

Aus der Klinik Rosenberg  
der Deutschen Rentenversicherung Westfalen  
Bad Driburg  
Leitender Arzt Dr. med. Harald Fischer  
Vormals Dr. med. Dierk Rosemeyer

---

Proteinurie  
als Aktivitätsparameter  
bei chronisch entzündlichen  
Darmerkrankungen

Inaugural – Dissertation  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Helmut Walter Kulik

aus  
Großenritte (Landkreis Kassel)

2009

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

---

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Lügering

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik

Tag der mündlichen Prüfung: 19.02.2009

Aus der Klinik Rosenberg  
der Deutschen Rentenversicherung Westfalen, Bad Driburg

Leitender Arzt: Dr. med. Harald Fischer

Vormals: Dr. med. Dierk Rosemeyer

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Lügering

Koreferent: Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik

## Zusammenfassung

Proteinurie als Aktivitätsparameter  
bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Helmut Kulik

Die vorliegende Studie befasste sich mit der Erhebung und Auswertung von CED-Patienten - Daten aus Rehabilitationskliniken.

Im Untersuchungszeitraum von Januar 2004 bis Oktober 2005 wurden bei 134 CED-Patienten anhand von standardisierten Wochenberichten und Laborparametern aktuelle Daten zu Verlauf und Kontrolle der Krankheitsaktivität gesammelt.

Ziel dieser Studie war es, zu prüfen, ob tubulär oder glomerulär sezernierte Urin-Proteine bei CED-Patienten qualitativ und/oder quantitativ mit der Krankheitsaktivität korrelieren. Damit würde sich einerseits der Verdacht einer Nierenbeteiligung als extraintestinale Manifestation der CED erhärten und andererseits eine Proteinurie als zusätzlicher Aktivitätsparameter bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nutzen lassen. Zum Vergleich wurden Krankheits-indices und serologische Parameter herangezogen.

Bei Morbus Crohn - Patienten konnte eine mäßige ( $r$  etwa 0,35) Korrelation zwischen den Entzündungsparametern CRP und BSG und einer  $\alpha$ 1-Mikroglobulinurie festgestellt werden.

Ein ähnlicher Zusammenhang konnte auch für die Colitis ulcerosa gesichert werden.

Von den verwendeten Krankheitsindices korrelierte lediglich der CDAI mit  $\alpha$ 1-Mikroglobulin ( $r = 0,44$ ).

Eine  $\alpha$ 1-Mikroglobulinurie von 10 mg/l trennt am besten Morbus Crohn - Patienten mit aktiver und inaktiver Erkrankung: Vorhersagewerte für aktive bzw. in Remission befindliche Crohn-Erkrankung liegen hier bei jeweils etwa 70%. Die Spezifität beträgt 80%, die Sensitivität 60%.  $\alpha$ 1-Mikroglobulin korreliert somit bereits bei mäßig aktiv erkrankten MC- und CU-Patienten mit der serologischen Entzündungsaktivität, bei MC-Patienten auch mit dem CDAI.

Die glomerulär sezernierten Urin-Proteine Albumin und IgG zeigten weder bei Morbus Crohn noch bei Colitis ulcerosa eine Korrelation zu Entzündungsparametern oder Krankheitsindices und wären erst bei stärkeren Erkrankungsgraden erhöht zu erwarten.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.02.2009

---

1. Einführung	1
1.1. Einleitung	1
1.2. Stand der Literatur	5
1.3. Fragestellung	8
2. Methodik	9
2.1. Patientengut	9
2.2. Einschlusskriterien	13
2.3. Prüfgrößen	15
2.3.1. Albumin	15
2.3.2. IgG	16
2.3.3. $\alpha$ 1-Mikroglobulin	17
2.4. Datenerfassung	18
2.4.1. Crohn`s Disease Activity Index nach Best (CDAI)	19
2.4.2. Clinical Activity Index nach Rachmilewitz (CAI)	19
2.4.3. Index nach Truelove und Witts	20
2.5. Durchführung	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	22
3.1.1. Krankheitsindices versus CRP	22
3.1.2. Entzündungsparameter Blut versus Urin	22
3.2. Patienten mit Morbus Crohn	25
3.2.1. CDAI versus Blut-Parameter	25
3.2.2. CDAI versus Urin-Parameter	26
3.2.3. CRP und BSG versus $\alpha$ 1-Mikroglobulin	31

3.3. Patienten mit Colitis ulcerosa	32
3.3.1. CAI versus Blut-Parameter	32
3.3.2. CAI versus Urin-Parameter	32
3.3.3. Truelove-Index versus Blut-Parameter	33
3.3.4. Truelove-Index versus Urin-Parameter	34
3.3.5. CRP und BSG versus $\alpha$ 1-Mikroglobulin	34
4. Diskussion	36
4.1. Krankheitsaktivität und Schweregrad	36
4.2. Unsicherheitsfaktoren	37
4.3. Entzündungsparameter (Aktivität) und Proteinurie	39
4.4. Krankheitsindices (Schwere) und Proteinurie	40
4.4.1. Morbus Crohn: CDAI und Proteinurie	40
4.4.2. Colitis ulcerosa: CAI und Proteinurie	41
4.4.3. Colitis ulcerosa: Truelove-Index und Proteinurie	42
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	42
6. Literaturverzeichnis	44
Danksagung	49
Lebenslauf	50
Anhang	

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAI	Clinical Activity Index
CDAI	Crohn`s Disease Activity Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
Ges.	Gesamt
GIT	Gastrointestinaltrakt
Hb	Hämoglobin
IgA	Immunglobulin Typ A
IgG	Immunglobulin Typ G
MC	Morbus Crohn
MW	Mittelwert
n	Zahl (der Patienten)
npv	negative predictive value
ns	nicht signifikant
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
ppv	positive predictive value
r	Korrelationskoeffizient
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor Alpha
vs.	versus
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
Z. n.	Zustand nach
5-ASA	5-Aminosalicylsäure

# 1. Einführung

## 1.1. Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) sind Krankheitsentitäten mit einer besonderen sozialmedizinischen Bedeutung. Die Häufigkeit hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen und betrifft kulturell hoch entwickelte Gesellschaften in Nordeuropa und Nordamerika. Dabei sind vorwiegend Menschen betroffen, die in Wohlstand und unter überdurchschnittlichen hygienischen Verhältnissen aufgewachsen sind.

