

Diplomarbeit

**Zink- und Selen-Spiegel bei
Kindern und Jugendlichen mit
Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen**

eingereicht von

Stefanie Theresa Waldner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde,

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Jörg Jahnel, MBA

Ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Almuthe Hauer

Dr.med.univ. Joachim Zobel

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 12.04.2020

Stefanie Waldner eh

Danksagungen

Während meines Medizinstudiums und des Schreibens meiner Abschlussarbeit wurde ich von vielen Personen begleitet und unterstützt. Hiermit möchte ich mich dafür bei diesen bedanken.

Für die Übernahme der Erstbetreuung möchte ich mich herzlich bei Herrn **Priv.-Doz. Dr.med.univ. Jörg Jahnel** bedanken, der mich während meiner ganzen Diplomarbeit begleitet und mir hilfreiche Tipps für die Durchführung einer wissenschaftlichen Arbeit gegeben hat.

Vielen Dank an Frau **ao.Univ.-Prof.in Dr.in med.univ. Almuthe Hauer**, die mich bei der Themenfindung, den ersten Schritten und der finalen Korrektur dieser Diplomarbeit tatkräftig unterstützt hat.

Auch bei Herrn **Dr.med.univ. Joachim Zobel** möchte ich mich herzlich für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung, der Darstellung der Daten und in der finalen Phase der Diplomarbeit bedanken.

Anschließend noch ein herzliches Dankeschön an Herrn **Dr. Thomas Petek** vom Laborinstitut LORENZ&PETEK in Graz, der mir so schnell und mehrmals die Zink- und Selen-Labordaten der Studien-PatientInnen zur Verfügung gestellt hat und auch für Rückfragen immer zur Verfügung stand.

Abschließend möchte ich mich noch bei meiner **Familie**, vor allem bei meinen Eltern und meinen Großmüttern, bedanken, die mich sowohl finanziell als auch menschlich immer unterstützt und mir dadurch dieses Medizinstudium überhaupt ermöglicht haben. Auch meinem **Bruder** bin ich sehr dankbar, der mich mit seinem Ehrgeiz und Tatendrang angesteckt und motiviert hat. Dankbar bin ich auch besonders Eddy@Souk, der mir mit seinem guten Thaifood die nötige Energie für das Hochladen der Arbeit gegeben hat. Zum Schluss auch noch ein großes Dankeschön an meine **Freunde**, die mir während dieser Diplomarbeit und dem ganzen Studium mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind und mit mir abseits der Uni eine besonders schöne Freizeit verbracht haben.

Zusammenfassung

Allgemein:

Durch teils unspezifische klinische Präsentation im Kindes- und Jugendalter sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) nach wie vor schwer zu diagnostizieren, was nur durch den Einsatz von Endoskopie und Biopsie möglich ist. Da Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU) zu Mangelzuständen und Wachstumsstörungen führen können, ist eine rasche Diagnosesicherung unumgänglich. Inwiefern Zink- und Selenspiegel mit der Krankheitsaktivität korrelieren und als Malabsorptionsmarker einsetzbar wären, um durch regelmäßige Erfassung die Frequenz der invasiven Diagnostik zu verringern, ist Gegenstand dieser retrospektiven Datenanalyse. Da Spurenelemente insbesondere in jenen Darmabschnitten resorbiert werden, welche bei CED, vor allem bei MC, von der Krankheit befallen sind, sollten die Werte geringer sein, je aktiver die Krankheit gerade ist.

Material/Methoden:

Insgesamt umfasste unsere retrospektive Datenanalyse 33 pädiatrische CED-PatientInnen (21 MC, 10 CU, 2 CED-unklassifiziert) die im Zeitraum von 2002 bis 2017 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz vorstellig waren. Einschlusskriterien waren dabei eine sicher diagnostizierte CED und bekannte Zink- und Selen-Werte bei Erstdiagnose oder im Krankheitsverlauf. Es wurden dabei nicht nur Zink- und Selen-Werte, sondern auch andere Laborparameter erhoben und mittels SPSS, R 3.6.2, GraphPad Prism und Microsoft Excel 2018 analysiert.

Ergebnisse:

Die Mittelwerte aller CED-PatientInnen lagen sowohl für Zink, als auch Selen jeweils signifikant unter den Mittelwerten des altersentsprechenden Referenzbereichs. Dabei befanden sich die Mittelwerte der analysierten Spurenelemente bei MC (Zink: $77,0 \pm 16,8$ µg/dl; Selen: $7,42 \pm 1,90$ µg/dl) unter denen von CU (Zink: $91,9 \pm 18,4$ µg/dl; Selen: $8,24 \pm 2,56$ µg/dl). Hierbei zeigte sich für Zink ein signifikanter Unterschied (p -Wert: 0,023; Cohen- d : 0,8), nicht aber für Selen (p -Wert: 0,19).

Des Weiteren konnten wir einen signifikanten Unterschied zwischen den PatientInnen mit einer CED-Therapie (Zink: $86,1 \pm 17,8 \mu\text{g/dl}$; Selen: $8,08 \pm 2,23 \mu\text{g/dl}$) und den PatientInnen ohne einer CED-Therapie (Zink: $68,4 \pm 13,4 \mu\text{g/dl}$; Selen: $6,2 \pm 0,83 \mu\text{g/dl}$) feststellen. Hierbei zeigten sich signifikant höhere Zink- und Selenwerte unter Einfluss einer Therapie (Zink: p -Wert: 0,003; Selen: p -Wert 0,001). Der Effekt einer Therapieanwendung ist überdies sehr stark, wie die d -Werte nach Cohen zeigen (Zink: Cohen- d : 1,12; Selen: Cohen- d : 1,11).

Die Untersuchung von möglichen Korrelationen zwischen den Entzündungsparametern CRP bzw. Calprotectin und den Spurenelementen Zink, Selen brachte für die vorliegenden Datensätze keine signifikanten Ergebnisse.

Conclusio:

Da die Mittelwerte von Zink und Selen bei unseren PatientInnen signifikant unter den Mittelwerten der Referenzbereiche lagen, unterstützt dies unsere These, dass es bei CED durch die Malabsorption im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung zu geringeren Spurenelementwerten kommt. Auch zeigte sich zumindest bei Zink, dass dieser Effekt bei MC größer ausgeprägt ist als bei CU. Durch die Vergleiche mit ohne Therapie konnten wir außerdem signifikant höhere Werte bei Therapieeinsatz (angenommen Krankheitsremission) zeigen. Es ließ sich jedoch keine Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und Spurenelementen feststellen. Aufgrund der Limitationen unserer Studie empfehlen wir vor Einsatz von Zink und Selen als Aktivitätsmarker in der Routinediagnostik die Durchführung einer multizentrischen, prospektiven Studie mit Kontrollgruppe.

Abstract

Introduction:

It may be hard to diagnose inflammatory bowel disease (IBD) in children and adolescents due to their sometimes unspecific clinical presentation. Since IBD, particularly Crohn's disease (CD), can lead to growth retardation and malnutrition it is inevitable to secure the diagnosis as fast as possible. Therefore invasive procedures such as endoscopies with serial biopsies are still needed. In how far the frequency of endoscopies for any thorough reevaluation might be reduced by regularly measuring the "malabsorption markers" selenium and zinc levels – which might also be indicative for disease activity – is the main topic of this retrospective data analysis. Since trace elements are being absorbed in those gut sections mostly affected in MC, lower levels should be expected to parallel active disease.

Material/Methods:

In total we had a collective of 33 pediatric IBD-patients in our retrospective study (21 CD, 10 UC, 2 IBD-unclassified) which all have visited the "Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde" in Graz between 2002 and 2017. Mandatory criteria for inclusion which needed to be met were a securely diagnosed IBD and known Zinc- und Selenium-Values. Apart from Zinc and Selenium we also collected other laboratory parameters and analyzed them using SPSS, R 3.6.2, GraphPad Prism and Microsoft Excel 2018.

Results:

The mean values for both zinc and selenium of all our patient were significantly below the mean values of the age-related reference range. Trace elements were lower in patients with CD (zinc: 77.0 ± 16.8 µg/dl; selenium: 7.42 ± 1.90 µg/dl) compared to UC (zinc: 91.9 ± 18.4 µg/dl; selenium: 8.24 ± 2.56 µg/dl). The calculation of the statistical significance yielded a significant *p*-value for zinc (*p* = 0.023; Cohen-*d*: 0.8), but not for selenium (*p* = 0.19).

Furthermore, there was a significant difference in patients with (zinc: 86.1 ± 17.8 µg/dl; selenium: 8.08 ± 2.23 µg/dl) and patients without IBD-therapy (zinc: 68.4 ± 13.4 µg/dl; selenium: 6.2 ± 0.83 µg/dl). Significantly higher zinc and selenium

values were shown under the influence of therapy (zinc: p -value: 0.003; selenium p -value: 0.001). The Cohen- d -value shows a very strong effect of a IBD-therapy (zinc: 1.12; selenium: 1.11).

We could not find any significant correlations between the inflammation parameters CRP or calprotectin and the trace elements zinc, selenium.

Conclusion:

We could demonstrate that the mean values of both zinc and selenium were significantly lower in our patients compared to the mean values of the reference ranges. This findings supports our thesis that in case of IBD, malabsorption results in lower trace element values compared to the total population. Speaking of zinc, this effect is more pronounced in patients with MC compared to patients with CU. By comparing the mean values of patients with and without IBD-therapy, we have also been able to show significantly higher values when using therapy (where we assume disease remission). However, there was no correlation between disease activity and our trace elements. Due to the limitations of our study, we recommend performing a multicentric, prospective study with a control group before using zinc and selenium as activity markers in routine diagnostics.

Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagungen</i>	<i>ii</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>iii</i>
<i>Abstract</i>	<i>v</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>v</i>
<i>Glossar und Abkürzungen</i>	<i>ix</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>xi</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>xii</i>
1 Einleitung	1
1.1 Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen in der Pädiatrie	1
1.1.1 Allgemein.....	1
1.1.2 Pathogenese	1
1.1.3 Epidemiologie	3
1.1.4 Krankheitsbilder und Klinische Manifestation	3
1.1.5 Diagnostik.....	5
1.1.6 Krankheitsklassifikation.....	8
1.1.7 Therapie.....	12
1.1.8 Prognose.....	14
1.2 Nährstoffmangel bei CED	14
1.2.1 Allgemein.....	14
1.2.2 Zink.....	15
1.2.3 Selen.....	19
1.3 Fragestellungen und Hypothesen	22
1.3.1 Zink.....	22
1.3.2 Selen.....	23
1.3.3 Routineparameter (Eisen, Calprotectin, Hämoglobin, CRP).....	23
1.3.4 Korrelationen	24
2 Material und Methoden	25
2.1 PatientInnenrekrutierung und Studiendesign	25
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.3 Erhobene Parameter	26
2.3.1 Zinkbestimmung.....	26
2.3.2 Selenbestimmung.....	27
2.4 Statistische Datenauswertung	28
3 Ergebnisse	29

3.1	Demographische Daten	29
3.2	Zink.....	30
3.3	Selen.....	36
3.4	Weitere Laborparameter	41
3.4.1	Eisen	41
3.4.2	Calprotectin	42
3.4.3	Hämoglobin	43
3.4.4	CRP	44
3.4.5	Korrelation Zink mit Laborparametern.....	45
3.4.6	Korrelation Selen mit Laborparametern.....	46
4	<i>Diskussion.....</i>	48
4.1	Limitationen	53
4.1.1	Gruppengrösse.....	53
4.1.2	Kontrollgruppe.....	53
4.1.3	Zeitpunkt	53
4.2	Ausblick	53
5	<i>Literaturverzeichnis</i>	55
	<i>Anhang – Projektplan.....</i>	61
	<i>Anhang – Referenzwerte.....</i>	63

Glossar und Abkürzungen

5-ASA	5-Aminosalicylate
5-Br-PAPS	2-(5-Brom-2-pyridylazo)-5-(N-propyl-N-sulfopropylamino)-phenol
Abb.	Abbildung
AI	<i>Adequate Intake</i>
BMI	Body Mass Index
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CED-U	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen unklassifiziert
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis Ulcerosa
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i>
EET	enterale Ernährungstherapie
ESR	Erythrozytensedimentationsrate, Blutsenkungsgeschwindigkeit
etc.	et cetera
GI	Gastrointestinal
IBD-U	<i>Inflammatory Bowel Disease unclassified</i>
MC	Morbus Crohn
mg/d	Milligramm pro Tag
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mind.	mindestens
mm	Millimeter
MMA	Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
PCDAI	<i>Paediatric Crohn's Disease Activity Index</i>
PUCAI	<i>Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i>
RDA	<i>Recommended Dietary Allowance</i>
SD, ±	<i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung
Tab.	Tabelle

u.a.	unter anderem
unabh.	unabhängig
v.a.	vor allem
vs.	versus
µg/d	Mikrogramm pro Tag
µg/g	Mikrogramm pro Gramm
z.B.	zum Beispiel
ZIP	<i>Zrt- and Irt-related protein</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Extraintestinale Manifestationen MC	5
Abbildung 2 – Therapie bei CED (Beispiel MC)	12
Abbildung 3 – Darmabwehr beim Gesunden vs. bei Zinkmangel.....	18
Abbildung 4 – Zinkwerte nach Geschlecht.....	30
Abbildung 5 – Zinkwerte nach CED-Subentitäten	31
Abbildung 6 – Zinkwerte der CED-PatientInnen mit und ohne Therapie.....	33
Abbildung 7 – Zinkwerte der CED-PatientInnen mit und ohne Symptomen.....	35
Abbildung 8 – Selenwerte nach Geschlecht.....	36
Abbildung 9 – Selenwerte nach CED-Subentitäten.....	37
Abbildung 10 – Selenwerte der CED-PatientInnen mit und ohne Therapie.....	39
Abbildung 11 – Selenwerte der CED-PatientInnen mit und ohne Symptomen.....	40
Abbildung 12 – Eisenwerte der PatientInnen mit und ohne für CED-typische Symptome.....	42
Abbildung 13 – Calprotectinwerte der PatientInnen mit und ohne für CED-typische Symptome.....	43
Abbildung 14 – Hämoglobin-Werte nach Geschlecht und der PatientInnen mit und ohne für CED-typische Symptome.....	44
Abbildung 15 – CRP-Werte der PatientInnen mit und ohne für CED-typische Symptome.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Symptomatik bei Erstpräsentation.....	4
Tabelle 2 – Klinische Differenzierung zwischen CU und MC	6
Tabelle 3 – Endoskopischer Befund bei MC und CU	8
Tabelle 4 – Berechnung des PCDAI.	10
Tabelle 5 – Berechnung des PUCAI	11
Tabelle 6 – Empfehlung der täglichen Zinkzufuhr abhängig von Alter und Geschlecht.....	15
Tabelle 7 – Empfehlung der täglichen Selenzufuhr abhängig vom Alter.....	19
Tabelle 8 – Demographische Daten.....	29
Tabelle 9 – Zinkwerte ($\mu\text{g}/\text{dl}$) der PatientInnen mit und ohne Therapie mit 5-ASA- Derivaten, Kortikosteroiden, Azathioprin und Biologicals.....	34
Tabelle 10 – Selenwerte ($\mu\text{g}/\text{dl}$) der PatientInnen mit und ohne Therapie mit 5-ASA- Derivaten, Kortikosteroiden, Azathioprin und Biologicals.....	39
Tabelle 11 – Mittelwerte und Standardabweichung für die Gesamtkohorte.	41

1 Einleitung

1.1 Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen in der Pädiatrie

1.1.1 ALLGEMEIN

Bei „chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ (CED) kommt es aufgrund einer überschießenden Immunreaktion zu einer ständigen oder wiederkehrenden Entzündung des Gastrointestinal-Trakts (GI). Im Wesentlichen kann man aufgrund der klinischen Präsentation und der betroffenen Region zwei Krankheitsbilder – Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU) – unterscheiden [1]. Im Jahre 1978 wurde erstmalig auch *Colitis Indeterminata* – inzwischen als *Inflammatory Bowel Disease unclassified (IBD-U)*, im Deutschen als CED-U für unklassifiziert bezeichnet – als dritte Unterform beschrieben [2].

1.1.2 PATHOGENESE

Obwohl die genaue Pathogenese zum größten Teil ungeklärt ist, konnte man bis dato einige Faktoren identifizieren, die eine Krankheitsentstehung begünstigen.

1.1.2.1 Genetik

Es konnten bis dato mindestens 150 Genloci identifiziert und mit einer CED in Verbindung gebracht werden. Diese Gene sind gleichermaßen sowohl für die juvenile CED, als auch für die adulte Form von Bedeutung [3].

Auch wenn ein genauer Erbgang noch nicht erforscht werden konnte, stellt die positive Familienanamnese einen signifikanten Risikofaktor dar. Bei mindestens 10 bis 25 Prozent der CED-PatientInnen, findet man in der Familie einen Verwandten ersten Grades, der auch von der Krankheit betroffen ist. Sind beide Elternteile erkrankt, ist das Erkrankungsrisiko für ihr gemeinsames Kind um ein Drittel höher als für die Normalbevölkerung. Das selbe Risiko ergibt sich, wenn das Geschwisterkind betroffen ist [4].

1.1.2.2 Immunsystem

Eine fehlerhafte Immunantwort auf normalerweise nicht krankheitsrelevante Keime führt bei einer CED zu einer überschießenden Immunreaktion und Inflammation des Darmgewebes [5]. Da die Krankheitsaktivität bei großer Bakteriendichte (terminales

Ileum, Colon) höher ist als in keimarmer Umgebung, sind auch die Bakterien der Darmflora für die Krankheitsentstehung relevant [6].

1.1.2.3 Alter, Geschlecht, Herkunft

Im Alter zwischen 15 und 30 Jahren und später, zwischen 50 und 80 Jahren, ist das Risiko für einen Krankheitsausbruch besonders hoch. Auch Frauen und Personen mit weißer Hautfarbe sind einem erhöhten Krankheitsrisiko ausgesetzt [4].

1.1.2.4 Umweltfaktoren und Lifestyle

Da CED vor allem in Industriestaaten vorherrschen, die Inzidenz in kürzlich industrialisierten Ländern ansteigt und Personen, die in ein Industrieland immigrieren, ein höheres Erkrankungsrisiko haben, wird der westliche Lebensstil als deutlicher Risikofaktor gesehen [1, 4, 7]. Darunter versteht man unter anderem eine fettreiche Ernährung, den lockeren Umgang mit Antibiotika und das verfrühte Abstillen [1].

