy for ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2009 Oct;104(10):2476-2482.

- (84) Okawa K, Aoki T, Sano K, Harihara S, Kitano A, Kuroki T. Ulcerative colitis with skip lesions at the mouth of the appendix: a clinical study. *Am J Gastroenterol* 1998 Dec;93(12):2405-2410.
- (85) Beaugerie L, Sokol H. Appendicitis, not appendectomy, is protective against ulcerative colitis, both in the general population and first-degree relatives of patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2010 Feb;16(2):356-357.
- (86) Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, van de Kruijs MA, Muris JW, Bergers JM, et al. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997 Aug;113(2):377-382.
- (87) Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, Nakase H, Uose S, Matsushita M, et al. A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology* 2000 Aug;119(2):502-506.
- (88) Kim SW, Lee ST, Lee SO, Choi SC. Clinical improvement of severe ulcerative colitis after incidental appendectomy: a case report. *Korean J Gastroenterol* 2006 Jun;47(6):463-466.
- (89) Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000 Jan;95(1):171-176.
- (90) Uzan A, Jolly D, Berger E, Diebold MD, Geoffroy P, Renard P, et al. Protective effect of appendectomy on the development of ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterol Clin Biol* 2001 Mar;25(3):239-242.
- (91) de Saussure P, Clerson P, Prost PL, Truong Tan N, Bouhnik Y, Gil-Rch. Appendectomy, smoking habits and the risk of developing ulcerative colitis: a case control study in private practice setting. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 May;31(5):493-497.
- (92) Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002 Dec;51(6):808-813.
- (93) Naganuma M, Iizuka B, Torii A, Ogihara T, Kawamura Y, Ichinose M, et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001 Apr;96(4):1123-1126.
- (94) Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001 Mar 15;344(11):808-814.
- (95) Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Seagroatt V. Appendectomy, tonsillectomy, and inflammatory bowel disease: a case-control record linkage study. *J Epidemiol Community Health* 2002 Jul;56(7):551-554.

- (96) Selby WS, Griffin S, Abraham N, Solomon MJ. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am J Gastroenterol* 2002 Nov;97(11):2834-2838.
- (97) Flum DR, Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. *Arch Surg* 2002 Jul;137(7):799-804; discussion 804.
- (98) Hale DA, Molloy M, Pearl RH, Schutt DC, Jaques DP. Appendectomy: a contemporary appraisal. *Ann Surg* 1997 Mar;225(3):252-261.
- (99) Singhal V, Jadhav V. Acute appendicitis: are we over diagnosing it? *Ann R Coll Surg Engl* 2007 Nov;89(8):766-769.
- (100) Borgstein PJ, Gordijn RV, Eijsbouts QA, Cuesta MA. Acute appendicitis--a clear-cut case in men, a guessing game in young women. A prospective study on the role of laparoscopy. *Surg Endosc* 1997 Sep;11(9):923-927.
- (101) Rigopoulou EI, Georgiadou SP, Barbanis S, Dalekos GN. Lack of association between appendectomy and primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2006 May;41(5):573-576.
- (102) Bastida G, Beltran B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol* 2011 Jun 14;17(22):2740-2747.
- (103) Abraham N, Selby W, Lazarus R, Solomon M. Is smoking an indirect risk factor for the development of ulcerative colitis? An age- and sex-matched case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2003 Feb;18(2):139-146.
- (104) Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012 Sep;107(9):1399-1406.

Anhang

Fragebogen CU – Patientenkollektiv

Datum:

Raucher: **ja:**

nein:

Ex-Raucher:

Blinddarmoperation: **ja**

nein

Alter bei Blinddarmoperation:

Fragebogen Kontrollkollektiv

Datum:

Hepatologische Diagnose: HCV:
HBV:
Zirrhose:
ASH:
NASH:
NAFLD:
PBC
AIH
Hämochromatose
Sonstige:

Alter:

Geschlecht: w m

Raucher: ja:

nein:

Ex-Raucher:

Blinddarmoperation: ja
nein

Alter bei Blinddarmoperation:

Darmerkrankung: ja nein

Zöliakie

Colitis ulcerosa

Morbus Crohn