In fünf Regionen Deutschlands wurden für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa epidemiologische Daten zwischen 1962 und 1995 zusammengetragen [37]. Daraus lässt sich bei einem medianen Erkrankungsalter von etwa 35 Jahren für Morbus Crohn eine Inzidenz von 5,0 und eine Prävalenz von 180 pro 100000 Einwohner ableiten. Auf der Grundlage der vorhandenen Daten wurde für Colitis ulcerosa eine Inzidenz ermittelt, die je nach Region zwischen 2,0 und 5,1/100000 schwankt.

Dies entspricht in Deutschland bis zu 150.000 Morbus Crohn-Patienten und etwa 90.000 Colitis ulcerosa-Betroffenen. Berücksichtigt man zusätzlich die zahlreichen Patienten mit Proktitis ulcerosa, so dürfte sich die absolute Zahl auf etwa 180.000 Colitis ulcerosa-Patienten verdoppeln. Für Nordamerika wurden bei beiden Erkrankungen zusammen Inzidenzen zwischen 7 und 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner ermittelt [37].

Betroffen sind vorwiegend junge, im Arbeitsprozess stehende Menschen. Direkte und indirekte Kosten, die durch die Behandlung der Erkrankung und durch Arbeitsausfall entstehen, sind erheblich und rechtfertigen einen hohen Therapie- und Forschungsaufwand.

Bemerkenswert ist, dass trotz aller Bemühungen die Ätiologien von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa weiterhin nicht sicher geklärt sind. Allerdings verdichten sich Hinweise auf einen primären mukosalen Barrieredefekt, der sekundär eine komplexe und chronifizierte Entzündungsreaktion zur Folge hat. An dieser Entzündungsreaktion sind u. a. zahlreiche proinflammatorische

Zytokine beteiligt (TNF- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ , Interleukin 4, 5, 6 und 12), die aufgrund von Unterschieden der Antigenpräsentation in der Darmmukosa vermehrt exprimiert werden [16]. Diese chronifizierte Entzündung kann pathophysiologisch als Folge einer genetisch mitverursachten aggressiven zellulären Immunantwort auf im Darmlumen befindliche bakterielle Antigene aufgefasst werden [23].

Da eine ursächliche Therapie bislang nicht möglich war, hat man sich darauf beschränken müssen, eine entzündliche Reaktion systemisch oder lokal zu hemmen. Eine spezifische Blockade einzelner Zytokine durch neue biologische Therapieansätze (z. B. TNF- $\alpha$ -Antikörper) hat sich bislang wegen der Kosten und Nebenwirkungen nicht allgemein durchsetzen können und bleibt Sonderfällen vorbehalten. Die konservative (medikamentöse) Therapie einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung beruht daher auf dem Prinzip der Verhinderung oder Hemmung einer entzündlichen Reaktion durch Corticosteroide, Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) oder spezifische Antiphlogistika (5-Aminosalicylsäure, Sulfasalazin). Wegen der bekannten systemischen Nebenwirkungen aller o. g. Medikamente wurden in den letzten Jahren zunehmend Präparate eingesetzt, die je nach Galenik (first-pass-effect) oder Applikationsform (Klysmen, Suppositorien) im Wesentlichen lokal wirksam sind und einen Fortschritt in der Behandlung einer CED darstellen. Voraussetzung für ihre differenzierte Verwendung ist die genaue Kenntnis des Befallsmusters.

Eine besondere Herausforderung in der Diagnostik stellt die Objektivierung und Quantifizierung der entzündlichen Aktivität einer CED dar, da hierauf therapeutische Entscheidungen beruhen. In der klinischen Praxis finden dabei zumeist neben einer ausführlichen Anamnese mit körperlicher Untersuchung etablierte Entzündungsparameter (CRP, BSG, Thrombozyten, Fibrinogen) Verwendung. Eine instrumentelle Diagnostik (Sonographie, Endoskopie, Computertomographie) ist vor allem bei der Erst-Diagnose, der Dokumentation des Befallsmusters und der Frage möglicher Komplikationen von Bedeutung.

Die Erfassung der allgemeinen Gesamt-Krankheitsaktivität orientiert sich an der Zusammenfassung und Wertung aller klinischen, labordiagnostischen und

endoskopischen Befunde. Trotz aller Bemühungen von Ärzten und Patienten wird eine exakte Beurteilung der klinischen Krankheitsaktivität durch widersprüchlichen Ausfall subjektiver und objektiver Kriterien nicht selten erschwert: Bei normalen oder weniger auffälligen Entzündungsparametern klagen Patienten gelegentlich über stärkere Schmerzen, Durchfälle, Gewichtsverlust, eingeschränkte Leistungsfähigkeit und reduziertes Wohlbefinden. Dabei sind zudem entweder von der CED unabhängige Erkrankungen (z. B. Reizdarmsyndrom, Lactoseintoleranz) oder Zusatzerkrankungen (z. B. Superinfektionen) neben evtl. Komplikationen (z. B. narbige Stenosen) zu berücksichtigen. Eine oft zu beobachtende Diarrhoe ist zwar Bestandteil der meisten Krankheitsindices (z. B. des CDAI), muss aber nicht in jedem Fall auch Folge der Entzündungsstärke einer CED sein (z. B. chologene Diarrhoe). Ihre differenzialdiagnostische Einordnung ist gelegentlich schwierig.

Die Frage einer krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeit oder Berentung ist häufig Gegenstand gastroenterologischer Gutachten und kann zu gerichtlichen Auseinandersetzungen führen.