Eine PatientInnenbefragung [8] in Japan eruierte Lebensmittel, welche einen Krankheitsausbruch begünstigen. Dazu zählen u.a. Süßigkeiten (CU), Zucker (MC), ungesättigte Fettsäuren (MC), Süßstoff (MC), Fette und Öle (MC) und Fisch (MC). Eine Risikoreduktion konnte durch Einnahme von Vitamin C (CU) erreicht werden.

1.1.2.5 Rauchen

Bei MC ist Rauchen der einzig bewiesene Faktor, der die Krankheitsentstehung begünstigt. Es führt sowohl zu beschleunigter Krankheitsprogression, als auch einem schlechteren Outcome und erhöhtem Risiko für die Entwicklung extraintestinaler Merkmale (Strikturen, Fisteln) [9].

Im Gegensatz dazu wird dem Nikotinkonsum bei CU sogar eine protektive Wirkung zugeschrieben. Er führt zu einer verminderten Krankheitsaktivität, welche wiederum bei einer Nikotinkarenz deutlich zunimmt. Dies macht man sich in der Therapie bereits zunutze und testet den Einsatz transdermalen Nikotins zur Behandlung leichter Formen von CU [4].

1.1.3 EPIDEMIOLOGIE

Obwohl die Krankheitshäufigkeit stark von Alter, Ethnie und Geografie abhängt, zeigt sich in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Inzidenzsteigerung. Meist bricht die Krankheit zwischen der dritten und vierten Lebensdekade aus. Bei einem Viertel der Betroffenen zeigen sich jedoch bereits vor dem 20. Geburtstag erste Symptome und 10 Prozent der Kinder erhalten noch vor dem 10. Lebensjahr die Diagnose einer CED [10]. Österreich liegt dabei mit der Inzidenz von 12 Krankheitsfällen auf 100.000 Kindern und Jugendlichen im oberen Bereich der Statistik. Meist lautet die Diagnose hier MC (66 Prozent) und seltener CU bzw. CED-U (beides zusammen 33 Prozent).

Im Kindesalter sind Männer häufiger von MC betroffen (1,5 zu 1). Dies ändert sich jedoch im Erwachsenenalter, wo es zu einem leichten weiblichen Überhang kommt [7]. Bei CU tritt die Krankheit bei Männern und Frauen etwa gleich häufig auf.

1.1.4 KRANKHEITSBILDER UND KLINISCHE MANIFESTATION

Die Erstpräsentation im Kindesalter ist häufig unspezifisch – dadurch verkompliziert sich die Diagnosestellung. Anstelle von Bauchschmerzen, Durchfall und Blut im Stuhl treten hier vor allem Wachstumsstörungen (Perzentilenknick, 30 Prozent bei MC und 15 Prozent bei CU) auf. Darum ist eine genaue Verlaufsdokumentation von Größe und Gewicht besonders wichtig. Erst bei älteren Kindern kommt es vorwiegend zu Bauchschmerzen, Fieber und Gewichtsverlust [5, 11]. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Symptome und deren Häufigkeit bei Erstdiagnose angeführt.

Symptome	Morbus Crohn	Colitis Ulcerosa
rektale Blutungen	++	++++
Bauchschmerzen	++++	+++
Diarrhö	++	++++
Gewichtsverlust	++++	++
Wachstumsstörungen	+++	+
Perianale Manifestation	++	-
Aphten	++	+
Erythema nodosum	+	+
Fieber	++	+

Anämie	+++	+++
Arthritis	+	+

Tabelle 1 – Symptomatik bei Erstpräsentation [12].

1.1.4.1 Morbus Crohn (MC)

Durch die T-Zellen des Immunsystems vermittelt, kommt es bei MC zu einer diskontinuierlichen Entzündung des Darms. Diese kann von der Mundhöhle bis zum Anus den gesamten GI-Trakt und alle Darmschichten betreffen [9]. Bevorzugte Lokalisationen sind dabei Ileum und Colon, wobei eine isolierte Aktivität im Colon die Unterscheidung von einer CU erschwert [13].

1.1.4.2 Colitis Ulcerosa (CU)

Wie der Name bereits verrät, liegt bei einer CU der Fokus der Entzündung im Colon, wobei ausschließlich die Tunica Mucosa betroffen ist. Je nach Ausdehnung unterscheidet man die Proktitis (Rektum ist bis zu 15 cm betroffen), die linksseitige Kolitis (Ausbreitung bis zur linken Flexur) und die Pankolitis (komplettes Kolon ist betroffen) [14]. Bei Erwachsenen ist meist das distale Kolon betroffen, bei Kindern zu 90 Prozent das gesamte Kolon (Pankolitis) [15].

Auch hier präsentieren sich Kinder zu 80 Prozent mit rektalen Blutungen und Kolitis, welche mittels Koloskopie gut darstellbar ist [14]. Im Erwachsenenalter sind abgesehen von (blutiger) Diarrhoe auch noch MMA, Bauchschmerz, Fieber, Leukozytose und Hypoalbuminämie vorherrschend [16].

1.1.4.3 „Inflammatory Bowel Disease – Unclassified (IBD-U)“

Durch Präsentation mit unspezifischer Krankheitssymptomatik ergibt sich bei 10 bis 20 Prozent der PatientInnen trotz ausführlicher diagnostischer Maßnahmen mit Koloskopie und Biopsie keine eindeutige Diagnose. Dieses gleichzeitige Auftreten von Merkmalen beider Krankheitsbilder wird als *non-specific inflammatory bowel disease* [2] oder IBD-U bzw. auf Deutsch CED-U bezeichnet [7]. Erst durch Biopsien während der Remissionsphase oder bei Fortschreiten der Krankheit [2] kann bei einem Großteil der PatientInnen eine eindeutige Diagnosestellung (meist CU) erfolgen [7].

1.1.4.4 Extraintestinale Manifestationen

Trotz der vorherrschenden Erkrankung im Darm, haben bis zu 30 Prozent der PatientInnen irgendwann mit extraintestinalen Manifestationen zu kämpfen. Wieso manche PatientInnen betroffen sind und andere nicht, ist nach wie vor ungeklärt. Ein Zusammenhang kann zwischen dem Auftreten und einer Krankheitsaktivität im Kolon (CU oder *Crohn's Colitis*) hergestellt werden [14]. Häufige Manifestationen sind in Abbildung 1 dargestellt.

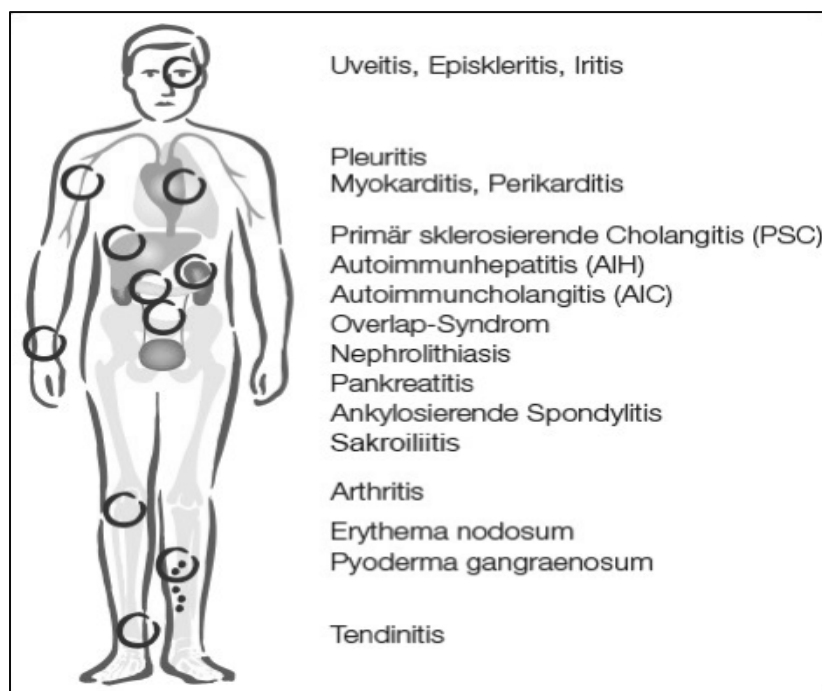


Abbildung 1 – Extraintestinale Manifestationen MC [17].

1.1.5 DIAGNOSTIK

Wie bereits erwähnt, erschwert die altersabhängige und oft unspezifische Krankheitspräsentation die Diagnosestellung. Darum kann erst nach Erfassung von Symptomatik, Laborwerten und Durchführung einer Endoskopie mit Biopsie eine sichere Unterscheidung zwischen CED und einer anderen Darmerkrankung (z.B. Reizdarmsyndrom oder Gastroenteritis) getroffen werden [14].

1.1.5.1 Klinische Unterscheidung der Krankheitsbilder

In Tabelle 2 sind die Kardinalsymptome und klinischen Unterschiede zwischen MC und CU angeführt. Dadurch lässt sich eine vorläufige Verdachtsdiagnose aufstellen, welche mittels Laborwerten und Endoskopie mit Biopsie bestätigt oder widerlegt werden sollte.

Klinik	Colitis Ulcerosa	Morbus Crohn
Diarrhö	morgens, nachts, stark & wässrig	häufig, nächtlich, weichschleimige Stühle
Blut im Stuhl	fast immer	gelegentlich (v.a. bei Dickdarmbeteiligung)
Schleim oder Pus	häufig	selten
Dünndarmbeteiligung	keine (außer backwash ileitis)	ja
Beteiligung oberer GI-Trakt	nein	Ja
Bauchschmerz	Tenesmen	häufig (unabh. von Nahrungsaufnahme)
Druckschmerz	v.a. linker Unterbauch	meist rechter Unterbauch
Resistenzen	keine	rechter Unterbauch
Emesis	in Ausnahmefällen	gelegentlich
Gewichtsabnahme	in rund 30% der Fälle	fast immer
Anorexie	gelegentlich	fast immer
Anale Läsionen	Marisken (selten)	bei > 50% (Rhagaden, Abszesse, Marisken)
Begleitarthritis	gelegentlich	häufig
Fieber	selten	häufig
Erythema nodosum	gelegentlich	gelegentlich
Cholangitis	manchmal	selten
Sekundäre Amenorrhö	manchmal	selten
Stomatitis	nie vorhanden	häufig
Wachstum und Pubertät	kaum beeinflusst	stark beeinflusst
Uveitis	häufig	häufig
Veränderungen der Psyche	häufig (sekundär)	häufig (sekundär)

Tabelle 2 – Klinische Differenzierung zwischen CU und MC [14, 18].

1.1.5.2 Laborparameter

Bei klinischem Verdacht auf CED wird empfohlen ein großes Blutbild, die Entzündungsparameter und das fäkale Calprotectin zu bestimmen. Ergänzend müssen sekundäre Veränderungen der Eisenwerte, Vitamine und Spurenelemente ausgeschlossen werden. Befinden sich die Werte im Normbereich, schließt dies eine CED jedoch (noch) nicht aus [7].

1.1.5.2.1 Calprotectin

Das fäkale Calprotectin hat in den letzten Jahren als Entzündungsmarker an Bedeutung gewonnen. Durch die direkte Korrelation mit der Granulozyten-Zahl im Darm, weist eine Erhöhung auf ein infektiöses (z.B. Gastroenteritis) oder immunologisches (z.B. CED) Entzündungsgeschehen hin. Da auch Neoplasien, Lymphome, Zöliakie und zystischer Fibrose zu erhöhten Werten führen, ist es als alleiniger Marker für eine CED zu unspezifisch. Es zeigten sich jedoch gute Erfolge beim Einsatz zur Unterscheidung zwischen CED und Reizdarmsyndrom und im Therapieverlauf zur Feststellung der Krankheitsaktivität [14, 19].

1.1.5.2.2 Blutzellen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten)

Etwa 70 Prozent der PatientInnen weisen bei Diagnosestellung eine Anämie auf [14]. Diese entsteht einerseits aufgrund der chronischen Entzündung („Entzündungsanämie“), andererseits aufgrund der GI-Blutung („Eisenmangelanämie“). Da die Anämie zu einer verminderten Lebensqualität führt, haben sich bereits einige Studien [20-22] mit deren Therapie beschäftigt.

Durch die chronische Entzündung sind auch Leukozyten und Thrombozyten betroffen. Diese befinden sich dabei über dem Normbereich [14].

1.1.5.2.3 Entzündungsmarker

Häufig kommt es im Krankheitsverlauf zu Erhöhungen von C-Reaktivem Protein (CRP; 85 Prozent der PatientInnen) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG; 75 Prozent der PatientInnen). Dabei ist das CRP bei MC sensitiver als bei CU [14].

1.1.5.3 Endoskopie und Histopathologie

Endoskopie und Biopsie spielen sowohl bei Diagnosestellung, als auch beim Staging der Krankheit eine entscheidende Rolle [23]. Trotz normaler Laborwerte, muss bei entsprechender Klinik an eine invasive Untersuchung gedacht werden. Diese kann häufig den einzigen Rückschluss auf die Krankheit geben [7, 14]. Welche Veränderungen während einer endoskopischen Untersuchung gefunden werden können, sind in Tabelle 3 angeführt.

Morbus Crohn	Colitis Ulcerosa
Aphten und Ulcera, alle Wandschichten involviert	Aphten und Ulzera, nur in Mucosa
diskontinuierliche Läsionen	kontinuierlicher Befall
Kopfsteinpflaster-Relief der Schleimhaut	Granulierung der Mucosa (Sandpapieroptik)
Rektum ist nicht von der Krankheit betroffen	Befall des Rektums
Normale Durchblutung und Gefäßversorgung neben dem betroffenen Gewebe	Gefäßversorgung des gesamten Gewebes gestört, Gewebe ist verletzlich, häufig Blutungen
Beteiligung des terminalen Ileums	Beteiligung nur bei Pancolitis („backwash Ileitis“, terminale Ileitis)
	Erythema, Ödeme
	Pseudopolypen (in 20% der Fälle)

Tabelle 3 – Endoskopischer Befund bei MC und CU [23].

1.1.5.4 Bildgebung

Für die initiale Diagnostik – und teils auch Verlaufskontrolle – ist leitliniengemäß eine Beurteilung des Dünndarms, der endoskopisch nur im Bereich des terminalen Ileums eingesehen werden kann, unabdingbar. Normalerweise kommt dabei die Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz, wobei eben besonders auf den Dünndarm, aber auch auf extraintestinale Manifestationen geachtet wird. In Akutsituationen (wie bei Abszessen) wird zeittechnisch auf die Computertomographie (CT) zurückgegriffen. Obwohl die Diagnostik damit schneller erfolgt, ist sie aufgrund der Strahlenbelastung nicht die Methode der ersten Wahl [14]. Darüber hinaus hat die abdominale Sonographie stets ergänzenden Stellenwert.

1.1.6 KRANKHEITSKLASSIFIKATION

Um eine zielgerichtete Therapie einleiten zu können, muss man neben der Krankheitslokalisierung auch die Krankheitsaktivität genau erfassen. Diese kann mittels *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PCDAI; CU)* und *Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI; MC)* regelmäßig bestimmt und zur Feststellung des Therapieerfolgs herangezogen werden.

1.1.6.1.1 Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)

Abhängig vom aktuellen Befinden und Ergebnissen bestimmter Laborparameter (siehe Tabelle 4) werden mittels *PCDAI* Punkte von 0 bis 100 vergeben. Damit kann

man Rückschluss auf die aktuelle Krankheitsaktivität gewinnen. Im therapeutischen Setting ist ein Erfolg bei einer Abnahme des Anfangswertes um mindestens 12,5 Punkte zu verzeichnen [24].

Kategorie		Punkte			
Bauchschmerzen (in den letzten 7 Tagen)	keine	0			
	leicht (kurz, keine Alltagseinschränkungen)	5			
	mäßig bis stark (täglich, länger andauernd, mit Einschränkungen im Alltag)	10			
Stuhlgang (in den letzten 7 Tagen)	0 - 1 wässrige Stühle, kein Blut	0			
	2 mäßig geformte Stühle, geringe Blutbeimengung oder 2 - 5 wässrige Stühle ohne Blut	5			
	deutliche Blutbeimengung oder ≥ 6 wässrige Stühle oder nächtlicher Durchfall	10			
Allgemeines Befinden (in den letzten 7 Tagen)	Wohlbefinden, keine Alltagseinschränkungen	0			
	Gelegentliche Einschränkungen altersentsprechender Aktivitäten	5			
	Missbefinden, deutliche Einschränkungen	10			
Hämatokrit (%)	< 10 Jahre	11 - 14 ♂	15 - 19 ♂	11 - 19 ♀	
	> 33	> 35	> 37	> 34	0
	28 - 32	30 - 34	32 - 36	29 - 33	2,5
	< 28	< 30	< 32	< 29	5
BSG (mm/1. Stunde)	< 20				0
	20 - 50				2,5
	> 50				5
Albumin (g/l)	> 3,5				0
	3,1 - 3,4				5
	< 3,0				10
Gewicht	Gewichtszunahme bzw. freiwillige Gewichtstagnation, -abnahme				0
	unfreiwillige Stagnation oder Abnahme von 1-9% des Körpergewichts				5
	Gewichtsverlust von $\geq 10\%$				10

Körpergröße bei Erstdiagnose	< 1 Hauptperzentile gekreuzt	0
	> 1 aber < 2 Hauptperzentilen gekreuzt	5
	≥ 2 Hauptperzentilen gekreuzt	10
Körpergröße im Follow-Up	Wachstumsgeschwindigkeit ≥ -1 SDS	0
	Wachstumsgeschwindigkeit < -1 SDS aber > -2 SDS	5
	Wachstumsgeschwindigkeit ≤ -2 SDS	10
Abdomen	keine Schmerzen, Resistenzen	0
	Schmerzen oder Resistenzen ohne Schmerzen	5
	Schmerzen, Abwehrspannung, pathologische Resistenzen	10
Perirektale Manifestationen	keine, asymptomatisch	0
	1 - 2 Fisteln (indolent), spärlicher Ausfluss, kein Schmerz	5
	aktive Fistel, Ausfluss, Schmerzen oder Abszess	10
Extraintestinale Manifestationen	keine	0
	(Fieber ≥ 38.5°C mind. 3 Tage der letzten Woche, Arthritis,	eine
Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum)	zwei oder mehr	10

Tabelle 4 – Berechnung des PCDAI [25]. Unter 11 Punkten = inaktive Krankheit, 11 bis 30 Punkte = milde Krankheitsaktivität, über 30 Punkten = moderate bzw. schwere Krankheitsaktivität.

1.1.6.1.2 Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)

Durch den *PUCAI* kann man die aktuelle Krankheitsaktivität der CU mittels klinischer Symptomatik (siehe Tabelle 5) einteilen. Insgesamt können höchstens 85 Punkte vergeben werden. Als erfolgreiche Induktionstherapie bei moderater oder schwerer UC zählt eine Score-Reduktion um mehr als 20 Punkte oder eine Reduktion auf einen Gesamtwert von weniger als 35 Punkten [16].

Kategorie		Punkte
Bauchschmerzen (in den letzten 2 Tagen)	nein	0
	ja, können ignoriert werden	5
	ja, können nicht mehr ignoriert werden	10
Rektale Blutung (in den letzten 2 Tagen)	nein	0
	ja, geringe Menge und in < 50% der Stühle	10
	ja, geringe Mengen in fast allen Stuhlgängen	20
	große Mengen Blut (> 50% der Stühle)	30
Stuhlkonsistenz (in den letzten 2 Tagen)	geformt	0
	wechselnd, teilweise geformt	5
	ungeformt	10
Anzahl an Stuhlgängen (in den letzten 24 Stunden)	0 - 2	0
	3 - 5	5
	6 - 8	10
	mehr als 8	15
Nächtlicher Stuhlgang (oder anderes Ereignis, das zum Erwachen führt)	nein	0
	ja	10
Alltagsaktivität (in den letzten 2 Tagen)	keine Einschränkungen	0
	geringe Einschränkungen	5
	deutliche Einschränkungen	10

Tabelle 5 – Berechnung des PUCAI [26]. Remission < 10 Punkte, milde Krankheitsaktivität = 10 bis 34 Punkte, moderate Krankheitsaktivität = 35 bis 64 Punkte, schwere Krankheitsaktivität = 65 bis 85 Punkte [27].

1.1.7 THERAPIE

Nach wie vor ist die definitive Heilung einer CED nicht möglich. Jedoch kann durch die Kombination von Medikamenten (Abbildung 2) und Lebensstilveränderungen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bis hin zu einer Remission erreicht werden. Vor allem bei Kindern stellen Psyche, Wachstum und Wahl der Therapie (z.B. Tabletten zu groß zum Schlucken, Einläufe werden verweigert) einige Probleme dar [16, 28]. Eine psychosomatische Begleittherapie ist dabei wichtig und verbessert die Adhärenz [18]. Bei Kindern sind die normale psychische und physische Entwicklung mit Erhaltung der Lebensqualität (Schule, Partnerschaft, Ausbildung) und Verhinderung von Rückfällen die obersten Ziele der Therapie.

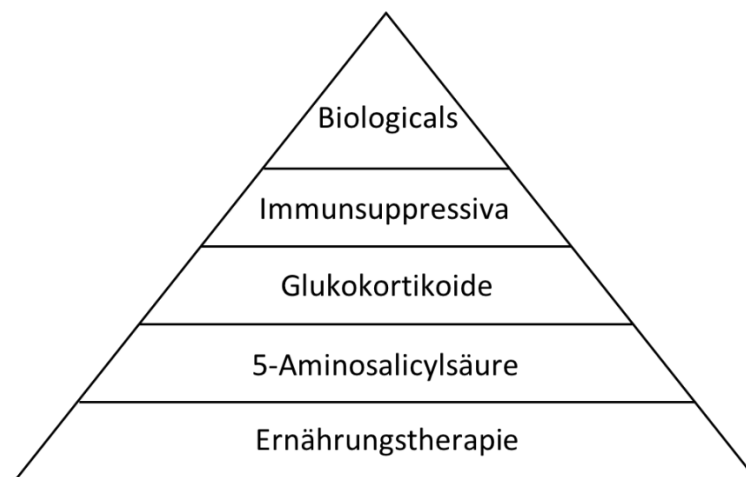


Abbildung 2 – Therapie bei CED (Beispiel MC).

1.1.7.1 Therapie für Morbus Crohn

Da die verringerte Zufuhr, die mangelhafte Absorption und ein erhöhter Verbrauch zu einem Nährstoffmangel führen können, sollte bei pädiatrischem MC als *First-Line*-Therapie die ausschließlich enterale Ernährungstherapie (EET) über sechs Wochen in Erwägung gezogen werden [29, 30]. Der gesteigerte Bedarf sollte mit einer Erhöhung der Nahrungszufuhr um 150 Prozent und dieser besonders protein- und energiereichen Spezialnahrung gedeckt werden [11]. Es konnte gezeigt werden, dass die EET ebenso erfolgreich ist wie eine Steroidtherapie und in 75 Prozent der Fälle eine Inaktivierung der Krankheit erreicht [7]. Die EET ist daher vor allem aufgrund des Nebenwirkungsprofils der Steroide (z.B. Wachstumsstörungen,

Osteoporose) eine gute Alternative und kann zusätzlich selbst bei der steroid-abhängigen Form des MC erfolgreich eingesetzt werden [24].

Die medikamentöse Therapie richtet sich generell nach der Schwere der Krankheit. Meist beginnt man mit EET oder Steroiden und verwendet 5-Aminosalicylderivate (5-ASA) solange als ‚bridging‘, bis Immunmodulatoren, die in der Regel dauerhaft zum Einsatz kommen, wirken. Bei Hoch-Risiko-PatientInnen (Steroidresistenz, schwere extraintestinale Verläufe) kommen Blocker des Tumornekrosefaktors (Anti-TNF) zum Einsatz [24]. Die Erhaltungstherapie besteht in der Regel aus diesen Immunmodulatoren oder anti-TNF-Präparaten (moderat, schwer) [24]. Bei sehr schweren Krankheitsverläufen (inklusive Komplikationen) stellt die Operation eine ergänzende, gelegentlich „letzte“ Option dar [15].

1.1.7.2 Therapie für Colitis Ulcerosa

Je nach Krankheitsbefall und -aktivität kommen unterschiedliche Therapieverfahren zum Einsatz. Bei einer Proktitis werden initial 5-ASA, Glukokortikoide, Schäume, Einläufe und Suppositorien und bei Therapieerfolg ausschließlich 5-ASA empfohlen [16]. Bei Kolitis oder Pankolitis sollte die Basistherapie so niedrig wie möglich dosiert und bei Bedarf erhöht bzw. ergänzt werden. Bei milden Verläufen kann man hier 5-ASA verwenden, bei moderaterer Aktivität muss jedoch auf Steroide zurückgegriffen werden. Sollte es nach Absetzen der Steroidtherapie wieder zu einem Entzündungsschub kommen (steroidabhängige CU), müssen Immunmodulatoren (Infliximab, Azathioprine) als Alternative eingesetzt werden [16]. Eine schwere CU wird initial mit Steroiden intravenös behandelt. Dies ist jedoch in 30 bis 40 Prozent der Fälle nicht erfolgreich (steroid-resistente CU), wobei stattdessen mit Infliximab oder Calcineurin-Inhibitoren behandelt werden muss. In schweren Fällen (toxisches Megakolon, unbeherrschbare Blutung, *PUCAI* > 65 trotz Therapie) [31] führt eine chirurgische Kolektomie als letztmögliche Therapie zu einer Heilung [15, 16].

Als toxisches Megakolon bezeichnet man eine gefürchtete und lebensbedrohliche Komplikation der CU, die sich durch eine nicht-obstruktive Kolondilatation mit Perforation und Peritonitis auszeichnet [18]. Darum muss bei jeder Präsentation mit einem akuten Abdomen diese Komplikation ausgeschlossen werden [31]. Ein toxisches Megakolon kann bei Personen jeden Alters und Geschlechts, mit dem

typischen Erstsymptom einer massiven blutigen Diarrhö, auftreten [32]. Bei der Therapie ist hier zusätzlich zur Standardtherapie einer CU auf Korrekturen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zu achten [32].

1.1.8 PROGNOSE

Trotz Krankheitsbeginn im Kindesalter und gelegentlicher Krankheitsschübe, gelingt es den meisten PatientInnen ein normales Leben zu führen [15]. Je länger die Krankheit jedoch andauert und je größer der betroffene Anteil des Darmes ist, desto höher ist das Risiko für die Entwicklung eines Kolonkarzinoms. Aufgrund dessen sollte bereits 7 bis 10 Jahre nach Diagnosestellung ein regelmäßiges Screening-Programm gestartet und, je nach Erstbefund, alle ein bis drei Jahre wiederholt werden [33].

1.2 Nährstoffmangel bei CED

1.2.1 ALLGEMEIN

Ein Nährstoffmangel bei einer CED entsteht entweder durch eine verringerte orale Zufuhr, eine verminderte enterale Absorption oder einen erhöhten Verbrauch. Da die PatientInnen Essen oft mit Durchfall und Bauchschmerzen verbinden, die Therapie den Appetit zügelt und Betroffene einen erhöhten Energieverbrauch haben, deckt die tägliche Essenzufuhr meist nicht den Bedarf [34]. Zusätzlich ist je nach entzündeter Darmregion die Absorption bestimmter Nährstoffe beeinträchtigt. So kommt es z.B. bei Beteiligung des proximalen Dünndarms zu verringerten Eisen- und Calciumwerten und bei Beteiligung des terminalen Ileums zu einem Vitamin-B12-Mangel [35]. Darum muss bei PatientInnen mit einer CED (v.a. bei MC) besonders auf Vitamine, Mineralien (Eisen, Kalzium) und andere Spurenelemente (Zink, Selen) geachtet und diese regelmäßig kontrolliert werden. Auch eine Remissionsphase und Übergewicht schließen einen Mangel nicht zwingend aus [30]. Bei fehlender Beachtung kann der Mangel zu beeinträchtigter Knochengesundheit und Wachstumsstörungen führen, was durch die Steroidtherapie zusätzlich begünstigt wird. Aufgrund dessen ist eine Prophylaxe mit Vitamin-D und Kalzium bei allen PatientInnen mit CED sinnvoll [35].

1.2.2 ZINK

1.2.2.1 Zufuhr

Da Zink weder vom Körper selbst hergestellt noch in größeren Mengen gespeichert werden kann, muss es täglich mit der Nahrung zugeführt werden. Besonders reich an Zink sind Lebensmittel wie Fleisch, Linsen, Nüsse, Milch oder Meeresfrüchte [36]. Die empfohlene tägliche Zufuhrmenge von Zink ist abhängig von Alter und Geschlecht (siehe Tabelle 6). Um diese Menge zu beschreiben wurden die drei Begriffe *AI*, *EAR* und *RDA* eingeführt.

- Als *Adequate Intake (AI)* wird ein experimentell ermittelter Wert für die tägliche Zufuhrmenge eines Nahrungsmittels bezeichnet, der für eine Versuchsgruppe ausreichend ist, wenn eine *RDA* nicht bestimmt werden kann.
- Die tägliche Zufuhrmenge, die ausreicht, um den Bedarf von 50 Prozent der gesunden Personen einer Bevölkerungsgruppe zu decken, wird als *Estimated Average Requirement (EAR)* bezeichnet.
- *RDA* steht für *Recommended Dietary Allowance* und bezieht sich auf die Einnahme, die den Bedarf von 97 bis 98 Prozent der gesunden Population deckt. Sie setzt sich zusammen durch die Addition von *EAR* und zweifacher Standardabweichung (*SD*, \pm) [37].

Alter	<i>AI</i>	<i>EAR</i>	<i>RDA</i>
0 - 6 Monate	2,0 mg/d	-	-
7 - 12 Monate	-	2,5 mg/d	3 mg/d
1 - 3 Jahre	-	2,5 mg/d	3 mg/d
4 - 8 Jahre	-	4 mg/d	5 mg/d
9 - 13 Jahre	-	7 mg/d	8 mg/d
14 - 18 Jahre ♂	-	8,5 mg/d	11 mg/d
14 - 18 Jahre ♀	-	7,3 mg/d	9 mg/d

Tabelle 6 – Empfehlung der täglichen Zinkzufuhr abhängig von Alter und Geschlecht. *AI* = *Adequate Intake*. *EAR* = *Estimated Average Requirement*. *RDA* = *Recommended Dietary Allowance* [37].

1.2.2.2 Metabolismus

Ungefähr 10 bis 40 Prozent des mit der Nahrung aufgenommenen Zinks wird in bestimmten Abschnitten des Dünndarms (v.a. Duodenum, Ileum) und seltener im Dickdarm resorbiert. Danach wird es, zu 60 Prozent an Albumin gebunden, in Leber, Portalkreislauf, Knochen und Muskeln transportiert. Auch Galle und Pankreassäfte enthalten beachtliche Mengen an Zink, welche jedoch zum größten Teil reabsorbiert werden. Die Ausscheidung erfolgt schlussendlich über Faeces (0,5 bis 1 mg/Tag) und Urin (0,5 bis 0,8 mg/Tag). Was nicht ausgeschieden wird, wird in Leber und Niere gespeichert [36, 38, 39]. Die Zinkaufnahme aus der Nahrung wird durch viele Faktoren sowohl positiv als auch negativ beeinflusst. Ballaststoff, Eisenpräparate und Phytate (Bestandteile von Getreide und Reis) führen zu einer verminderten, bestimmte Aminosäuren (z.B.: Histidin, Methionin) zu einer verstärkten Darmabsorption [40].

Da nicht nur der Zink-Mangel, sondern auch ein Zink-Überschuss negative Folgen haben kann, wird die genaue Zinkkonzentration konstant gemessen und über zwei Transport-Systeme geregelt. Durch die 14 Mitglieder der *SLC39A/Zrt- and Irt-related proteins (ZIP)* wird Zink aus der Zelle in Extrazellulärraum oder Zellorganellen transportiert und somit der intrazelluläre Zinkgehalt verringert. Im Gegensatz dazu sorgen die 10 Mitglieder der *SLC30A*-Transporter für eine vermehrte intrazelluläre Aufnahme von Zink [41, 42].

1.2.2.3 Messungen

Über 85 Prozent der im Körper vorhandenen Zinkmenge liegt intrazellulär in Skelett und Muskulatur. Im Plasma zirkulieren nur etwa 0,1 Prozent der Gesamtmenge (70 bis 120 µg/dl), von denen 60 Prozent an Albumin und 30 Prozent an Makroglobuline gebunden sind [38]. Dieser Wert kann schwanken und aufgrund von Stress, Infektionen, Traumen und Schwangerschaft vermindert sein [43].

Meist wird die Zinkkonzentration im Plasma gemessen, weil dies einfach und leicht verfügbar ist. Hier spricht man bei Werten von < 60 µg/dl von einem Defizit. Aufgrund einer Hypoalbuminämie kann dieser Wert jedoch verfälscht sein. Zusätzlich werden milde Defizite oft fälschlicherweise als normal dargestellt [38, 44]. Sensitiver, aber aufwändiger sind Messungen der Zinkkonzentration in neutrophilen

Granulozyten oder Lymphozyten. Des Weiteren können auch Haare und Erythrozyten für die Bestimmung verwendet werden [10].

1.2.2.4 Funktionen und Mangel

Zink ist als Spurenelement an vielen wichtigen körperlichen Prozessen beteiligt – unter anderem an DNA- bzw. RNA-Synthese, indem es deren Struktur stabilisiert und sie vor freien Radikalen schützt. Bei Männern ist es wichtig für die Fertilität und ein Mangel führt zu einer Dysfunktion der Spermien, verringerter Spermatogenese und Testosteronkonzentration [44]. Bei Frauen spielt Zink während der Schwangerschaft für Wachstum und Reifung des Fetus eine zentrale Rolle und ein Mangel kann zu einem geringen Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit und Fehlbildungen führen [42]. Neben der Beteiligung an Geruchs- und Geschmackssinn und dem Aufbau von Haut, Haar und Nägeln [36, 38, 39], ist Zink als Co-Faktor Bestandteil von über 200 Enzymen [36]. Unter anderem ist es so für die Funktion der alkalischen Phosphatase (Knochenaufbau) und der Alkoholdehydrogenase (Alkohol-Abbau) mitverantwortlich. Bei Zinkmangel kommt es aufgrund unzureichender Induktion zu einem Aktivitätsverlust der zinkabhängigen Enzyme [45]. Eine weitere zentrale Rolle spielt Zink bei der Immunabwehr. Einerseits reduziert es Entzündungszellen und Zytokinprodukte, andererseits behindert es, durch seine Beteiligung an den Tight Junctions der Darmmukosa, den Übertritt pathogener Keime von der Nahrung in den Körper [46]. Ein Mangel führt nicht nur zu einer Störung der Phagozytose, Immunschwäche und Infektanfälligkeit [38], sondern auch zu einer Entzündungsreaktion im Darm, welche wiederum Diarrhoe und CED begünstigt (siehe Abbildung 3). Dies wird auch daraus ersichtlich, dass Zinkwerte bei PatientInnen mit chronischem Durchfall im Vergleich vermindert sind [41] und Zinksupplementierung bei bakteriellen Infekten zu einer Verbesserung der Darmfunktion und Verminderung der intestinalen Durchlässigkeit führt (mittels Mäusemodell getestet) [46].

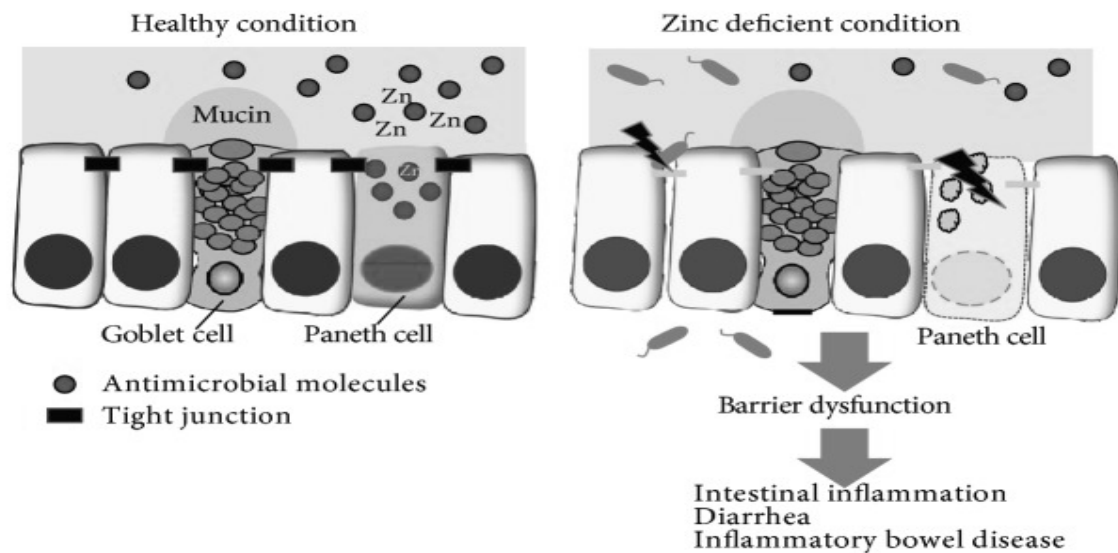


Abbildung 3 – Darmabwehr beim Gesunden vs. bei Zinkmangel [41].