Als hilfreich zur vergleichenden Beurteilung der Krankheitsaktivität im Rahmen von Studien hat sich die Entwicklung spezieller Indices (z. B. CDAI bei Morbus Crohn [5], CAI [29] und Truelove-Index [39] bei Colitis ulcerosa) erwiesen, die eine Anzahl subjektiver und objektiver Kriterien (ohne endoskopischen Befund) zusammenfassen und die Krankheitsaktivität im Sinne einer mathematischen Formel erfassen. Der Vorteil einer besseren Vergleichbarkeit muss dabei gegen den Nachteil einer eventuell weniger individuellen Beurteilung abgewogen werden.

In der klinischen Praxis sind solche Indices zumeist nicht notwendig, da die Einzelbefunde bekannt sind und bewertet werden können, finden aber bei vergleichenden Beobachtungen, Studien und Gutachten häufig Verwendung.

Bei der Verlaufsbeurteilung einer CED sind zahlreiche extraintestinale Manifestationen bekannt, die überwiegend mit der Krankheitsaktivität korrelieren. Sie können diagnostische Hinweise geben und bei der Aktivitäts- und Verlaufsbeurteilung hilfreich sein. Bekannte und häufigere extraintestinale Manifestationen sind Arthralgien, Uveitis/Iridocyclitis und Erythema nodosum, die

sich bei erfolgreicher Therapie der CED entsprechend zurückbilden. Daneben kann es Begleiterscheinungen einer CED geben, die nicht mit der Krankheitsaktivität korrelieren (Pyoderma gangraenosum, primär sklerosierende Cholangitis) und andere, die eher selten auftreten und daher nicht immer als extra-intestinale Manifestationen bekannt sind. Falls sie klinisch in Erscheinung treten (Pankreatitis, Cholestase bei primär sklerosierender Cholangitis, Nephritis), kann nicht immer exakt ausgeschlossen werden, ob eventuell nicht auch an der Behandlung der CED beteiligte Medikamente zu ihrer Entstehung beigetragen haben. Medikamentöse Therapien, die für eine konsequente Behandlung der CED notwendig sind, werden dann gegebenenfalls vorzeitig beendet.

Eine Nierenbeteiligung bei aktiver CED zeigt sich z. B. in einer Oxalat-Nephrolithiasis: Calciumoxalatsteine entstehen häufiger bei Patienten mit Morbus Crohn-Befall oder nach Resektionen des terminalen Ileums. Unter normalen Bedingungen wird mit der Nahrung aufgenommenes Oxalat (u. a. in Spinat, Rhabarber, Schokolade, Tee, Cola) im Darm durch Calcium gebunden und als unlösliches Calciumoxalat ausgeschieden. Tritt im Rahmen eines Gallensäurenverlustsyndroms eine Steatorrhoe auf, wird Kalzium vorrangig durch freie Fettsäuren gebunden. Infolge des relativen Mangels an freiem, Oxalat bindendem Calcium kann Oxalat resorbiert werden und bei der Ausscheidung über die Nieren Konkreme bilden [1].

Eine Pyelonephritis oder, in fortgeschrittenen Fällen, eine Amyloidose können ebenfalls Ausdruck einer Nierenbeteiligung sein.

Bereits Jensen (1950) [20] und Chapin (1956) [7] beschrieben histologisch in einem hohen Anteil obduzierter Nieren von CED-Patienten glomeruläre Veränderungen (70% bzw. 33%) und tubuläre Degenerationen (Chapin: 56%), die klinisch nicht manifest waren. Besonders wurde von Jensen histologisch eine Übereinstimmung zwischen dem Grad der glomerulären Endothelproliferation und der Aktivität der Colitis ulcerosa beobachtet.

Der vermutete Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Nierenveränderungen wurde in den vergangenen drei Jahrzehnten zum Gegenstand verschiedener wissenschaftlicher Arbeiten.

## 1.2. Stand der Literatur

Stokke [35] berichtete 1976 erstmals über ein nephrotisches Syndrom bei zwei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, das sich nach erfolgreicher Therapie beseitigen ließ. Rovenskaya [31] beobachtete 1979 an obduzierten Nieren von Colitis ulcerosa-Patienten zu etwa gleichen Anteilen glomeruläre und tubuläre Läsionen. Bemerkenswert war, dass tubuläre Schädigungen durchweg bei schwereren Formen der Colitis ulcerosa auftraten. Eine klinische Manifestation der histologischen Veränderungen war hingegen nicht beobachtet worden. Bis in die 90er Jahre wurden verschiedene Untersuchungen, u. a. von Aguglia [2], Caruana [6] und Hubert [18] veröffentlicht, die ein nephrotisches Syndrom bei Patienten mit Colitis ulcerosa bestätigten, dessen histologisches Korrelat einer Glomerulonephritis oder Glomerulosklerose entsprach. Eine erfolgreiche Behandlung der Colitis mit Colektomie bzw. Steroiden und Sulfasalazin beseitigte das nephrotische Syndrom und legte den Verdacht einer glomerulären Schädigung als Ausdruck einer extraintestinalen Manifestation der Colitis ulcerosa nahe.

Im gleichen Zeitraum wurden ähnliche Beobachtungen für den Morbus Crohn von Dyduch [9], Hubert [18], Glassmann [13] und weiteren Autoren beschrieben. Die dabei beobachteten Glomerulonephritiden gingen in allen untersuchten Fällen mit renalen Immunkomplexablagerungen einher. Seither gilt eine Nierenbeteiligung als extraintestinale Manifestation bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen als gesichert und scheint mit der Krankheitsaktivität zu korrelieren.

In den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts entwickelt sich eine breite Diskussion hinsichtlich der Ätiologie der bei CED-Patienten beobachteten Proteinurie. Zahlreiche Arbeiten wurden veröffentlicht, die Aufschluss darüber geben sollten, ob und welche Art der Proteinurie bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung auf der Krankheitsaktivität und damit der Krankheit selbst beruht oder aber Folge der Verwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika (5-Aminosalicylsäure bzw. Sulfasalazin) ist.

1991 fand Sninsky [34] in einer multizentrischen Studie bei Patienten mit Colitis ulcerosa eine signifikante Ausscheidung der tubulären Markerproteine Alkalische Phosphatase und N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase im Urin, bevor eine Behandlung mit Antiphlogistika eingeleitet wurde.