1.2.2.5 Supplementierung und Toxizität

Bei zu geringer Zinkkonzentration muss eine Supplementierung oral oder selten intravenös durchgeführt werden [36]. Diese Therapie muss jedoch immer kontrolliert erfolgen [8] und darf eine Tageshöchstdosis von 100 mg nicht überschreiten. Über dieser Dosis kann es zu Vergiftungserscheinungen mit Übelkeit und Bauchschmerz kommen. Zusätzlich beeinträchtigt Zink in hohen Dosen die Eisen- und Kupferabsorption, weshalb das Limit für eine chronische Zinkeinnahme 4 mg/d für Kinder und 40 mg/d für Erwachsene beträgt [36].

1.2.2.6 Zink bei CED

In den letzten Jahren konnten diverse Studien [39, 47-49] einen Zusammenhang zwischen CED und Zinkmangel feststellen, der insgesamt etwa 15 bis 40 Prozent der PatientInnen betraf. Vor allem bei MC wiesen 65 Prozent der Betroffenen verminderte Zinkwerte im Serum auf. Griffin et al. führten eine Studie durch, in der sie einer Kontrollgruppe und einer Gruppe von MC-PatientInnen gleiche Zinkmengen zuführten und die Absorption und Ausscheidung maßen. Dabei ließ sich bei gleicher Zufuhr und Ausscheidung eine deutlich verminderte Absorption bei den Betroffenen feststellen [39]. Meist kommt es dabei jedoch nicht zur Ausprägung von Symptomen, denn ein klinisch auffälliger Zinkmangel ist relativ selten [35]. Um jedoch einer Exazerbation der Krankheit durch eine erhöhte Keimbelastung und neuerliche Entzündungsreaktion im Darm vorzubeugen [41, 46, 50], sollte eine Ersatztherapie frühzeitig begonnen werden.

1.2.3 SELEN

1.2.3.1 Zufuhr

Da der Körper Selen selbst nicht herstellen kann, muss es täglich mit der Nahrung zugeführt (siehe Tabelle 7) und aus dem Darm in den Körper aufgenommen werden. In pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln kann man Selen als Bestandteil der Aminosäuren Selenocystein und Selenmethionin vorfinden. Darum sind proteinreiche Lebensmittel wie Fleisch, Meeresfrüchte und Innereien wichtige Quellen und auch im Trinkwasser sind Spuren von Selen enthalten [35, 36]. Die anorganischen Verbindungen Selenit und Selenat spielen ausschließlich als Nahrungsergänzungsmittel eine Rolle [51].

Alter	AI	EAR	RDA
0 - 6 Monate	15 µg/d	-	-
7 - 12 Monate	20 µg/d	-	-
1 - 3 Jahre	-	17 µg/d	20 µg/d
4 - 8 Jahre	-	23 µg/d	30 µg/d
9 - 13 Jahre	-	35 µg/d	40 µg/d
14 - 18 Jahre	-	45 µg/d	55 µg/d

Tabelle 7 – Empfehlung der täglichen Selenzufuhr abhängig vom Alter [52].

1.2.3.2 Metabolismus

Die Aufnahme aus dem Darm ist abhängig davon, in welcher chemischen Form Selen in der Nahrung vorliegt. Die Bioverfügbarkeit der organischen und anorganischen Verbindungen ist hoch und fast 80 Prozent der Nahrungsanteile werden in den Darm aufgenommen [36, 53]. Andere Formen können aufgrund ihrer schlechten Wasserlöslichkeit kaum resorbiert werden [51]. Selenomethionin wird aktiv im Dünndarm absorbiert, Selenit und Selenat passiv im Duodenum resorbiert. Selenat wird sehr gut aufgenommen, jedoch fast im Ganzen wieder über den Urin ausgeschieden. Selenit ist durch Interaktionen im Darm schwerer zu absorbieren, kann jedoch besser vom Körper verwertet werden [52]. Der genaue Mechanismus der Selenocysteinabsorption ist noch unbekannt, er findet jedoch ohne Wechselwirkungen statt [36].

Im Körper ist Selen in Leber, Pankreas, Herz und Muskulatur vorhanden. Ein hoher Anteil findet sich auch in den Nieren, da diese das zentrale Ausscheidungsorgan darstellen [51]. Nur wenn größere Mengen ausgeschieden werden müssen, finden sich Spuren in der Atemluft und dem Faeces [52, 53]. Bei Selenmangel hingegen wird durch die Leber, als Regulationsorgan, die Urinexkretion minimiert und Selenoproteine ins Plasma abgegeben.

1.2.3.3 Messungen

Meist wird die Selen-Konzentration in Erythrozyten, Thrombozyten oder Vollblut bestimmt oder bestimmte Selenoproteine (Selenoprotein P, Gluthation-Peroxidase) für die Messung herangezogen. Da die Aktivität dieser Proteine stark von der Selen-Zufuhr abhängt, spiegelt deren Konzentration den aktuellen Selenstatus gut wider [52, 53].

Auch die Ausscheidung im Urin kann Rückschluss auf den aktuellen Status geben, ist jedoch für den Langzeitverlauf unbrauchbar. Dafür kann nicht-invasiv mittels Haaren und Nägeln ein Überblick über die letzten sechs bis zwölf Monate gewonnen werden. Bei den Haaren kann die Konzentrationen jedoch abhängig von der Haarfarbe und dem verwendeten Shampoo (selenhaltig) stark schwanken [52, 53].

1.2.3.4 Funktion und Mangel

Aufgrund großer Ähnlichkeit mit Vitamin E, bezogen auf die Wirkungsweise im Körper, wurde die Spezifität von Selen erst 1979 entdeckt [54]. Im Gegensatz zu anderen Spurenelementen wie Zink und Eisen wird Selen als Aminosäure direkt in Selenoproteine eingebaut, wobei Selenocystein die aktive Komponente ist und Selenomethionin als Speicherform fungiert [36, 54]. Es wurden bereits mehr als 30 verschiedene Selenoproteine identifiziert. Bekannte Beispiele hierfür sind die vier Formen der Gluthation-Peroxidase, das Selenoprotein P, die Thioredoxin Reduktase und die Selenoprotein-Synthetase. Bisher konnte nicht für alle die genaue Funktion festgestellt werden. Einige besitzen eine antioxidative Wirkung und schützen Körperzellen vor freien Radikalen und oxidativem Stress. Auch an Schilddrüsenfunktion [35] und Immunsystem sind sie beteiligt [53].

In der westlichen Welt tritt meist nur ein geringes, klinisch kaum symptomatisches, Selendefizit auf. Dieser Mangel kann jedoch durch Stressoren, Infektionen oder andere Grunderkrankungen verstärkt werden und Symptome wie Myopathien, Muskelschmerzen, Haar-, Nagelbettveränderungen und verminderte Spermienaktivität hervorrufen [36, 51, 52]. Die Aktivität der Selenoenzyme ist vermindert und somit auch deren protektive Wirkung. Aufgrund dessen kommt es in weiterer Folge möglicherweise auch zu Immunschwäche, Thyreoiditis und einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Karzinome. Darum könnte Selen zukünftig als Marker für Krankheiten wie Krebs oder Diabetes eingesetzt werden – genaue Daten gibt es dazu jedoch noch nicht [36].

Bereits im alten China wurden zwei Formen des schweren klinischen Selenmangels beschrieben. Als „Keshan Krankheit“ wird eine dilative Kardiomyopathie mit Myokardnekrose und -fibrose bezeichnet, die „Kaschin Beck Krankheit“ ist durch eine chronisch degenerative Osteoarthritis gekennzeichnet, die meist auch von Minderwuchs begleitet wird. Aufgrund des begrenzten regionalen Auftretens wird die Krankheit mit der selenarmen Ernährung der Region in Verbindung gebracht [51, 55]. Auch bei spurenelementarmer parenteraler Ernährung konnten früher nach langer Anwendung ähnliche Fälle von Kardiomyopathie und Skelettmuskeldystrophie beobachtet werden [36].

1.2.3.5 Supplementierung und Toxizität

Die therapeutische Breite von Selen ist klein und eine Überdosis kann zu GI-Symptomen (Nausea, Emesis, Diarrhoe), Haarausfall und psychischen Beeinträchtigungen führen. Auffällig ist außerdem ein nach Knoblauch riechender Atem [51]. Darum muss, trotz guter Erfolge mit Supplementen, vorsichtig mit Selensupplementen umgegangen werden. Vor allem Personen mit Selenwerten im Normbereich sollten aufgrund der täglichen Obergrenze von 400 µg von einer Ergänzung Abstand nehmen [36].

1.2.3.6 Selen bei CED

Mehrere Studien [35, 54, 56-59] haben Selenwerte von CED-PatientInnen mit jenen der Normalbevölkerung verglichen und konnten trotz fehlender klinischer Symptomatik oft einen Mangel nachweisen. Besonders deutlich wurde dieser bei PatientInnen mit MC und nach Dünndarmresektion (über 200 cm) [59], da hier für

die Absorption wichtige Darmabschnitte (Duodenum, proximales Jejunum) betroffen sind [57].

Aufgrund der beeinträchtigten Immunabwehr bei Selenmangel wird die bestehende Entzündungsreaktion im Darm verstärkt. Diese behindert sodann die Resorption und das Defizit wird dadurch noch größer (Circulus vitiosus) [56]. Auch die kardioprotektive Glutathion-Peroxidase ist bei Betroffenen in der Aktivität reduziert [35], wodurch CED-PatientInnen ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besitzen [56].

1.3 Fragestellungen und Hypothesen

Im Anschluss an die Literaturrecherche wurden mehrere Fragestellungen erarbeitet und entsprechende Hypothesen erarbeitet. Die Fragestellungen und zugehörigen Hypothesen werden im Folgenden dargestellt.

1.3.1 ZINK

Fragestellung 1: Unterscheiden sich Zinkwerte bei PatientInnen mit CED?

Hypothese 1a: Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Zinkwerten bei männlichen und weiblichen PatientInnen.

Hypothese 1b: Der Zinkwert bei PatientInnen mit MC ist kleiner als bei PatientInnen mit CU.

Hypothese 1c: Der mittlere Zinkwert bei CED-PatientInnen ist kleiner als der Mittelwert des altersentsprechenden Referenzbereichs (75 – 100 µg/dl).

Hypothese 1d: Der Zinkwert bei PatientInnen ohne Therapie ist gegenüber PatientInnen mit Therapie verringert.

Hypothese 1e: Die Anwendung bestimmter Therapieformen führt zu signifikant höheren Zinkwerten.

Hypothese 1f: Der Zinkwert bei PatientInnen mit Symptomen ist gegenüber PatientInnen ohne Symptomen verringert.

1.3.2 SELEN

Fragestellung 2: Unterscheiden sich Selenwerte bei PatientInnen mit CED?

Hypothese 2a: Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Selenwerten bei männlichen und weiblichen PatientInnen.

Hypothese 2b: Der Selenwert bei PatientInnen mit MC ist kleiner als bei PatientInnen mit CU.

Hypothese 2c: Der mittlere Selenwert bei CED-PatientInnen ist kleiner als der Mittelwert des altersentsprechenden Referenzbereichs (7,4 – 13,9 µg/dl).

Hypothese 2d: Der Selenwert bei PatientInnen ohne Therapie ist gegenüber PatientInnen mit Therapie verringert.

Hypothese 2e: Die Anwendung bestimmter Therapieformen führt zu signifikant höheren Selenwerten.

Hypothese 2f: Der Selenwert bei PatientInnen mit Symptomen ist gegenüber PatientInnen ohne Symptomen verringert.

1.3.3 ROUTINEPARAMETER (EISEN, CALPROTECTIN, HÄMOGLOBIN, CRP)

Fragestellung 3: Unterscheiden sich Routinelaborparameter im Serum und Stuhl bei PatientInnen mit Symptomen und PatientInnen ohne Symptomen?

Hypothese 3a: Die Eisenspiegel bei symptomatischen PatientInnen sind niedriger als die Eisenspiegel bei PatientInnen ohne Symptomen.

Hypothese 3b: Die Calprotectinwerte bei symptomatischen PatientInnen sind höher als die Calprotectinwerte bei PatientInnen ohne Symptomen.

Hypothese 3c: Die Hämoglobinwerte bei symptomatischen PatientInnen sind niedriger als die Hämoglobinwerte bei PatientInnen ohne Symptomen

Hypothese 3d: Die CRP-Werte bei symptomatischen PatientInnen sind höher als die CRP-Werte bei PatientInnen ohne Symptomen.

1.3.4 KORRELATIONEN

Fragestellung 4: Korrelieren Zinkwerte mit routinemäßig erhobenen Laborparametern in Serum und Stuhl?

Hypothese 4a: Niedrige Zinkwerte korrelieren mit niedrigen Eisenspiegeln bei PatientInnen mit CED.

Hypothese 4b: Niedrige Zinkwerte korrelieren mit hohen Calprotectinwerten bei PatientInnen mit CED.

Hypothese 4c: Niedrige Zinkwerte korrelieren mit niedrigen Hämoglobinwerten bei PatientInnen mit CED.

Hypothese 4d: Niedrige Zinkwerte korrelieren mit hohen CRP-Werten bei PatientInnen mit CED.

Fragestellung 5: Korrelieren Selenwerte mit routinemäßig erhobenen Laborparametern in Serum und Stuhl?

Hypothese 5a: Niedrige Selenwerte korrelieren mit niedrigen Eisenspiegeln bei PatientInnen mit CED.

Hypothese 5b: Niedrige Selenwerte korrelieren mit hohen Calprotectinwerten bei PatientInnen mit CED.

Hypothese 5c: Niedrige Selenwerte korrelieren mit niedrigen Hämoglobinwerten bei PatientInnen mit CED.

Hypothese 5d: Niedrige Selenwerte korrelieren mit hohen CRP-Werten bei PatientInnen mit CED.

2 Material und Methoden

2.1 PatientInnenrekrutierung und Studiendesign

Die Durchführung dieser Arbeit erfolgte in drei wesentlichen Schritten. Im Zuge des ersten Teils wurde mit Hilfe von PubMed und UpToDate eine Literaturrecherche über CED (Allgemeines, Symptome, Diagnostik, Scores, Therapie) sowie Zink und Selen (Funktion, Metabolismus, Mangel) durchgeführt.

In einem nächsten Schritt erfolgte die Datenerhebung. In die Studie wurden sämtliche pädiatrische CED-PatientInnen der Jahre 2002 bis 2017 eingeschlossen, die an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz in Behandlung waren und von welchen Zink- und Selenwerte verfügbar waren. Insgesamt konnten somit 33 PatientInnen für unsere Studie rekrutiert werden. Bei allen PatientInnen wurden aktuelle Symptome, Krankheitsaktivität (*PCDAI*, *PUCAI*) und verschiedene Laborwerte (CRP, Calprotectin, Hämoglobin, Eisen, Selen, Zink) dokumentiert. Die Bestimmung von Zink und Selen erfolgte extern im Laborinstitut LORENZ&PETEK.

In einem dritten Schritt wurden die Daten mittels SPSS V. 25, R 3.6.2 (R Studio 1.1.423) und GraphPad Prism V. 8 statistisch analysiert und ausgewertet.

Es wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt, welcher ein positives Votum erhielt (EK-Nummer 31-100 ex 18/19).

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle pädiatrischen PatientInnen im Alter von 0 bis 18 Jahren mit der Diagnose einer CED, die im Zeitraum von 2002 bis 2017 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz kontinuierlich in Behandlung waren und von welchen entweder bei Erstdiagnose und/oder im Krankheitsverlauf Zink- und Selenwerte vorlagen. Somit mussten von insgesamt 56 CED-PatientInnen 23 Personen, aufgrund einzelner oder mehrerer fehlender Werte, ausgeschlossen werden. Daraus resultierte ein für die Studie zu analysierendes PatientInnenkollektiv von 33 Personen (21 männlich, 12 weiblich).

2.3 Erhobene Parameter

Die Informationen wurden aus den elektronischen Datenakten der PatientInnen entnommen.

PatientInnenbezogene Daten:

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter (0 bis 18 Jahre)

Krankheitsbezogene Daten:

- Diagnose und Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Aktuelle Therapie (keine, Ernährungstherapie, 5-ASA, Glukokortikoide, Immunsuppressiva, Biologicals)
- Aktuelle Symptome (Bauchschmerzen, Durchfall, Gewichtsverlust, Meteorismus, Blut/Schleim im Stuhl)
- *PCDAI* bzw. *PUCAI* (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5)

Spurenelemente:

- Zink
- Selen

Routinelaborparameter im Blut:

- Eisen
- Hämoglobin
- CRP

Routinelaborparameter im Stuhl:

- Calprotectin

2.3.1 ZINKBESTIMMUNG

2.3.1.1 Allgemeines

Um eine Verfälschung des Ergebnisses zu vermeiden, sollte die Blutabnahme vor einer Nahrungszufuhr (nüchtern) und aus den vom Serum getrennten

Zellbestandteilen erfolgen. Wird dies nicht beachtet, kann es zu fälschlich hohen Zinkkonzentrationen kommen [60].

2.3.1.2 Messung

Zink bildet nach Abspaltung von Proteinen einen Farbkomplex mit dem Chromogen 5-Br-PAPS, dessen Intensität proportional zum Zinkgehalt der Probe ist. Durch die Zusammensetzung der Reagenzien und spezifische Reaktionsbedingungen können Interferenzen verhindert und auf die Konzentrationen rückgeschlossen werden [60]. Für diese Messung ist ein Gerät der Firma Abbott (Architect ci 8200) zum Einsatz gekommen.

2.3.1.3 Normwerte von Zink

Da die Normwerte von Zink sowohl vom Alter als auch vom Geschlecht abhängen, mussten für die unterschiedlichen Altersgruppen und jeweils für männliche und weibliche PatientInnen Normwerte definiert werden. Diese sind im Anhang unter den Referenzwerten zu finden.

2.3.2 SELENBESTIMMUNG

2.3.2.1 Allgemein

Die Atomabsorptionsspektrometrie ist das Standardverfahren für die Selenbestimmung, wofür Graphitrohre der Firma Perkin Elmer in Verwendung sind. Durch Einsatz dieser Rohre wird bei gleichzeitiger Verminderung von Matrixeffekten eine hohe Empfindlichkeit erreicht.

2.3.2.2 Messung

Durch stufenweises Erhitzen in einem Graphitrohr wird die zu untersuchende Probe von Begleitsubstanzen und Lösungsmitteln befreit und danach mittels Atomisierungseinrichtung in einen atomaren Zustand überführt. Die Fläche des dabei messbaren Signals weist eine Proportionalität zur Masse des bestimmenden Elements auf, wodurch auf die Konzentration der Lösung rückgeschlossen werden kann [61].

2.3.2.3 Normwerte von Selen

Die Normwerte von Selen sind sowohl von Geschlecht als auch vom Alter unabhängig. Sie sind im Anhang unter den Referenzwerten zu finden.

2.4 Statistische Datenauswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 25, R 3.6.2 (R Studio 1.1.423), Microsoft Excel 2018 und GraphPad Prism Version 8. Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse der vorhandenen Datensätze. Als parametrischer Test für den Mittelwert wurde der Student-*t*-Test (in R wird mit der Welch-Variante gerechnet) - jeweils für eine bzw. zwei Stichproben, einseitig bzw. zweiseitig – eingesetzt. Als Signifikanzniveau wurde der Wert $\alpha = 0.05$ gewählt. Ergab sich bei den Testauswertungen ein *p*-Wert von weniger als 0.05, wurde die Nullhypothese (die Mittelwerte der Testreihen sind gleich) verworfen. Zusätzlich wurde bei signifikanten Zusammenhängen die Effektstärke mit dem Cohen-*d*-Wert bestimmt. Er misst das Verhältnis zwischen der Differenz der Mittelwerte der Datenserien und der (gepoolten) Standardabweichung. Nach Cohens' Klassifikation kennzeichnet $d < 0,5$ einen kleinen Effekt, $0,5 < d < 0,7$ einen mittleren Effekt, $d > 0,7$ einen großen Effekt.

Für die Überprüfung möglicher linearer Zusammenhänge zweier Messwertreihen wurden die Pearson-Korrelationskoeffizienten ermittelt. Um die Signifikanz des errechneten Korrelationskoeffizienten einschätzen zu können, wurden zusätzlich *t*-Tests durchgeführt (die Nullhypothese ist dabei, dass der Korrelationskoeffizient 0 ist). Die zugehörigen *p*-Werte geben somit die Wahrscheinlichkeit für den errechneten Korrelationskoeffizienten an, wenn man die Nullhypothese voraussetzt. Wie üblich, wurde auch für diese Tests das Signifikanzniveau auf 0.05 gesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 33 PatientInnen in unsere retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen. Davon waren 21 Patienten (63,6%) männlich und 12 Patientinnen (36,4%) weiblich. 21 (63,6%) litten an MC, während 10 (30,3%) an CU erkrankt waren. Die restlichen 2 Personen (6,1%) wurden mit einer IBD-U diagnostiziert. Die Datenanalyse erfolgte zwischen dem 3ten Lebensjahr und dem 18ten Lebensjahr. Zum Zeitpunkt der Blutabnahme bestand bei 25 PatientInnen eine laufende Therapie. 23 der 25 PatientInnen waren darunter in Remission. Zum Einsatz kamen dabei 5-ASA-Präparate (13 PatientInnen), Immunsuppressiva (12 PatientInnen), Steroide (6 PatientInnen) und Biologicals (4 PatientInnen). 3 PatientInnen erhielten zusätzlich eine Ernährungstherapie. Detaillierte Informationen siehe Tabelle 8.

	CU	MC	IBD-U
Personen (n)	10	21	2
Geschlecht (n)	w: 3 m: 7	w: 8 m: 13	w: 1 m: 1
Alter bei ED (Jahren)	16,4 (13,7 -17,7)	12,7 (3,1 – 17,0)	10,7 (10,6 -10,8)
Aktive Krankheit (n)	1	8	1
Remission (n)	9	13	1
Therapie (n)	10	15	1
Ernährungstherapie (n)	0	3	0
Steroide (n)	2	2	0
Immunsuppressiva (n)	4	7	1
Acetylsalicylsäure (n)	9	4	0
Biologicals (n)	1	3	0

Tabelle 8 – Demographische Daten.

n = Anzahl der PatientInnen, ED = Erstdiagnose, w = weiblich, m = männlich.

3.2 Zink

Hypothese 1a:

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Zinkwerten bei männlichen und weiblichen PatientInnen.

Methode: zweiseitiger *t*-Test

<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	Cohen- <i>d</i>
0,34	0,96	n/a

Der mittlere Zinkspiegel aller PatientInnen lag bei $81,3 \pm 18,4 \mu\text{g/dl}$. Bei den männlichen Patienten betrug der Mittelwert $83,2 \pm 21,6 \mu\text{g/dl}$, während er bei den Mädchen bei $77,8 \pm \text{SD } 10,8 \mu\text{g/dl}$ lag (siehe Abbildung 4).

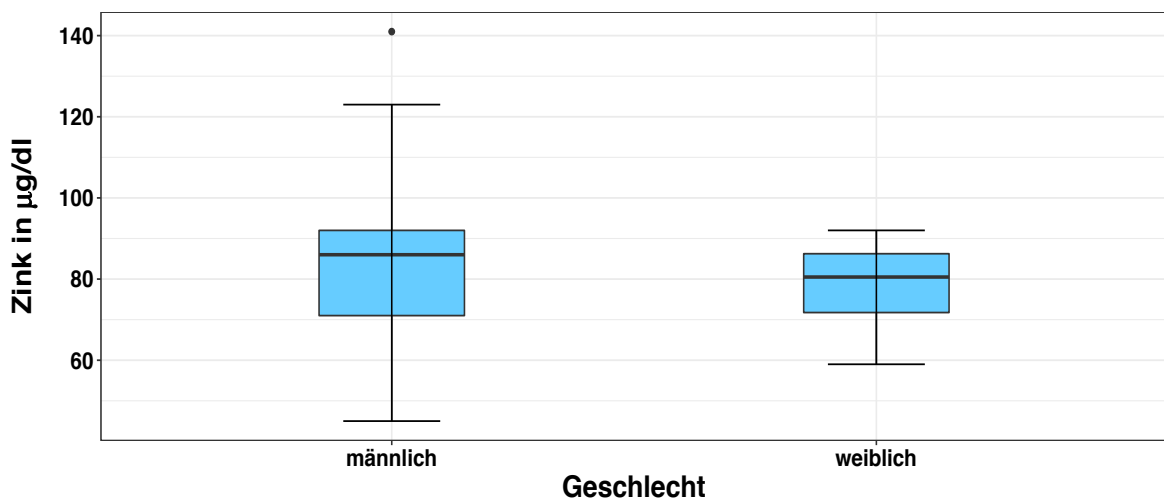


Abbildung 4 – Zinkwerte nach Geschlecht. m = männlich, w = weiblich.

Es gibt, unterschieden nach Geschlecht, keinen statistisch signifikanten Unterschied bei den Zinkwerten. Der zweiseitige *t*-Test ergab $p=0,34$. Die Nullhypothese (gleiche Mittelwerte für die weibliche Patientinnen bzw. männliche Patienten) wird daher nicht verworfen.

Hypothese 1b:		
Der Zinkwert bei PatientInnen mit MC ist kleiner als bei PatientInnen mit CU.		
<i>Methode: einseitiger t-Test</i>		
<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	Cohen- <i>d</i>
0,023	-2,1567	0,8

Wir bestimmten die Mittelwerte für die unterschiedlichen Krankheitsbilder (CU, MC und IBD-U). Diese sind in *Abbildung 5* dargestellt. Der Mittelwert bei PatientInnen mit CU lag bei $91,9 \pm 18,4 \mu\text{g/dl}$. Im Gegensatz dazu standen die Mittelwerte bei MC ($77,0 \pm 16,8 \mu\text{g/dl}$) und IBD-U ($73,0 \pm 21,2 \mu\text{g/dl}$).

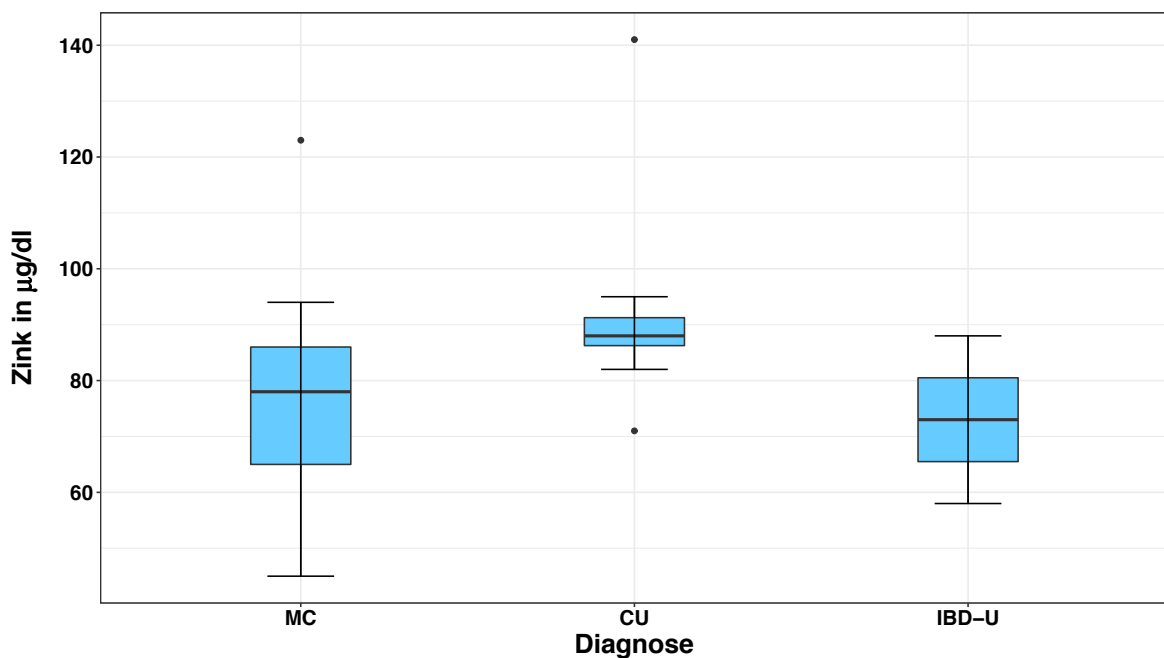


Abbildung 5 – Zinkwerte nach CED-Subentitäten. CU = Colitis Ulcerosa, MC = Morbus Crohn, CED-U = Chronisch entzündliche Darmerkrankung unklassifiziert

Das Ergebnis unterstützt diese Hypothese. Der Effekt des Krankheitstyps auf den Zinkwert ist stark ($d = 0,8$).

Hypothese 1c:		
Der mittlere Zinkwert bei CED-PatientInnen ist kleiner als der Mittelwert des altersentsprechende Referenzbereichs (75 – 100 µg/dl).		
<i>Methode: einseitiger t-Test</i>		
<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	Cohen- <i>d</i>
0,001	-3,26	0,6

Als nächstes untersuchten wir, wie sich die Zinkwerte der CED-PatientInnen bezüglich des Referenzbereichs für Zink verhalten. Da der Referenzbereich (siehe Anhang) altersabhängig ist, beschränkten wir uns auf die größte Teilmenge der Datenreihe mit einem einheitlichen Referenzbereich. Es ist dies der Bereich 75 bis 100 µg/dl. In diese Gruppe fielen 29 Personen. Wir testeten den Zink-Mittelwert dieser Gruppe ($78,17 \pm 15,38$ µg/dl) auf einen signifikanten Unterschied zum Mittelwert des Referenzbereichs ($(75 + 100)/2 = 87,5$ µg/dl). Der Referenzbereich stellt ja den 95%-Bereich der normalverteilten Zinkwerte in der Gesamtpopulation dar.

Die Zinkwerte der CED-PatientInnen sind somit signifikant kleiner als der Mittelwert des Referenzbereichs.

Unterscheidet man aber in dieser Auswertung hinsichtlich der Diagnose (untersucht wurden MC und CU – für CED-U lagen zu wenige Daten vor), so ergibt sich, dass nur der Mittelwert $76,2 \pm 16,8$ µg/dl der Zink-Werte der MC-PatientInnen signifikant unter dem Mittelwert des Referenzbereichs liegt (p -Wert = 0,003, t -Wert = -3,01, Effektstärke $d = 0,67$), nicht aber der Mittelwert $85,28 \pm 7,4$ µg/dl für die CU-PatientInnen ($p = 0,22$, $t = -0,79$). Der Zinkwert von CU-PatientInnen liegt also eher im Referenzbereich als jener von MC-PatientInnen. Da der Median der PatientInnen mit Referenzbereich 75 - 100 µg/dl und Diagnose MC mit 76,0 µg/dl praktisch dem unteren Wert des Referenzbereichs entspricht, gilt zumindest für diese Datenreihe, dass praktisch die Hälfte der MC-PatientInnen einen Zinkwert aufweisen, der kleiner ist als der untere Rand des Referenzintervalls.

Hypothese 1d:		
Der Zinkwert bei PatientInnen ohne Therapie ist kleiner als bei PatientInnen mit Therapie.		
<i>Methode: einseitiger t-Test</i>		
<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	Cohen- <i>d</i>
0,003	-3,06	1,12

In *Abbildung 6* werden die Zinkwerte für PatientInnen mit und ohne Therapie verglichen. Bei PatientInnen ohne Therapie ($n = 8$) lag der Mittelwert bei $68,4 \pm 13,4 \mu\text{g/dl}$, während er bei den PatientInnen mit Therapie im Mittel $86,1 \pm 17,8 \mu\text{g/dl}$ betrug.

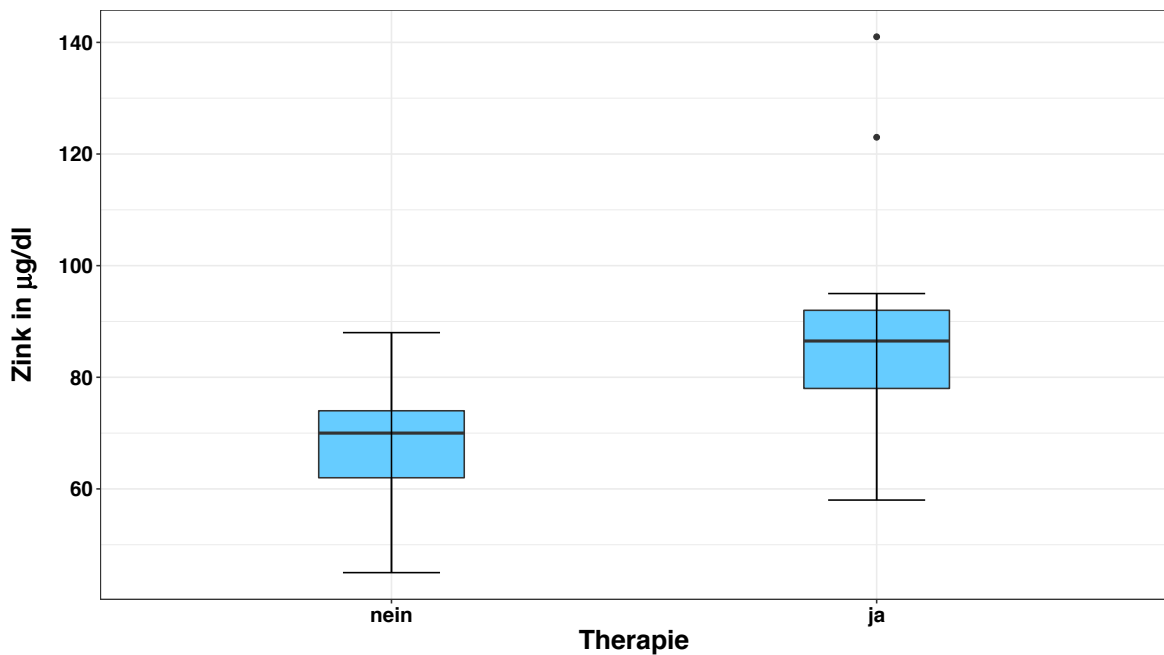


Abbildung 6 – Zinkwerte der CED-PatientInnen mit und ohne Therapie.

Auch diese Hypothese wird durch die statistischen Werte stark gestützt. Da der *d*-Wert größer als 1 ist, liegen die Mittelwerte der beiden Datenreihen (ohne / mit Therapie) sogar mehr als eine (gepoolte) Standardabweichung weit auseinander und eine Therapie hat somit einen starken Effekt bezüglich der Steigerung der Zinkwerte.

Hypothese 1e:

Die Anwendung bestimmter Therapieformen führt zu signifikant höheren Zinkwerten.

Zusätzlich zur Gesamtkohorte verglichen wir die einzelnen Subgruppen mit unterschiedlichen Therapien (Acetylsalicylate, Kortikosteroide, Azathioprin und Biologicals). Da meist verschiedene Therapieformen in Kombination angewendet werden, wir dazu jedoch zu wenig Datensätze pro Gruppe hatten, testeten wir, ob es einen signifikanten Unterschied bei Anwendung dieser Therapieform gibt. Genauer gesagt wurde ausgewertet, ob PatientInnen die diese Therapieform erhalten signifikant höhere Zinkwerte aufweisen als PatientInnen, die diese Therapieform nicht erhalten. Mittelwerte und Signifikanzen bzw. Effektstärken für 5-ASA, Kortikosteroide, Azathioprin und Biologicals sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Therapievariante	Therapieanwendung		p-Wert	t-Wert
	ja	nein		
5-ASA (µg/dl)	89,2 ± 18,1	75,7 ± 18,6	0,02	2,04
Kortikosteroide (µg/dl)	77,6 ± 12,5	81,8 ± 20,5	0,24	-0,71
Azathioprin (µg/dl)	85,1 ± 22,8	78,8 ± 17,1	0,2	0,86
Biologicals (µg/dl)	88,5 ± 4,7	79,9 ± 20,4	0,03	1,9

Tabelle 9 – Zinkwerte (µg/dl) der PatientInnen mit und ohne Therapie mit 5-ASA-Derivaten, Kortikosteroiden, Azathioprin und Biologicals.

Unsere Daten zeigen also, dass PatientInnen mit den Therapieformen 5-ASA oder Biologicals signifikant höhere Zinkwerte aufweisen, als PatientInnen bei denen diese Therapieformen nicht zum Einsatz kamen.

Hypothese 1f:

Der Zinkwert bei PatientInnen mit Symptomen ist gegenüber PatientInnen ohne Symptomen verringert.

Methode: einseitiger t-Test

p-Wert	t-Wert	Cohen-d
0,04	-1,74	0,65

Auch die Zinkwerte der PatientInnen mit und ohne Krankheitssymptome (u.a. Bauchschmerz, Durchfall, MMA) wurden miteinander verglichen. Diese sind in Abbildung 7 dargestellt. Der Mittelwert der PatientInnen mit Symptomen betrug $76,1 \pm 11,4 \mu\text{g/dl}$. Im Gegensatz dazu lag der Werte bei PatientInnen ohne Symptome bei $85,88 \pm 17,72 \mu\text{g/dl}$. Der Test ergibt signifikant geringere Werte für PatientInnen mit Symptomen. Als Symptome wurden Bauchschmerzen, Durchfall, Blut im Stuhl und Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit gewertet.