Mahmud [26] konnte 1994 in einer Untersuchung mit 43 Morbus Crohn- und 52 Colitis ulcerosa-Patienten nachweisen, dass eine Mikroalbuminurie signifikant mit der Krankheitsaktivität korrelierte, die anhand klinischer Indices ermittelt wurde. Der Mittelwert der Mikroalbumine lag bei Morbus Crohn zwar höher als bei Colitis ulcerosa, der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Auch im Stadium der Remission wurde eine signifikante Mikroalbuminurie beobachtet, die als Hinweis für eine fortbestehende Entzündung auf niedrigem Niveau gedeutet wurde. Ein Hinweis für eine tubuläre Proteinurie wurde wegen des fehlenden Nachweises von Gluthation-S-Transferase-Pi im Urin bei keinem der untersuchten Patienten gefunden. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Therapie mit 5-Aminosalicylsäure und der Mikroalbuminurie bei aktiver Erkrankung beobachtet. Der Autor folgerte daraus, dass Mikroalbumine als sensible Kontrollparameter der Aktivität der CED und ihrer Therapie dienen könnten und nicht als ihre Nebenwirkung aufzufassen sind.

Schreiber [33] untersuchte 1997 an 223 CED-Patienten, ob 5-Aminosalicylsäure eine interstitielle Nephritis auslöst. Bei höheren Dosen der 5-ASA konnte der Nachweis tubulärer Membranproteine (AP,  $\gamma$ -GT) im Urin erbracht und als Hinweis für eine tubuläre Läsion gedeutet werden. Die Autoren fügen hinzu, dass eine Therapie mit hohen Dosen von 5-ASA sich an hoher Krankheitsaktivität orientiert. Daher könne nicht klar differenziert werden, ob das Medikament oder die Krankheitsaktivität den tubulären Schaden auslöst. 11% der Patienten ohne Behandlung mit 5-ASA zeigten ebenfalls eine tubuläre Proteinurie. Die Autoren verweisen auf neuere Fallbeschreibungen, denen zufolge bei einem 5-ASA-induzierten Nierenschaden eher von einem akuten allergischen Ereignis auszugehen ist als von chronischer Toxizität im Sinne einer interstitiellen Nephritis. Eine abschließende Beurteilung hinsichtlich der Ursache tubulärer Proteinurie war zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

Herrlinger [15] beobachtete 2000 an 51 Morbus Crohn- und 44 Colitis ulcerosa Patienten einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität anhand klinischer Indices und einer tubulären Proteinurie, unabhängig von der Behandlung mit 5-ASA. Bei 39% der Patienten mit Morbus Crohn und 64% der Colitis ulcerosa-Patienten wurde, entsprechend der erhöhten Krankheitsaktivität, ein Anstieg der  $\alpha$ 1-Mikroglobuline im Urin gemessen. Bei beiden Patientengruppen mit aktiver Erkrankung gab es eine signifikante Korrelation zwischen tubulärer Proteinurie und Krankheitsaktivität: (MC:  $\alpha$ 1-Mikroglobulin versus CDAI:  $r = 0,6$ ,  $p < 0,001$ ; CU:  $\alpha$ 1-Mikroglobulin versus Truelove Index:  $p < 0,01$ ). Eine glomeruläre Proteinurie wurde hingegen nur bei vier (von 51) Morbus Crohn- und zwei (von 44) Colitis ulcerosa-Patienten beschrieben.

Bei diesen Untersuchungen standen die Autoren vor dem Problem der Beurteilung von Krankheitsaktivität. Klinische Indices (z. B. CDAI bei Morbus Crohn, Truelove-Index bei Colitis ulcerosa) sind als Instrumente zur Verlaufs- und Aktivitätsbeurteilung einer CED anerkannt. Ihr Resultat steht gelegentlich im Widerspruch zu etablierten Laborparametern, die zur Verlaufskontrolle weiter verbreitet, da einfacher zu handhaben sind. So gab es in der Studie von Herrlinger 2001 bei Morbus Crohn-Patienten nur eine mäßige Korrelation zwischen CDAI und CRP ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,01$ ). Eine klinisch brauchbare Korrelation zwischen  $\alpha$ 1-Mikroglobulin und CRP konnte nicht abgeleitet werden ( $r = 0,2$ ,  $p = 0,17$ ).

Fraser [11] veröffentlichte 2001 eine Untersuchung an 21 Patienten mit der Erstdiagnose einer CED. (11 mit Morbus Crohn, 10 mit Colitis ulcerosa). In der Verlaufsbeobachtung über ein Jahr konnte gezeigt werden, dass eine tubuläre Proteinurie ( $\alpha$ 1-Mikroglobulin und N-acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase) mit der Krankheitsaktivität und nicht mit der Behandlung mit 5-ASA korreliert. Eine signifikante Mikroalbuminurie wurde weder vor noch während der Behandlung mit 5-ASA beobachtet. Fraser postuliert daher eine tubuläre Proteinurie als extraintestinale Manifestation der CED.

Poulou [28] untersuchte 2006 den Zusammenhang zwischen Proteinurie und Krankheitsaktivität an 61 CU- und 25 MC-Patienten. Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einer Mikroalbuminurie und der CED-Aktivität. Die

von ihm untersuchten tubulären Urin-Proteine  $\beta$ 2-Mikroglobulin und  $\beta$ -N-acetyl-D-Glucosaminidase korrelierten mit der Aktivität der Colitis ulcerosa ( $p < 0,01$ ). Bei der Trennung zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung nach dem CDAI konnte er auch eine Korrelation ( $p < 0,05$ ) zwischen  $\beta$ 2-Mikroglobulin und der Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn feststellen. Dabei weist er selbst auf die geringe Anzahl der untersuchten MC-Patienten hin, die auch nicht besonders schwer erkrankt waren. Eine Auswirkung von 5-ASA auf die Proteinurie oder Kreatinin-Clearance wurde nicht belegt. Bemerkenswert war dabei der offensichtliche Zusammenhang zwischen Rauchergewohnheiten und Proteinurie. Zwischen Dauer, Befallsmuster der CED und Proteinurie schien es dabei keinen Zusammenhang zu geben.