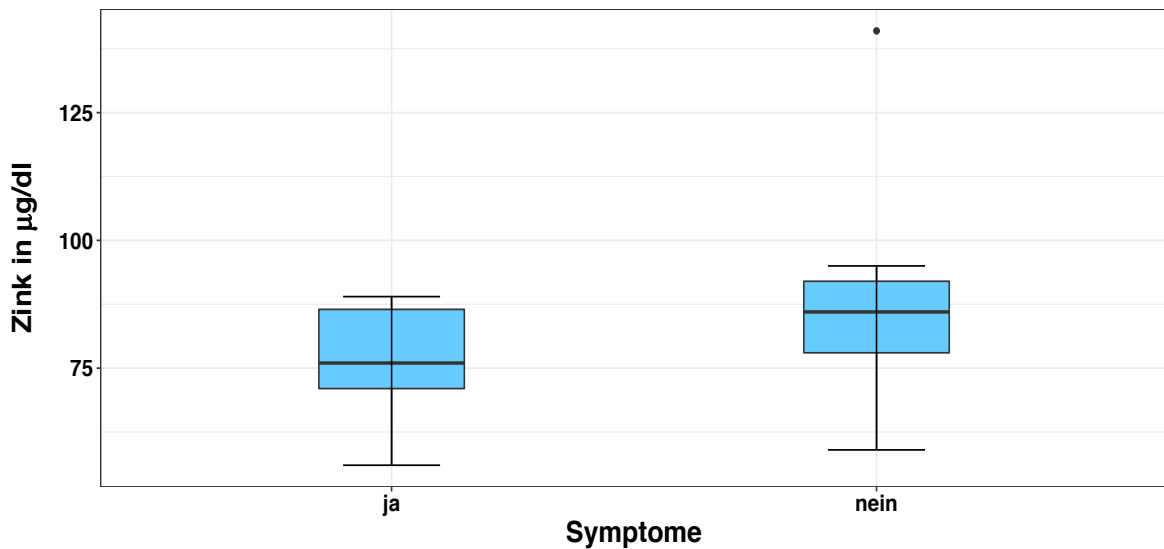


Abbildung 7 – Zinkwerte der CED-PatientInnen mit und ohne Symptomen.

3.3 Selen

Hypothese 2a:

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Selenwerten bei männlichen und weiblichen PatientInnen.

Methode: zweiseitiger *t*-Test

<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	Cohen- <i>d</i>
0,88	0,14	n/a

Der Mittelwert der gesamten Kohorte lag bei $7,56 \pm 2,11 \mu\text{g/dl}$, wohingegen der Mittelwert bei den männlichen Patienten $7,60 \pm 2,32 \mu\text{g/dl}$ und bei den weiblichen Patientinnen $7,50 \pm 1,79 \mu\text{g/dl}$ betrug. Die Selenwerte für männliche und weibliche PatientInnen werden in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

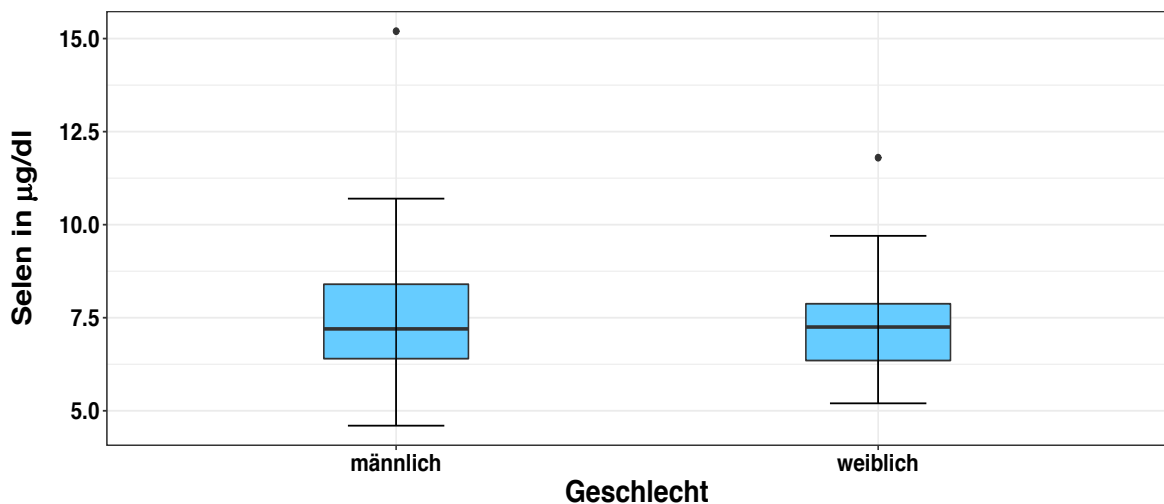


Abbildung 8 – Selenwerte nach Geschlecht. M = männlich, w = weiblich.

Die Vermutung, dass der Selenwert der männlichen Patienten größer sei als jener der weiblichen Patientinnen kann statistisch nicht bestätigt werden. Der zweiseitige *t*-Test ergab einen Wert $p = 0,88$, so dass die Nullhypothese (die Mittelwerte der beiden Gruppen sind gleich) nicht verworfen werden kann.

Hypothese 2b:		
Der Selenwert bei PatientInnen mit MC ist kleiner als bei PatientInnen mit CU.		
<i>Methode: einseitiger t-Test</i>		
<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	Cohen- <i>d</i>
0,19	-0,89	n/a

Zusätzlich bestimmten wir die Mittelwerte von Selen für die einzelnen Krankheitsbilder. Der Mittelwert bei PatientInnen mit CU lag bei $8,24 \pm 2,56 \mu\text{g/dl}$. Im Gegensatz dazu betragen die Mittelwerte bei MC $7,42 \pm 1,90 \mu\text{g/dl}$ und bei CED-U $5,70 \pm 0,70 \mu\text{g/dl}$ (siehe Abbildung 9).

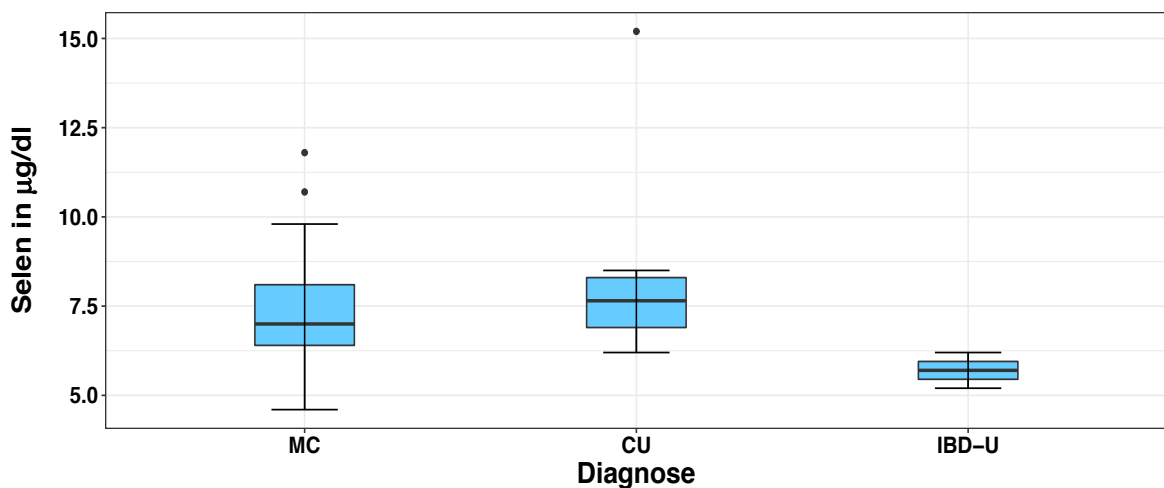


Abbildung 9 – Selenwerte nach CED-Subentitäten. CU = Colitis Ulcerosa, MC = Morbus Crohn, IBD-U = Chronisch entzündliche Darmerkrankung unklassifiziert

Die Hypothese, dass Selenwerte bei PatientInnen mit MC kleiner als bei PatientInnen mit CU sind, konnte nicht bestätigt werden. Es besteht – zumindest für diese Datenreihe – kein signifikanter Unterschied im Selenwert zwischen PatientInnen mit Diagnose MC bzw. CU.

Hypothese 2c:		
Der mittlere Selenwert bei CED-PatientInnen ist kleiner als der Mittelwert des altersentsprechende Referenzbereichs ($7,4 - 13,9 \mu\text{g/dl}$).		
<i>Methode: einseitiger t-Test</i>		
<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	Cohen- <i>d</i>
10^{-7}	-7,04	1,3

Anschließend untersuchten wir, wie sich die Selenwerte der CED-PatientInnen bezüglich des Referenzbereichs für Selen verhalten. Der Referenzbereich (siehe Anhang) ist abhängig vom Alter der PatientInnen. Hier beschränkten wir uns auf die größte Teilmenge der Datenreihe mit einem einheitlichen Referenzbereich. Es ist dies der Bereich 7,4 bis 13,9 µg/dl mit insgesamt 28 PatientInnen. Wir testeten den Selen-Mittelwert dieser Gruppe ($7,71 \pm 2,20$ µg/dl) auf einen signifikanten Unterschied zum Mittelwert des Referenzbereichs ($(7,4 + 13,9)/2 = 10,65$ µg/dl). Der Referenzbereich stellt den 95%-Bereich der normalverteilten Selenwerte im Blut in der Gesamtpopulation dar.

Die Selenwerte der CED-PatientInnen sind somit signifikant kleiner als der Mittelwert des Referenzbereichs und nach den errechneten Statistikwerten (p , d) noch viel deutlicher als wir es bei den Zinkwerten berechnet haben.

Unterscheiden wir, wie wir das auch bei den Zinkwerten gemacht haben, nach der Diagnose, so ergeben die untersuchten Datenreihen für beide (MC und CU) eine signifikante Unterschreitung des Mittelwerts des Referenzbereichs. Für MC liefert der t -Test die Werte $p = 10^{-6}$ und $t = -7$, für CU die Werte $p = 0,02$ und $t = -2,3$.

Hypothese 2d:

Der Selenwert bei PatientInnen ohne Therapie ist kleiner als bei PatientInnen mit Therapie.

Methode: einseitiger t-Test

p -Wert	t -Wert	Cohen- d
0,001	-3,51	1,11

Zudem untersuchten wir den Einfluss der Therapie auf die Selenspiegel. Ohne Therapie lag der Mittelwert bei $6,2 \pm 0,83$ µg/dl, wohingegen er bei PatientInnen mit Therapie bei $8,08 \pm 2,23$ µg/dl lag (siehe Abbildung 10).

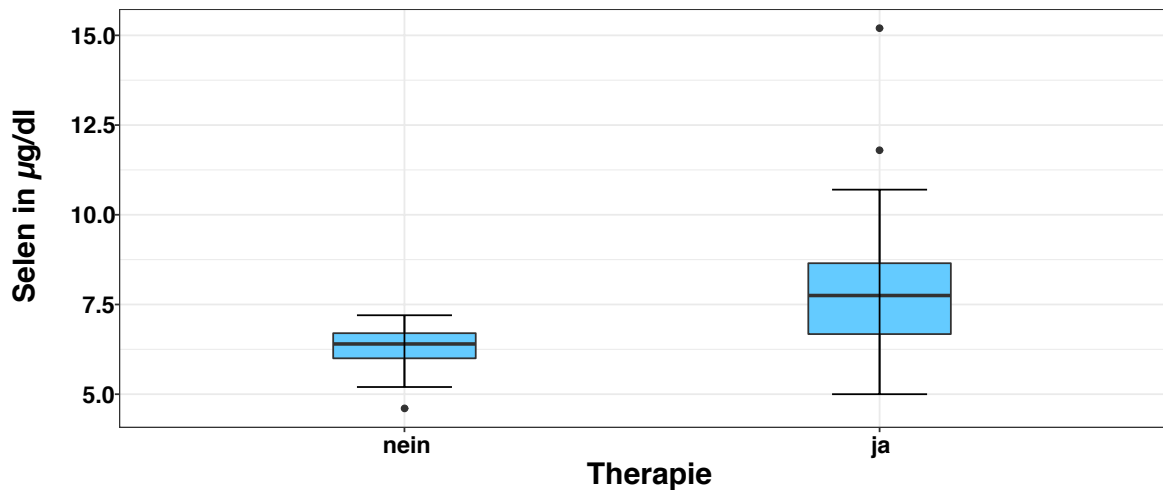


Abbildung 10 – Selenwerte der CED-PatientInnen mit und ohne Therapie.

Der Test belegt, dass die Selenwerte durch eine Therapie signifikant gesteigert werden können. Der Effekt einer Therapie ist zudem sehr groß.

In Analogie zu den Zinkwerten untersuchten wir zudem die Selen Spiegel der einzelnen Therapiegruppen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 abgebildet. Wie schon für Zink wurde getestet, ob die Anwendung einer bestimmten Therapieform (5-ASA, Kortikosteroide, Azathioprin, Biologicals) zu einer signifikanten Selenwert-Erhöhung führt.

Therapievariante	Therapieanwendung		p-Wert	t-Wert
	ja	nein		
5-ASA (µg/dl)	8,4 ± 2,4	7,1 ± 2,0	0,06	1,62
Kortikosteroide (µg/dl)	8,5 ± 2,0	7,4 ± 2,3	0,14	1,13
Azathioprin (µg/dl)	8,5 ± 3,0	7,1 ± 1,5	0,07	1,56
Biologicals (µg/dl)	6,6 ± 0,8	7,8 ± 2,3	0,954	-1,8

Tabelle 10 – Selenwerte (µg/dl) der PatientInnen mit und ohne Therapie mit 5-ASA-Derivaten, Kortikosteroiden, Azathioprin und Biologicals.

Unsere Daten zeigen also, dass keine dieser Therapieformen bei Anwendung zu höheren Selenwerten führt. Im Falle von Biologicals zeigen unsere Daten sogar, dass Selenwerte bei Einsatz dieser Therapie signifikant geringer ($p = 0,046$; $t = -1,8$) sind als bei PatientInnen, wo diese Therapie nicht zum Einsatz kommt.

Hypothese 2f:		
Der Selenwert bei PatientInnen mit Symptomen ist gegenüber PatientInnen ohne Symptomen verringert.		
<i>Methode: einseitiger t-Test</i>		
<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	Cohen- <i>d</i>
0,12	-1,19	n/a

Auch die Selenwerte der PatientInnen mit und ohne Krankheitssymptome (u.a. Bauchschmerz, Durchfall, MMA) wurden miteinander verglichen. Diese sind in Abbildung 11 dargestellt. Der Mittelwert der PatientInnen mit Symptomen betrug $6,89 \pm 1,44 \mu\text{g/dl}$. Im Gegensatz dazu lag der Werte bei PatientInnen ohne Symptome bei $7,79 \pm 2,48 \mu\text{g/dl}$. Anders als bei Zink, kann bei Selen kein signifikanter Einfluss des Vorhandenseins von Symptomen auf den mittleren Selenwert angenommen werden ($p = 0,12$). Als Symptome wurden Bauchschmerzen, Durchfall, Blut im Stuhl und Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit gewertet.

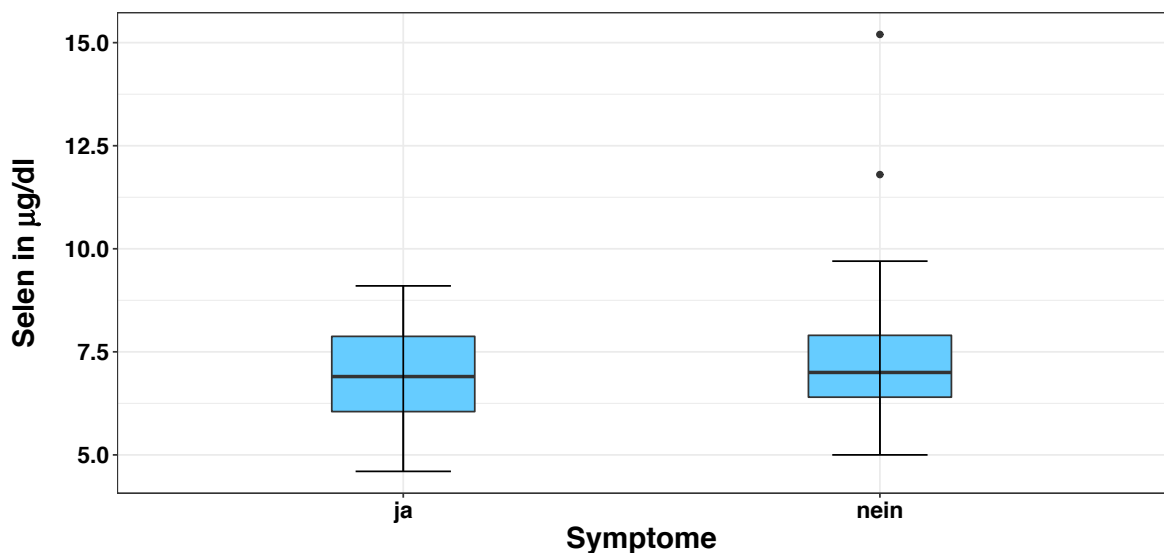


Abbildung 11 – Selenwerte der CED-PatientInnen mit und ohne Symptomen.

3.4 Weitere Laborparameter

In Ergänzung zu den Spurenelementen wurden im Rahmen der klinischen Kontrollen inkl. Erstellung u.a. des *PCDAI* routinemäßig auch Calprotectin im Stuhl sowie Eisen-, Hämoglobin-, und CRP-Werte im Blut erhoben und analysiert. Einen Überblick bietet Tabelle 11.

	Mittelwert	Standardabweichung
Calprotectin (µg/g Stuhl)	964,6	683,5
Hämoglobin (g/dl)	12,8	1,9
CRP (mg/l)	10,9	15,6
Eisen (µg/dl)	59,7	45,8

Tabelle 11 – Mittelwerte und Standardabweichung für die Gesamtkohorte.

3.4.1 EISEN

Hypothese 3a:

Die Eisenspiegel bei symptomatischen PatientInnen sind niedriger als die Eisenspiegel bei PatientInnen ohne Symptomen.