Zahlreiche Autoren folgern, dass eine tubuläre Proteinurie (insbesondere  $\alpha$ 1-Mikroglobulin im Urin) ein Abbild der Krankheitsaktivität sei. Es könne, mindestens genau so sensitiv wie CRP, als neuer und verlässlicher Aktivitätsparameter dienen [15].

### **1.3. Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit ist es, zu überprüfen, ob bzw. inwieweit eine Proteinurie mit Krankheitsaktivität korreliert. Von mehreren universitären Arbeitsgruppen wurde eine solche Korrelation beschrieben, die zumeist bei Patienten mit klinisch auffälliger, hoher Krankheitsaktivität dargestellt wurde. An einem Patientengut im Akutkrankenhaus lässt sich eine Korrelation zwischen Proteinurie und hoher Krankheitsaktivität dann vermutlich einfacher reproduzieren. Der praktische diagnostische Nutzen muss hingegen skeptisch beurteilt werden, da bereits klinisch und anhand etablierter Laborparameter eine hohe Krankheitsaktivität nachvollziehbar ist.

Die überwiegende Zahl der CED-Patienten befindet sich im Stadium der Remission oder geringer bis mittlerer Aktivität und lebt unter fortlaufender Medikation im häuslichen Alltag oder geht durchaus einer beruflichen Beschäftigung nach.

Dieses Patientengut ist gut vereinbar mit jenen Rehabilitationspatienten, die als Grundlage dieser Studie dienen. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob auch bei Patienten mit überwiegend geringerer bis mittlerer Krankheitsaktivität ein Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Proteinurie zu erwarten ist. Gerade hier würde ein zusätzlicher, verlässlicher und einfach zu gewinnender Aktivitätsparameter eventuell Widersprüche auflösen und gegebenenfalls Therapieentscheidungen und sozialmedizinische Beurteilungen vervollständigen helfen.

Neben einer Betrachtung aller CED-Patienten soll zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn differenziert werden.

## **2. Methodik**

### **2.1. Patientengut**

Die Erhebung wurde von Januar 2004 bis Oktober 2005 an der Klinik Rosenberg der damaligen LVA Westfalen (jetzt Deutsche Rentenversicherung Westfalen) in Bad Driburg durchgeführt. Weitere Patientendaten wurden mit Unterstützung der Klinik Niederrhein der LVA Rheinprovinz (jetzt Deutsche Rentenversicherung Rheinland) in Bad Neuenahr-Ahrweiler zur Verfügung gestellt.

Das Patientengut setzte sich aus Rehabilitations-Patienten zusammen, die sich entweder in einem regulären Heilverfahren oder in einer Anschlussheilbehandlung nach Aufenthalt in einer Akutklinik befanden, d. h. meist nach akutem Krankheitsschub.

In die Untersuchung wurden alle Patienten aufgenommen, bei denen in der Vorgeschichte der histologische Nachweis einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) erbracht worden war. Eingeschlossen wurden 134 Patienten (45 Frauen und 89 Männer) im Alter von 17 bis 62 Jahren, darunter 58 Patienten (16 Frauen und 42 Männer) mit Colitis ulcerosa und 76 Patienten (29 Frauen und 47 Männer) mit Morbus Crohn.

Verteilung der CED-Patienten nach Altersgruppen und Geschlecht

n = 134	Alter der Patienten				
	Zahl Pat. ↓	15 – 24	25 -34	35 – 44	45 -54
MC gesamt	12	20	17	23	4
MC ♀	6	4	7	10	2
MC ♂	6	16	10	13	2
CU gesamt	3	17	21	14	3
CU ♀	2	4	4	6	0
CU ♂	1	13	17	8	3

Tabelle 1

Das relative Überwiegen der männlichen Patienten entspricht nicht epidemiologischen Daten, sondern ist Ausdruck eines durch die damaligen Landesversicherungsanstalten (Gesetzliche Rentenversicherung der Arbeiter) selektierten Krankengutes. Der Altersdurchschnitt der MC-Patienten lag bei 37,7 Jahren. Für die CU-Patienten wurde ein mittleres Alter von 39,3 Jahren berechnet.

Altersdurchschnitt der CED-Patienten gesamt und nach Geschlechtern getrennt

n = 134	MC ges.	MC ♀	MC ♂	CU ges.	CU ♀	CU ♂
Altersdurchschnitt	37,7	39,2	36,8	39,3	37,4	40,0

Tabelle 2

Die überwiegende Zahl der Patienten befand sich hinsichtlich der Krankheitsaktivität im Stadium geringer bis mittlerer Aktivität. Der mittlere CDAI-Indexwert lag für alle MC-Patienten bei 155. Für die CU-Patienten wurde ein mittlerer CAI-Indexwert von 3,9 berechnet. Beide Werte liegen im Grenzbereich zwischen Remission und mäßiger Aktivität.

CDAI-Mittelwert von allen MC-Patienten und nach Geschlechtern getrennt

n = 74	MC gesamt	MC ♀	MC ♂
Mittelwert CDAI	155	159	153

Tabelle 3

CAI-Mittelwert von allen CU-Patienten und nach Geschlechtern getrennt

n = 58	CU gesamt	CU ♀	CU ♂
Mittelwert CAI	3,9	5,3	3,4

Tabelle 4

Die meisten MC-Patienten zeigten hinsichtlich ihres Befallsmusters eine Ileocolitis. Etwa halb so viele Patienten litten an Dünndarmbefall (zumeist Ileitis terminalis) und an isolierter Colitis. Bei den CU-Patienten litten die meisten Betroffenen an einer Pancolitis. Deutlich weniger CU-Patienten zeigten in gleichen Anteilen einen Befall von Proktosigmoid und eine Linksseitencolitis.

Befallsmuster der MC-Patienten und ihre Verteilung

n = 76	Colon	Ileum + Colon	Dünndarm	Colon + Dünndarm + ob. GIT	Dünndarm + ob. GIT
Anzahl Patienten	19	36	20	2	1
Anteil Patienten	25,0 %	47,4 %	26,3 %	2,6 %	1,3 %

Tabelle 5

Befallsmuster der CU-Patienten und ihre Verteilung

n = 58	Proktosigmoid	Linksseitencolitis	Pancolitis
Anzahl Patienten	12	12	34
Anteil Patienten	20,7 %	20,7 %	58,6 %

Tabelle 6

Bei Aufnahme und im Verlauf der Untersuchung wurden klinisch fassbare extraintestinale Manifestationen und CED-assoziierte Symptome dokumentiert, die insbesondere in die Berechnung der Indexwerte eingehen. Mehrere MC- und CU-Patienten litten besonders unter einer Gelenkbeteiligung, einige MC-Patienten auch an Läsionen in der Analregion.

CED-Patienten mit extraintestinalen und assoziierten Symptomen

Extraintestinale Manifestationen und assoziierte Symptome	Morbus Crohn (n = 76)	Colitis ulcerosa (n = 58)
Arthritis	6	8
Iritis/Uveitis	1	0
Erythema nodosa/ Pyoderma gangraenosum	0	0
Analfissur/ -fistel/ -abszess	7	0
Andere Fisteln	0	2
Tastbare Resistenz im Abdomen	4	0

Tabelle 7

Zahlreiche MC-Patienten hatten eine lange Krankengeschichte mit Voroperationen. Zumeist waren dies Ileumresektionen und Fisteloperationen. Bei einigen CU-Patienten war eine Colektomie oder Hemicolectomie durchgeführt worden.

Patienten mit CED-spezifischen Voroperationen

	Morbus Crohn (n = 76)	Colitis ulcerosa (n = 58)
Anzahl Patienten mit Voroperationen	39	4
Anteil Patienten mit Voroperationen	51,3 %	6,9 %

Tabelle 8

Während nur wenige CU-Patienten voroperiert worden waren, war dies bei der Mehrzahl der MC-Patienten der Fall. 12 MC-Patienten waren infolge ihrer Krankheit bereits mindestens zwei Mal operiert worden.

Anzahl der Voroperationen und ihre Verteilung

Anzahl der Voroperationen	Anzahl MC-Patienten	Anzahl CU-Patienten
1	27	4
2	8	0
3	2	0
> 3	2	0

Tabelle 9

Die große Mehrzahl der Patienten verfügte über eine CED-spezifische medikamentöse Dauertherapie. Je nach Krankheitsaktivität und Befallsmuster fand zumeist eine Therapie mit 5-Aminosalicylsäure (systemisch und/oder lokal), Corticosteroiden (systemisch und/oder lokal) oder Azathioprin statt. Viele Patienten erhielten diese Präparate auch kombiniert. In Einzelfällen wurden Mercaptopurin, Methotrexat und Infliximab verordnet.

CED-Patienten mit spezif. medikamentöser Therapie

Spezif. Dauermedikation	Anzahl (Anteil) MC-Patienten	Anzahl (Anteil) CU-Patienten
5-ASA/Sulfasalazin (systemisch/lokal)	58 (76 %)	52 (90 %)
Azathioprin	23 (30 %)	16 (28 %)
Corticosteroide (systemisch/lokal)	41 (54 %)	41 (71 %)

Tabelle 10

## 2.2. Einschlusskriterien

Geeignete Einschlusskriterien gewährleisten, dass die zu bestimmenden Prüfgrößen (Nachweis von Mikroalbumin,  $\alpha$ 1-Mikroglobulin und IgG im Urin) nicht aus anderen Gründen beeinflusst werden. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen ein Diabetes Mellitus, eine Niereninsuffizienz, eine unbehandelte arterielle Hypertonie und ein Infekt der ableitenden Harnwege anamnestisch bekannt waren oder sich aus den aktuellen diagnostischen Daten ableiten ließen. Stomapatienten konnten nicht eingeschlossen werden, da die Protokollierung des physiologischen Stuhlverhaltens nicht möglich war.

Das Vorliegen eines Diabetes Mellitus wurde durch eine Messung des Blutglucose-Nüchternwertes (< 100 mg Glucose/dl) und des HbA1c-Wertes (< 6,4%) überprüft. Eine vorübergehende diabetische Stoffwechsellage im Rahmen eines Steroiddiabetes wurde toleriert, da eine kurzfristige Gabe hochdosierter Corticosteroide im Rahmen der Grunderkrankung nicht zu einer Nephropathie oder Mikroalbuminurie führt.

Der Kreatinin-Wert (Normalwert < 1,2 mg/dl) wurde zum Ausschluss einer Niereninsuffizienz bestimmt. Zur Überprüfung wesentlicher morphologischer

Veränderungen der Nieren (z. B. Harnstau, Tumor, Nephrolithiasis) wurde in der Regel eine Sonographie durchgeführt.

Alle Patienten haben den Blutdruck täglich etwa zur gleichen Tageszeit und unter gleichen Bedingungen selbstständig gemessen und in ihren Wochenberichten dokumentiert. Ein gemittelter Blutdruckwert bis höchstens 140/90 mmHg wurde als Einschlusskriterium toleriert, auch wenn eine arterielle Hypertonie bekannt war, dann aber medikamentös behandelt wurde.

Der Nachweis von Nitrit im Urin galt als Hinweis für einen Harnwegsinfekt und führte zum Ausschluss. Bei klinischen Beschwerden, Bakterien im Urin und Nitrit negativem Befund wurde eine Urinkultur angelegt. Der Nachweis von mehr als 100000 Keimen pro ml Urin galt als Hinweis für einen manifesten Harnwegsinfekt und führte zum Ausschluss.

20 zunächst erfasste Patienten entsprachen später nicht den Einschlusskriterien: 7 Patienten litten unter einer unbehandelten arteriellen Hypertonie, bei 3 Patienten wurde eine Nierenerkrankung diagnostiziert. 2 Patienten hatten einen Harnwegsinfekt. Bei 2 Patienten wurde die vorbekannte CED in der aktuellen Diagnostik histologisch nicht bestätigt. 5 Patienten hatten eine andere Darmerkrankung (Infektiöse Colitis, Divertikulitis, kollagene Colitis) und 1 Patient einen bis dahin nicht bekannten Diabetes Mellitus.