Methode: einseitiger *t*-Test

<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	Cohen- <i>d</i>
0,59	0,23	n/a

Bei PatientInnen mit Symptomen lag der Werte im Mittel bei $62,0 \pm 74,6$ µg/dl, während er bei PatientInnen ohne Symptomen bei $56,35 \pm 24,92$ mg/dl lag. Es kann kein signifikanter Unterschied ($p = 0,59$) nachgewiesen werden, wobei darauf hingewiesen werden muss, dass die Datenreihe der Eisenwerte zwei extreme Ausreißer enthält (siehe Abbildung 12).

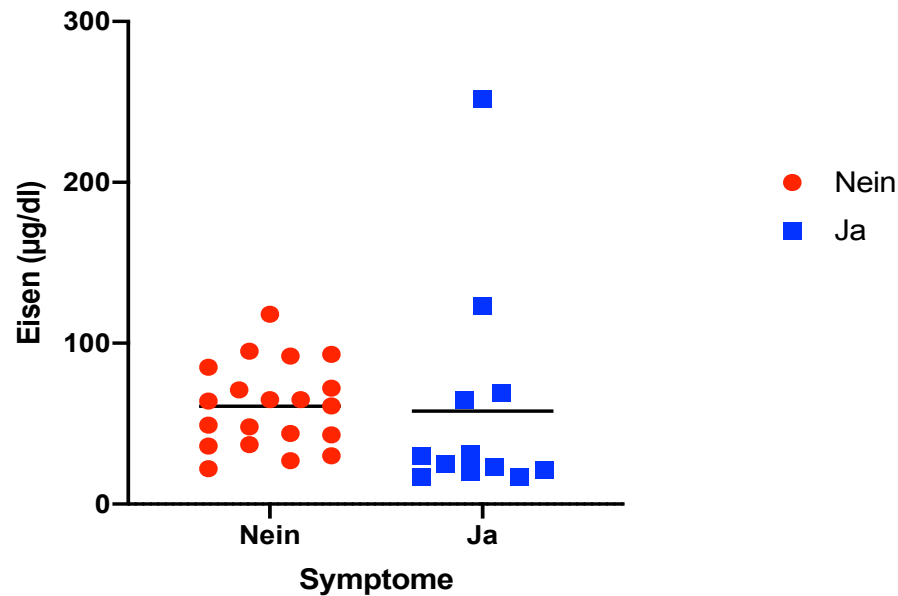


Abbildung 12 – Eisenwerte der PatientInnen mit und ohne für CED-typische Symptome.

3.4.2 CALPROTECTIN

Hypothese 3b:

Die Calprotectinspiegel bei symptomatischen PatientInnen sind höher als die Calprotectinspiegel bei PatientInnen ohne Symptomen.

Methode: einseitiger t-Test

<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	Cohen- <i>d</i>
0,15	1,07	n/a

Auch hier ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen ($p = 0,15$). Während der Mittelwert bei den PatientInnen ohne Symptome bei $865 \pm 683,4 \mu\text{g/g}$ Stuhl lag, lag dieser in der Gruppe der PatientInnen mit Symptomen bei $1213 \pm 763,4 \mu\text{g/g}$ Stuhl. Eine detaillierte Übersicht gibt Abbildung 13.

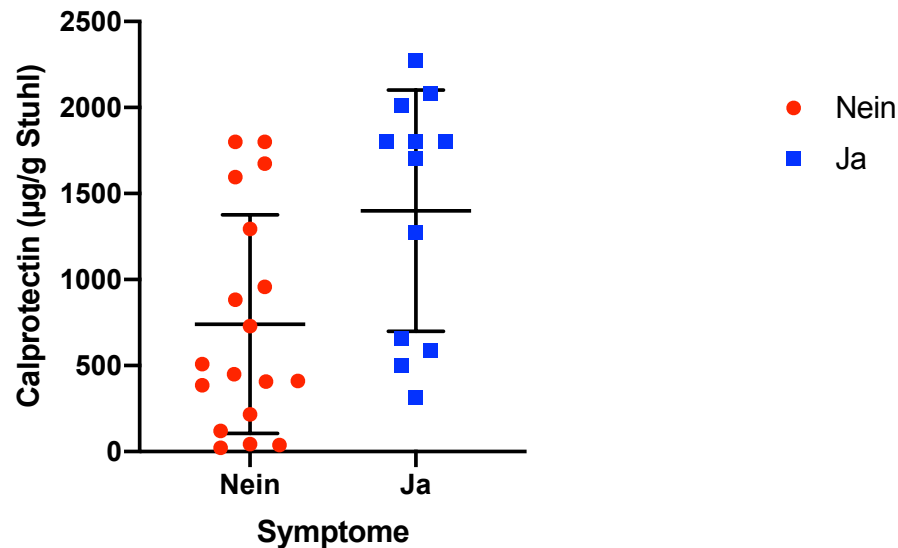


Abbildung 13 – Calprotectinwerte der PatientInnen mit und ohne für CED-typische Symptome.

3.4.3 HÄMOGLOBIN

Hypothese 3c:

Die Hämoglobinspiegel bei symptomatischen PatientInnen sind niedriger als die Hämoglobinspiegel bei PatientInnen ohne Symptomen.

Methode: einseitiger *t*-Test

<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	Cohen- <i>d</i>
0,10	-1,33	n/a

Wir unterteilten die Kohorte in Subgruppen (Geschlecht, Symptome). Bei den männlichen Patienten lag der Mittelwert mit $13,6 \pm 1,3$ g/dl signifikant über dem der weiblichen Patientinnen ($11,4 \pm 2,1$ g/dl; $p = 0,002$, $t = 3,25$). Bei den PatientInnen mit und ohne Symptome ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,10$). Während die Hämoglobinwerte bei den PatientInnen mit Symptomen im Mittel bei $11,98 \pm 2,37$ g/dl lagen, betrug der Mittelwert bei den PatientInnen ohne Symptome $13,11 \pm 1,68$ g/dl.

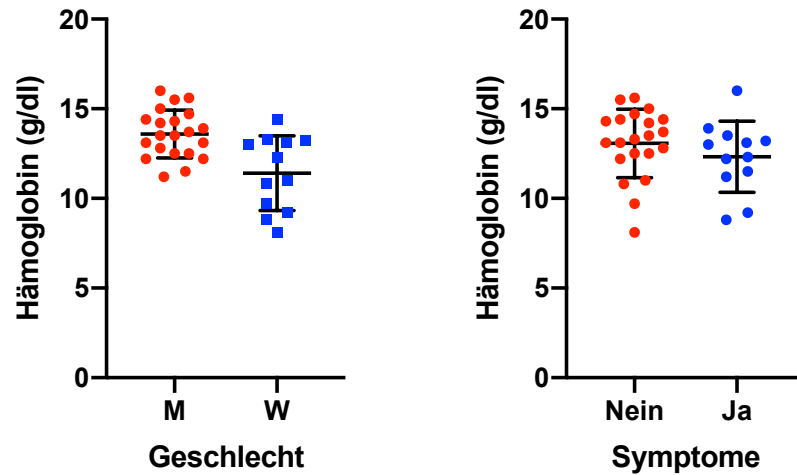


Abbildung 14 – Hämoglobin-Werte nach Geschlecht und der PatientInnen mit und ohne für CED-typische Symptome. M = männlich, W = weiblich.

3.4.4 CRP

Hypothese 3d:		
Die CRP-Spiegel bei symptomatischen PatientInnen sind höher als die CRP-Spiegel bei PatientInnen ohne Symptomen.		
<i>Methode: einseitiger t-Test</i>		
<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	Cohen- <i>d</i>
0,15	1,08	n/a

Bei den PatientInnen mit Symptomen betrug das Mittel $16,7 \pm 20,6$ mg/l, während der Mittelwert bei den PatientInnen ohne Symptome bei $8,75 \pm 13,78$ mg/l lag. Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Aufgrund der großen Streuung der Daten (siehe Abbildung 15) muss man mit Interpretationen vorsichtig sein.

Hypothese 4c:		
Niedrige Zinkwerte korrelieren mit niedrigen Hämoglobinspiegeln bei PatientInnen mit CED.		
<i>Methode: Pearson Korrelations-Koeffizient (r)</i>		
<i>r</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert
0,48	0,005	3,02

Hypothese 4d:		
Niedrige Zinkwerte korrelieren mit hohen CRP-Spiegeln bei PatientInnen mit CED.		
<i>Methode: Pearson Korrelations-Koeffizient (r)</i>		
<i>r</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert
-0,006	0,97	-0,03

Die vorliegenden Daten ergeben nur für Zink und Hämoglobin einen signifikant von 0 verschiedenen Korrelationskoeffizienten. Der lineare Zusammenhang zwischen den beiden Größen ist aber mit $r = 0,48$ eher gering.

3.4.6 KORRELATION SELEN MIT LABORPARAMETERN

Hypothese 5a:		
Niedrige Selenwerte korrelieren mit niedrigen Eisenspiegeln bei PatientInnen mit CED.		
<i>Methode: Pearson Korrelations-Koeffizient (r)</i>		
<i>r</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert
0,27	0,13	1,55

Hypothese 5b:		
Niedrige Selenwerte korrelieren mit hohen Calprotectinspiegeln bei PatientInnen mit CED.		
<i>Methode: Pearson Korrelations-Koeffizient (r)</i>		
<i>r</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert
-0,23	0,25	-1,17

Hypothese 5c:

Niedrige Selenwerte korrelieren mit niedrigen Hämoglobinspiegeln bei PatientInnen mit CED.

Methode: Pearson Korrelations-Koeffizient (r)

<i>r</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert
0,32	0,07	1,87

Hypothese 5d:

Niedrige Selenwerte korrelieren mit hohen CRP-Spiegeln bei PatientInnen mit CED.

Methode: Pearson Korrelations-Koeffizient (r)

<i>r</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert
-0,098	0,58	-0,54

Die vorliegenden Daten ergeben im Fall von Selen keine signifikanten Korrelationen.

4 Diskussion

Prävalenzen und Inzidenzen der CED nehmen weltweit auch bei pädiatrischen PatientInnen seit Jahren kontinuierlich zu und die initiale Diagnostik ist aufwändig, da Endoskopie mit Entnahme von sogenannten Stufenbiopsien und deren histopathologische Analyse unabdingbar sind [23]. Um zumindest die Frequenz dieser invasiven Untersuchungen etwas reduzieren zu können, sucht man weiterhin nach weniger invasiven Möglichkeiten, die zur noch besseren Charakterisierung der CED beitragen können. In den letzten Dekaden wurde daher zunehmend versucht neue Laborparameter und Screeningtools zu etablieren. Eines davon ist der *PUCAI* bzw. der *PCDAI* [27, 62], welcher Aufschluss über die aktuelle Krankheitsaktivität gibt und nützlich für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes ist. Zusätzlich bekommt man durch das fäkale Calprotectin wichtige Informationen bezüglich der Krankheitsaktivität im Darm. Da jedoch jeder entzündliche Prozess im Darm zu einer Erhöhung des Calprotectins führt, ist Calprotectin in der initialen Diagnostik aufgrund seiner eingeschränkten Spezifität problematisch und wird in diesem Zusammenhang häufig als ergänzender Marker eingestuft [14, 19]. Calprotectin gewinnt dann allerdings für die Beurteilung des individuellen Krankheitsverlaufes an Bedeutung. Der Versuch, die Krankheitsaktivität mittels CRP, Calprotectin und Lactoferrin (Stuhl) zu ermitteln, erwies sich als im Vergleich zu den invasiven Verfahren wenig zufriedenstellend [63].

Durch entzündliche Prozesse im Darm kommt es zu einer eingeschränkten Aufnahme von Spurenelementen. Diese Veränderungen sollten man dringend feststellen, da sowohl Selen als Bestandteil der Selenoproteine als auch Zink als Bestandteil der Darmbarriere an der Immunabwehr beteiligt sind und ein Mangel dieser Spurenelemente zu einer erhöhten Keimbelastung führen kann, mit eventueller Krankheitsexazerbation als Folge [64].

Die Resorption von Zink bzw. Selen findet im Duodenum und Jejunum statt [45]. Durch Entzündungsprozesse in diesem Bereich kommt es zu einer gestörten Aufnahme und somit zu einem Mangel an Spurenelementen. Die Absorption ist umso stärker beeinträchtigt, je schwerwiegender die Entzündungsreaktion ist. Somit könnten geringere Zink- und Selenspiegel für eine höhere Krankheitsaktivität

sprechen. Da bei PatientInnen mit Morbus Crohn die Entzündungsreaktion den gesamten Verdauungstrakt, inklusive Dünndarm, betreffen kann, sind diese PatientInnen besonders gefährdet. Ziel unserer Arbeit war es, die Brauchbarkeit von Zink und Selen im Serum als Malabsorptionsmarker bei PatientInnen mit CED zu prüfen. Als Grundlage galten vorangegangene Publikationen, welche sich mit der Aufnahme von Spurenelementen bei PatientInnen mit CED auseinandersetzten [58, 64, 65].

Um festzustellen, ob Zink- und Selenwerte im Blut als Malabsorptionsmarker fungieren und uns die aktuelle Krankheitsaktivität anzeigen können, haben wir unterschiedliche statistische Auswertungen durchgeführt. Die Krankheitsaktivität haben wir indirekt durch verschiedenste Faktoren abgedeckt. Einerseits haben wir Krankheitssymptome (Bauchschmerzen, Durchfall etc.) erhoben, die zum Zeitpunkt der Bestimmung der Blutwerte bei den PatientInnen vorhanden waren und auch bei *PUCAI* bzw. *PCDAI* zur Krankheitsaktivitätsbestimmung dienen. Andererseits haben wir mögliche Korrelationen von Zink- und Selenwerten mit CRP oder Calprotectin (Entzündungsmarker) untersucht. Zusätzlich fand bei den PatientInnen ohne CED-Therapie die Blutwertbestimmung bei Erstdiagnose statt, wo man von einer aktiven Krankheit ausgehen kann. Analog dazu kann man bei PatientInnen mit einer CED-Therapie eine Krankheitsremission annehmen.

Ojuawo et al. wiesen in [58] nach, dass sowohl die Mittelwerte von Zink, als auch die Mittelwerte von Selen (im Serum) bei Morbus Crohn signifikant unter den Mittelwerten der gesunden Kontrollgruppe liegen. Bei der Diagnose Colitis Ulcerosa kam es jedoch nur bei Selen zu einer signifikanten Unterschreitung des Mittelwertes der Kontrollgruppe.

Da wir über keine Daten von einer Kontrollgruppe verfügten, testeten wir die Mittelwerte des Zink- und Selengehalts im Serum gegen die Mittelwerte der Referenzbereiche. Diese stellen die Bereiche dar, in denen 95% der normalverteilten Zink- und Selenwerte der Gesamtpopulation liegen. Es macht daher Sinn, den Mittelwert einer nicht vorhandenen Kontrollgruppe mit dem Mittelwert des Referenzbereichs zu schätzen. Dabei zeigten sich, dass die Mittelwerte von Selen sowohl für MC, als auch für CU signifikant unter dem

Mittelwert des Referenzbereichs liegen. In beiden Fällen ist die Effektstärke stark. CED-U haben wir aufgrund der geringen PatientInnenzahl ($n = 2$) von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Bei Zink unterschreitet lediglich der Mittelwert für MC-PatientInnen den des Referenzbereichs signifikant. Auch hier ergab sich ein starker Effekt. Unsere Auswertungen decken sich daher mit den Ergebnisse von Ojuawo et al. [58]

Wir können daher schlussfolgern, dass speziell bei MC-PatientInnen aufgrund der Krankheitslokalisation und Absorptionsbeeinträchtigung Zink- und Selenwerte geringer sind als bei der Normalbevölkerung (siehe Hypothesen 1c und 2c). Weiters konnten wird unsere These der beeinträchtigten Absorption damit unterstützen, dass die mittleren Zinkwerte bei MC-PatientInnen signifikant kleiner waren als die mittleren Zinkwerte bei CU-PatientInnen. Da die Absorption von Zink und Selen in den gleichen Darmabschnitten (Duodenum, Jejunum) stattfindet, erwarteten wir dies auch für Selen, wie auch Castro Aguilar-Tablada et al. [56] in ihrer Publikation zeigen konnten. Unsere Daten lieferten allerdings für Selen keinen signifikanten Unterschied der Mittelwerte bezogen auf die beiden Krankheitsbilder.

Gîlcă-Blanariu et al. [66] verglichen in ihrer Publikation Zink- und Selenwerte von CED-PatientInnen vor Therapiebeginn und nach einem Jahr CED-Therapie. Sie wiesen nach, dass die Spurenelemente durch die Krankheitstherapie signifikant gesteigert wurden.

Die Datensätze, die uns für die retrospektive Datenanalyse zur Verfügung standen, enthielten keine Verlaufswerte. Darum konnten wir nur vergleichen, ob es einen signifikanten Unterschied in den mittleren Zink- und Selenwerten der PatientInnen mit Therapie und der PatientInnen ohne Therapie gibt. Dabei haben wir sowohl für Zink, als auch für Selen festgestellt, dass beide Werte bei PatientInnen mit Therapie (angenommen Krankheitsremission) signifikant höher (Zink-Werte im Schnitt um 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$, Selen-Werte im Schnitt um 1,9 $\mu\text{g}/\text{dl}$) waren als bei PatientInnen ohne CED-Therapie (aktive Krankheit). Dies unterstützt unsere Vermutung, dass die Höhe der Blutwerte mit der Krankheitsaktivität zusammenhängen. Es lässt sich hiermit jedoch nur eine reine Unterscheidung zwischen aktiver Krankheit und Krankheitsremission

treffen, einen Rückschluss auf die genaue Höhe der Krankheitsaktivität kann man daraus nicht gewinnen.

Bei Aufschlüsselung der unterschiedlichen Therapiemethoden führten sowohl der Einsatz von 5-ASA, als auch der Einsatz von Biologicals zu signifikant höheren Zinkwerten. Bei Selen konnte keine Erhöhung der Werte gezeigt werden. Ganz im Gegenteil, wir stellten sogar signifikant verringerte Selenwerte beim Einsatz von Biologicals fest.

Als wir zusätzlich Zink- und Selenwerte bei PatientInnen mit Symptomen und bei PatientInnen ohne Symptomen verglichen, konnten wir nur bei den mittleren Zinkwerten einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen, welcher wiederum für geringere Zinkwerte bei aktiver Krankheit (Symptome vorhanden) spricht.