Bei der Protokollierung der Stuhlfrequenz fiel auf, dass 6 Morbus Crohn-Patienten an vermehrten Durchfällen mit Bauchbeschwerden und reduziertem Allgemeinbefinden, bei sonst unauffälligen Laborparametern, litten. Als Ursache konnten hier eine Lactoseintoleranz, eine chologene Diarrhoe nach Ileumresektion, ein Kurzdarmsyndrom und evtl. Schmerzen im Sinne eines Verwachsungsbauches angenommen werden. Da der CDAI hier eine hohe Krankheitsaktivität widerspiegelt, ohne dass Hinweise auf erhöhte entzündliche Aktivität bestanden, wurden diese Patienten bei der Korrelation des CDAI mit anderen Parametern nicht berücksichtigt. Andere Patienten, die trotz der oben genannten Diagnosen kein auffälliges Stuhlverhalten zeigten, und die überwiegend Mittel zur Stuhlverfestigung einnahmen, wurden in der Untersuchung belassen. Symptomatische Durchfallbehandlung findet im CDAI Berücksichtigung.

## **2.3. Prüfgrößen**

Ziel der Untersuchung ist eine qualitative und quantitative Bestimmung einer Proteinurie im Vergleich zu gering bis mäßig erhöhter Krankheitsaktivität. Eiweißkörper mit einer Molekülmasse von weniger als 69000 Dalton passieren den gesunden Nierenfilter, was einer physiologischen glomerulären Proteinurie entspricht [32], werden aber fast vollständig tubulär rückresorbiert. Ist die Permeabilität der Glomerula durch entzündliche, toxische oder immunpathologische Einflüsse erhöht, erscheinen auch größere Eiweißkörper im Urin. Bei einer tubulär-interstitiellen Nephropathie ist die Fähigkeit der tubulären Rückresorption eingeschränkt, und es fallen vermehrt niedermolekulare Proteine im Urin an.

Untersucht werden drei Markerproteine, die sich in ihrem Molekulargewicht unterscheiden und dadurch Rückschlüsse auf Ort und Ausmaß der Nierenläsion zulassen.

### **2.3.1. Albumin**

Wichtigstes Transportprotein und Hauptträger des kolloidosmotischen Druckes im Gefäßsystem ist das Albumin. Zur Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes wird ein Plasmaspiegel von 35.000-55.000 mg/l bereitgestellt. Mit einem Molekulargewicht von 66.300 Dalton gilt Albumin im Urin als Markerprotein für einen noch geringen glomerulären Schaden. Eine Mikroalbuminurie liegt definitionsgemäß vor, wenn im 24 Stunden-Urin zwischen 30 und 300 mg Albumin gemessen werden. Die Bestimmung der Albuminkonzentration im ersten Morgenurin zum Nachweis einer Mikroalbuminurie hat sich bei zahlreichen Fragestellungen (z. B. bei diabetischer Nephropathie) allgemein durchgesetzt [38].

In der Untersuchung wurde die Urinprobe mit einer Antikörperlösung (Polyclonal Rabbit Anti-Human Albumin der Firma Dako Cytomation, Glostrup, Dänemark) gemischt. Die resultierenden Immunkomplexe wurden mit Turbidimetrie gemessen. Das erzeugte Signal wurde mit der Konzentration von Albumin in

der Eichlösung in Korrelation gesetzt. Durch Interpolation auf einer Standardkurve kann die Konzentration von Albumin in der Probe berechnet werden.

Als Mikroalbuminurie gilt eine Konzentration von 1,9 mg/dl im spontanen Morgenurin und darüber [38].

### **2.3.2. IgG**

Durch den Nachweis höhermolekularer Proteine im Urin sind Aussagen über zunehmenden Grad eines glomerulären Schadens möglich. Immunglobuline werden von Plasmazellen als humorale Immunantwort gebildet und dienen als Antikörper der spezifischen körpereigenen Abwehr. Der Plasmaspiegel der Immunglobuline vom IgG-Typ ist relativ geringen Schwankungen unterworfen und beträgt 8.000–18.000 mg/l. Plasmaproteine vom Typ des IgG haben ein Molekulargewicht von 150.000 Dalton. Hochmolekulare Markerproteine vom Typ IgG werden nur dann glomerulär filtriert, wenn die glomeruläre Basalmembran erheblich geschädigt ist.

In der Untersuchung wird ein flüssiges, tierisches Serum verwendet, das durch Immunisierung von Kaninchen mit hochgereinigten humanen Immunglobulinen vom Typ IgG hergestellt wurde (Dade Behring GmbH, Marburg). Die im Urin enthaltenen Proteine bilden in einer immunchemischen Reaktion mit den Serumantikörpern Immunkomplexe, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichts ist abhängig von der Konzentration des Urinproteins und wird nephelometrisch gemessen. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration.

Der IgG-Spiegel im Urin gibt Hinweise auf einen größeren glomerulären Schaden. Er wurde in der Untersuchung nur bei den Patienten gemessen, die bereits eine Mikroalbuminurie hatten, da bei normalem Albumin auch kein größerer glomerulärer Schaden zu erwarten ist. Dies erklärt die geringere Zahl der Patienten mit IgG-Bestimmung. Aus messtechnischen Gründen konnten die gemessenen Werte unterhalb 3,5 mg/l nicht differenziert werden. Aus den vorhandenen Daten wurde daher statt des Mittelwerts der Median berechnet.