Da höhere Werte von CRP als Entzündungsmarker im Blut und vor allem von Calprotectin als Entzündungsmarker im Stuhl auf eine höhere Krankheitsaktivität schließen lassen [63], untersuchten wir, ob hierbei eine signifikante negative Korrelation mit Zink und Selen im Serum (je höher die Entzündungswerte, desto geringer die Spurenelemente) festgestellt werden kann. Unsere Auswertung ergaben jedoch weder für CRP, noch für Calprotectin signifikante Korrelationen mit den Spurenelementen. Somit kann zumindest mit unseren Datensätzen kein ausreichender linearer Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Höhe der Spurenelemente im Serum gezeigt werden. Dabei muss jedoch auf die Limitationen unserer Studie (kleine Studienpopulation, unterschiedliche Messzeitpunkte, hohe Streuungen) verwiesen werden. Insgesamt konnten wir mit unserer Studie zeigen, dass es bei pädiatrischen PatientInnen mit einer CED zu einer Malabsorption von Zink und Selen kommt, welche sich durch verminderte Spiegel im Serum im Vergleich zur Gesamtbevölkerung auswirkt. Bei aktiver Krankheit (keine Therapie, Symptome) ist diese Verminderung zumindest bei Zink ausgeprägter vorhanden, als bei Krankheitsremission (Therapie/keine Symptome). Es konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass man durch die Messung von Zink und Selen im Serum auf die aktuelle Höhe der Krankheitsaktivität im Darm schließen kann.

Während der Durchführung unserer Studie beschäftigten sich auch Mechie et al. in ihrer Publikation [67] mit dem Einsatz von Zink zur Bestimmung der Krankheitsaktivität von CED-PatientInnen. Auch hier konnte kein ausreichender Zusammenhang gezeigt werden, um von den Serumwerten auf die aktuelle Krankheitsaktivität schließen zu können.

4.1 Limitationen

4.1.1 GRUPPENGROSSE

Die Gesamtzahl der TeilnehmerInnen betrug 33 Personen. Da aufgrund verschiedener Fragestellungen weitere Aufteilungen in Subgruppen erfolgten, waren die einzelnen PatientInnengruppen sehr klein. Vor allem bei der Gruppe der CED-U PatientInnen konnten nur zwei Personen eingeschlossen werden. Laut Literatur [2, 68] können jedoch auch nur 10 bis 15 Prozent der CED-PatientInnen weder mit MC noch mit CU diagnostiziert werden und fallen somit in die Gruppe der CED-U – und dies entspricht dem von uns gefundenen Anteil der kleinsten Gruppe. Letztlich ist unsere Studie eine regionale Studie mit CED-PatientInnen aus unserem Bundesland, nicht aber aus ganz Österreich.

4.1.2 KONTROLLGRUPPE

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist das Fehlen von Kontrollgruppen. Aufgrund der retrospektiven Datenanalyse konnten diese nicht mehr etabliert werden.

4.1.3 ZEITPUNKT

Die Blutabnahme zur Bestimmung von Zink- und Selen wurde leider nicht bei allen PatientInnen zur gleichen Zeit durchgeführt. Am aussagekräftigsten wäre eine Bestimmung bei Erstpräsentation ohne vorherige Therapie, da man hier die Veränderung der Blutwerte bei aktiver Krankheit erahnen kann. Dies war leider nur bei 8 von 33 PatientInnen der Fall. Zusätzlich gelang es uns nicht, mehrmalige Messungen bei den gleichen PatientInnen durchzuführen. Dadurch war es uns auch nicht möglich, die Veränderung der Spurenelemente im Krankheits- bzw. Therapieverlauf zu beurteilen und zu vergleichen.

4.2 Ausblick

Abschließend ist zu sagen, dass wir aufgrund der gefundenen Ergebnisse bezüglich unserer Hypothese optimistisch in die Zukunft blicken können. Vor allem bei MC konnten wir zeigen, dass es einen deutlichen Unterschied der Werte bei PatientInnen vor Therapiebeginn und bei PatientInnen mit Therapie gab. Somit wäre vor allem bei diesem Krankheitsbild der zukünftige Einsatz der Bestimmung von Spurenelement-Spiegel als Malabsorptionsmarker zur Frequenzverringern der

invasiven Diagnostik gut denkbar. Bevor dieses *Tool* routinemäßigen Einsatz finden könnte, würden wir die nochmalige Durchführung unserer Studie empfehlen. Diese sollte dann jedoch multizentrisch, prospektiv und mit Kontrollgruppen (jeweils mit entsprechend großen Populationen) erfolgen. Idealerweise sollten sowohl eine Kontrollgruppe mit gastrointestinalen Erkrankungen, nicht aber CED („*disease control group*“) und einer Kontrollgruppe ohne jegliche gastrointestinale Erkrankung eingeschlossen werden. Somit könnte man noch genauer erforschen, ob der Mangel und die Absorptionsstörung ausschließlich bei CED, oder aber auch bei anderen Darmerkrankungen bzw. im Allgemeinen bei Kindern und Jugendlichen in dieser Altersklasse auftritt.

5 Literaturverzeichnis

- [1] Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA pediatrics*. 2015;169(11):1053-60.
- [2] Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol*. 1978;31(6):567-77.
- [3] Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(1):91-9.
- [4] Peppercorn M, Cheifetz A. Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease. In: Post T, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 06, 2018).
- [5] Bamias G, Cominelli F. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease: current concepts. *Current opinion in gastroenterology*. 2007;23(4):365-9.
- [6] Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8:458.
- [7] Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2012;18(41):5862-9.
- [8] 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. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(2):154-63.
- [9] Gasche C, Grundtner P. Genotypes and phenotypes in Crohn's disease: do they help in clinical management? *Gut*. 2005;54(1):162-7.
- [10] Higuchi L, Bousvaros A. Epidemiology and environmental factors in inflammatory bowel disease in children and adolescents. In: Post T, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 6, 2018).
- [11] Buller HA. Problems in diagnosis of IBD in children. *The Netherlands journal of medicine*. 1997;50(2):S8-11.
- [12] CDHNF/NASPGHAN. Pediatric Inflammatory Bowel Disease - Evaluation and Management 2010 [2nd Edition]; [Available from: https://www.naspghan.org/files/documents/pdfs/medical-resources/ibd/NEW_PediatricIBDSlideSet_2ndEdition.pdf].
- [13] Setty M, Russell G, Bousvaros A. Clinical manifestations of Crohn disease in children and adolescents In: Post T, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 7, 2018).

- [14] Higuchi L, Bousvaros A. Clinical presentation and diagnosis of inflammatory bowel disease in children. In: Post T, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 6, 2018).
- [15] Lissauer T, Clayden G. Illustrated Textbook of Paediatrics. 4 ed. Edinburgh: Mosby; 2011. p. 235-7.
- [16] Bousvaros A, Setty M, Kaplan J. Management of mild to moderate ulcerative colitis in children and adolescents. In: Post T, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September, 6 2018).
- [17] KG ADGC. Extraintestinale Manifestationen 2018 [Available from: <http://www.chronisch-entzuendliche-erkrankungen.de/morbus-crohn-extraintestinale-manifestationen/>].
- [18] Gortner L, Meyer S, Sitzmann F. Duale Reihe Pädiatrie. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2012. p. 286-91.
- [19] Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, Shyangdan D, Arasaradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2013;17(55):xv-xix, 1-211.
- [20] Kruis W, Phuong Nguyen G. Iron Deficiency, Zinc, Magnesium, Vitamin Deficiencies in Crohn's Disease: Substitute or Not? Digestive diseases (Basel, Switzerland). 2016;34(1-2):105-11.
- [21] Danko I. Response of Iron Deficiency Anemia to Intravenous Iron Sucrose in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG. 2016;21(2):162-8.
- [22] Syed S, Kugathasan S, Kumar A, Prince J, Schoen BT, McCracken C, et al. Use of Reticulocyte Hemoglobin Content in the Assessment of Iron Deficiency in Children With Inflammatory Bowel Disease. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2017;64(5):713-20.
- [23] Roy M. Endoscopic diagnosis of inflammatory bowel disease. In: Post T, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 6, 2018).
- [24] Bousvaros A. Overview of the management of Crohn disease in children and adolescents. In: Post T, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 6, 2018).
- [25] Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 1991;12(4):439-47.

[26] Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J, et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(8):1218-23.

[27] Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133(2):423-32.

[28] Sonavane AD, Sonawane P, Amarapurkar DN. Inflammatory Bowel Disease Across the Age Continuum: Similarity and Disparity. *Indian journal of pediatrics*. 2018.

[29] Campos FG, Waitzberg DL, Teixeira MG, Mucerino DR, Habr-Gama A, Kiss DR. Inflammatory bowel diseases: principles of nutritional therapy, *Revista do Hospital das Clínicas*. 2002;57:187-98.

[30] Wasko-Czopnik D, Paradowski L. The influence of deficiencies of essential trace elements and vitamins on the course of Crohn's disease. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2012;21(1):5-11.

[31] Bousvaros A, Setty M, Kaplan J. Management of severe or refractory ulcerative colitis in children and adolescents. In: Post T, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 6, 2018).

[32] Sheth S, Lamont T. Toxic megacolon. In: Post T, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 6, 2018).

[33] Rufo P. Important health maintenance issues for children and adolescents with inflammatory bowel disease. In: Post T, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 6, 2018).

[34] Teitelbaum J. Growth failure and poor weight gain in children with inflammatory bowel disease. In: Post T, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 6, 2018).

[35] Teitelbaum J. Nutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. In: Post T, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 6, 2018).

[36] Pazirandeh S, Burns D, Griffin I. Overview of dietary trace minerals In: Post T, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 6, 2018).

[37] Institute of Medicine F, Nutrition B. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. *Dietary Reference Intakes: A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients*. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences.; 1998.

- [38] Abrams S. Zinc deficiency and supplementation in children and adolescents. In: Post T, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 6, 2018).
- [39] Griffin IJ, Kim SC, Hicks PD, Liang LK, Abrams SA. Zinc Metabolism in Adolescents with Crohn's Disease. *Pediatric Research*. 2004;56:235.
- [40] Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *The Journal of nutrition*. 2000;130(5S Suppl):1378s-83s.
- [41] Ohashi W, Fukada T. Contribution of Zinc and Zinc Transporters in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of immunology research*. 2019;2019:8396878-.
- [42] Ho E, Dukovcic S, Hobson B, Wong CP, Miller G, Hardin K, et al. Zinc transporter expression in zebrafish (*Danio rerio*) during development. *Comparative biochemistry and physiology Toxicology & pharmacology : CBP*. 2012;155(1):26-32.
- [43] Institute of Medicine Panel on M. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2001 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2001.
- [44] Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar AH. Zinc is an Essential Element for Male Fertility: A Review of Zn Roles in Men's Health, Germination, Sperm Quality, and Fertilization. *Journal of Reproduction & Infertility*. 2018;19(2):69-81.
- [45] Verlag D. Zinkabhängige Enzymfunktionen 2015 [Available from: <http://www.vitalstoff-lexikon.de/Spurenelemente/Zink/Funktionen.html>].
- [46] Wiegand S, Zakrzewski SS, Eichner M, Schulz E, Gunzel D, Pieper R, et al. Zinc treatment is efficient against *Escherichia coli* alpha-haemolysin-induced intestinal leakage in mice. *Scientific reports*. 2017;7:45649.
- [47] Naber TH, van den Hamer CJ, Baadenhuysen H, Jansen JB. The value of methods to determine zinc deficiency in patients with Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1998;33(5):514-23.
- [48] Schoelmerich J, Becher MS, Hoppe-Seyler P, Matern S, Haeussinger D, Loehle E, et al. Zinc and vitamin A deficiency in patients with Crohn's disease is correlated with activity but not with localization or extent of the disease. *Hepato-gastroenterology*. 1985;32(1):34-8.
- [49] Mocchegiani E, Brignola C, Iannone P, Campieri M, Pasquali M, Lanfranchi GA, et al. Levels of zinc and thymulin in plasma from patients with Crohn's disease. *Journal of clinical & laboratory immunology*. 1990;32(2):79-84.

[50] Siva S, Rubin DT, Gulotta G, Wroblewski K, Pekow J. Zinc Deficiency is Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(1):152-7.

[51] Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9 ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2004.

[52] Institute of Medicine Panel on Dietary A, Related C. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington (DC): National Academies Press (US)

Copyright 2000 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2000.

[53] Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: a review. *The Science of the total environment*. 2008;400(1-3):115-41.

[54] Hatanaka N, Nakaden H, Yamamoto Y, Matsuo S, Fujikawa T, Matsusue S. Selenium kinetics and changes in glutathione peroxidase activities in patients receiving long-term parenteral nutrition and effects of supplementation with selenite. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2000;16(1):22-6.

[55] Phillips S, Jensen C. Micronutrient deficiencies associated with malnutrition in children. In: Post T, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 6, 2018).

[56] Castro Aguilar-Tablada T, Navarro-Alarcon M, Quesada Granados J, Samaniego Sanchez C, Rufian-Henares JA, Nogueras-Lopez F. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Are Associated with Decreased Serum Selenium Concentrations and Increased Cardiovascular Risk. *Nutrients*. 2016;8(12).

[57] Andoh A, Hirashima M, Maeda H, Hata K, Inatomi O, Tsujikawa T, et al. Serum selenoprotein-P levels in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2005;21(5):574-9.

[58] Ojuawo A, Keith L. The serum concentrations of zinc, copper and selenium in children with inflammatory bowel disease. *The Central African journal of medicine*. 2002;48(9-10):116-9.

[59] Rannem T, Ladefoged K, Hylander E, Hegnhøj J, Jarnum S. Selenium status in patients with Crohn's disease. *The American journal of clinical nutrition*. 1992;56(5):933-7.

[60] GmbH LTEL. Zink, ohne Enteiweißung. 2018.

[61] gmbh gu. Techniken der Atomabsorptionsspektrometrie [Available from: <http://www.umweltlabor.de/Labor/aaa.htm>].

[62] Hyams JS, Mandel F, Ferry GD, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Relationship of common laboratory parameters to the activity of Crohn's disease in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1992;14(2):216-22.

[63] Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(6):802-19; quiz 20.

[64] #xee, lc, #x103, -Blanariu G-E, Diaconescu S, Ciocoiu M, et al. New Insights into the Role of Trace Elements in IBD. *BioMed Research International*. 2018;2018:9.

[65] Griffin IJ, Kim SC, Hicks PD, Liang LK, Abrams SA. Zinc metabolism in adolescents with Crohn's disease. *Pediatr Res*. 2004;56(2):235-9.

[66] Stochel-Gaudyn A, Fyderek K, Koscielniak P. Serum trace elements profile in the pediatric inflammatory bowel disease progress evaluation. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2019;55:121-6.

[67] Mechie NC, Mavropoulou E, Ellenrieder V, Petzold G, Kunsch S, Neesse A, et al. Serum vitamin D but not zinc levels are associated with different disease activity status in patients with inflammatory bowel disease. *Medicine*. 2019;98(15):e15172.

[68] Chandradevan R, Hofmekler T, Mondal K, Harun N, Venkateswaran S, Somineni HK, et al. Evolution of Pediatric Inflammatory Bowel Disease Unclassified (IBD-U): Incorporated With Serological and Gene Expression Profiles. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;24(10):2285-90.

[69] Thomas L. *Labor und Diagnose – Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 8 ed. Frankfurt, Germany: Th-Books; 2012.

[70] Labordiagnostik KlfMuC. *Analysenverzeichnis 2015* [Available from: <http://www1.kages.at/layouts/15/KAGES.KIMCL/Analysenverzeichnis.aspx>].

Anhang – Projektplan

Mitte März 2017	Erste Gespräche und Treffen mit Frau Univ. -Prof. ⁱⁿ Almuthe Hauer bezüglich Themenfindung. Es wurde beschlossen, sich die Veränderungen von den beiden Spurenelementen Zink und Selen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen anzuschauen.
16. Mai 2017	Erstes Treffen mit Priv.-Doz. Dr. Jahnel. Übernahme der Erstbetreuerschaft und Festlegung des Fokus auf Zink- und Selen-Werte und Detailplanung.
Mai bis Juni 2017	regelmäßiger Kontakt mit beiden Betreuern und Anfertigung einer PatientInnenliste. Kontaktaufnahme mit Herrn Dr. Petek vom Laborinstitut LORENZ&PETEK bezüglich Zink- und Selen-Werte der ausgewählten PatientInnen.
Juli 2017	Persönliches Treffen mit Herrn Dr. Petek, Erläuterung der Arbeit und Abholung der PatientInnen-Daten.
Oktober 2017	Erstellung eines Zeitplans und Festlegung des Beginns der Arbeit mit Sommer 2018, aufgrund der Absolvierung eines Auslandssemesters
Juni bis Oktober 2018	Literaturrecherche und Beginn des theoretischen Teils
Oktober bis Dezember 2018	Erstellung, Einreichung und Korrektur des Ethikantrags und des Konzeptformulars.

Jänner 2019	Beginn mit der Datenerhebung
Februar 2019	positives Ethik-Votum, Ende der Datenerhebung
März 2019	Kontaktaufnahme mit Ass.-Dr. Joachim Zobel bezüglich Datenverarbeitung und statistischen Auswertung
März – Juni 2019	regelmäßige Treffen mit Ass.-Dr. Zobel, Fertigstellung der Statistik und Darstellung der Ergebnisse
Juli – August 2019	Fertigstellung der Ergebnisse und Beginn mit der Diskussion
September bis November 2019	Letzte Feinheiten der Arbeit, Korrektur, Abstract (in englischer und deutscher Sprache)
05. Dezember 2019	10-minütige Präsentation der fertigen Arbeit im Rahmen der Laborbesprechung
Dezember 2019	Letzte Korrektur und Einreichen der Arbeit

Anhang – Referenzwerte

Zink [69]

Alter	Geschlecht	Referenzbereich	Einheit
18 Jahre		75 - 100	µg/dl
darüber		60 - 120	µg/dl

Selen [69]

Alter	Geschlecht	Referenzbereich	Einheit
altersunabhängig		7,4 bis 13,9	µg/dl

Calprotectin [70]

Alter	Geschlecht	Referenzbereich	Einheit
altersunabhängig		0 – 50	µg/g St

Eisen [70]

Alter	Geschlecht	Referenzbereich	Einheit
4 Wochen		60 - 200	µg/dl
25 Wochen		28 - 135	µg/dl
1 Jahr		35 - 150	µg/dl
16 Jahre		60 - 180	µg/dl
darüber		50 - 160	µg/dl

Hämoglobin [70]

Alter	Geschlecht	Referenzbereich	Einheit
20 Wochen		10,5 - 13,5	g/dl
2 Jahre		11,2 - 13,5	g/dl
6 Jahre		11,4 - 14,0	g/dl
12 Jahre		11,8 - 15,5	g/dl
darüber	männlich	13,0 - 17,5	g/dl
darüber	weiblich	12,0 - 15,3	g/dl

CRP [70]

Alter	Geschlecht	Referenzbereich	Einheit
altersunabhängig		0 – 5	mg/l