### 2.3.3. $\alpha$ 1-Mikroglobulin

Die klinische Relevanz der  $\alpha$ 1-Mikroglobulin-Bestimmung liegt in der Identifikation tubulärer Proteinurien [43].  $\alpha$ 1-Mikroglobulin wurde erstmals von Ekström und Berggard [10] 1977 aus dem Urin von Patienten mit chronischer Cadmiumvergiftung isoliert. Die Autoren beschrieben dabei je nach Art der Isolierung ein Molekulargewicht zwischen 26.000 und 31.000 Dalton. Seinen Namen erhielt es durch seine Wanderungseigenschaften in der Gelelektrophorese, wo es in der langsam wandernden  $\alpha$ 1-Globulin-Fraktion differenziert wurde.  $\alpha$ 1-Mikroglobulin ist ein Glykoprotein, das zu etwa 25% aus Kohlenhydraten und zu etwa 75% aus Aminosäuren besteht [4], deren Sequenz und Anzahl ( $n = 167$ ) inzwischen bekannt sind [36]. Takagi konnte  $\alpha$ 1-Mikroglobulin mittels Immunfluoreszenz auf der Oberfläche von T- und B-Lymphozyten nachweisen. Im Plasma neigt es dazu, Komplexe mit Albumin oder IgA zu bilden, während es im Urin in freier Form vorhanden ist [19]. Als niedermolekulares Plasmaprotein wird  $\alpha$ 1-Mikroglobulin glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus nach Anlagerung an den Bürstensaum durch Endozytose nahezu vollständig rückresorbiert. Aus verschiedenen Arbeiten zeigte sich, dass  $\alpha$ 1-Mikroglobulin ein sehr sensibler Indikator für eine tubuläre Läsion an der Niere ist [3; 24; 42; 43]. Zur Überprüfung einer tubulären Nephropathie wird  $\alpha$ 1-Mikroglobulin anderen niedermolekularen Proteinen (Retinolbindendes Peptid,  $\beta$ 2-Mikroglobulin) wegen seiner hohen Stabilität vorgezogen [22]. Dabei wurden keine signifikanten geschlechts- oder altersspezifischen Unterschiede gefunden [21].

In der Untersuchung findet ein flüssiges, tierisches Serum Verwendung, das durch Immunisierung von Kaninchen mit hochgereinigtem humanen  $\alpha$ 1-Mikroglobulin hergestellt wurde (Dade Behring GmbH, Marburg). Diese spezifischen Antikörper bilden in einer immunchemischen Reaktion mit den Proteinen im Urin Immunkomplexe, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichts wird gemessen (Nephelometrie) und ist abhängig von der Konzentration des Proteins in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einer Standardkurve. Aus messtechnischen Gründen konnten die

gemessenen Werte unterhalb 5 mg/l nicht differenziert werden. Aus den vorhandenen Daten wurde daher statt des Mittelwerts der Median berechnet.

## **2.4. Datenerfassung**

Ein Erfassungsbogen (s. Anlage 1) bildet die Grundlage der Datenerhebung für diese Untersuchung. In ihm vereinigen sich alle relevanten Daten, die zu einem statistischen Vergleich herangezogen werden sollen. Neben Name und Geburtsdatum werden Größe und Gewicht (bei Aufnahme) erfasst. Es wird nach den beiden Krankheitsentitäten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa differenziert. Dabei werden Daten über den Zeitpunkt der Erstdiagnose, zuletzt bekanntes Befallsmuster, Voroperationen und histologische Begutachtungen zur Diagnosesicherung vermerkt.

Der Erfassungsbogen dient zur Dokumentation der Einschlusskriterien. Dauer-Medikamente sind auf dem Erfassungsbogen vermerkt, da mögliche Einflüsse auf die Nierenfunktion, Prüfgrößen und zu bestimmenden Laborparameter nachvollziehbar sein sollten.

Extraintestinale Manifestationen der CED werden erfasst und dokumentiert, da auch sie Bestandteil der Krankheitsindices sind. Relevante Laborparameter (insbesondere Urinproteine und Serummarker), die zur Erfassung der Krankheitsaktivität Hinweise bieten, werden bei Aufnahme protokolliert.

Die Patienten wurden über Zweck und Inhalt der Untersuchung aufgeklärt und um aktive Mitarbeit gebeten. Der subjektive Krankheitsverlauf sollte Berücksichtigung finden und in einem Wochenbericht protokolliert werden (s. Anlage 2 und 3). Im Rahmen erhöhter Krankheitsaktivität klagten CED-Patienten häufig über Bauchschmerzen, Krämpfe, mitunter blutige Diarrhoen und ein reduziertes Allgemeinbefinden. Die Patienten wurden angehalten, im Verlauf von sieben Tagen täglich eigenes Allgemeinbefinden und Schmerzen anhand einer Skala zu beurteilen. Das Stuhlverhalten wurde (unter Berücksichtigung von Frequenz, Konsistenz und Blut) protokolliert. Täglich wurden zur gleichen Zeit unter gleichen Bedingungen Blutdruck, Puls und Temperatur gemessen, da sie Bestandteil von Krankheitsindices (CDAI, CAI, Truelove-Index) sind.

Entsprechend der verschiedenen Indices unterscheiden sich die Wochenberichte von Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten leicht.

#### **2.4.1. Crohn`s Disease Activity Index nach Best (CDAI)**

Der CDAI (s. Anlage 4) wurde im Rahmen der amerikanischen Crohn-Studie (National Cooperative Crohn`s Disease Study, NCCDS) von Best 1976 [5] entwickelt. Der CDAI ist eher ein Maß für den klinischen Schweregrad der Erkrankung als für die laborchemisch gemessene Aktivität, da er im Wesentlichen auf die Beeinträchtigung des Patienten eingeht, der seine subjektiven Beschwerden täglich registrieren und dokumentieren muss. Dabei müssen Stuhlverhalten, Bauchbeschwerden und Allgemeinbefinden vom Patienten eingeschätzt und protokolliert werden. Die objektivierbaren Daten beschränken sich auf extraintestinale Symptome, Temperatur, medikamentöse Durchfallbehandlung, Palpation des Abdomens, Gewicht und – als einzigen Laborwert – den Hämatokrit. Nach Adler [1] ist im Rahmen klinischer Studien der CDAI am besten geeignet, den Schweregrad der Erkrankung zu erfassen. Allerdings bestehe zwischen den verschiedenen Anwendern eine hohe Variation in der Interpretation und Berechnung des CDAI. Die Berechnung lasse sich jedoch einfacher durchführen als beispielsweise beim Van-Hees-Index [40], der einen größeren Akzent auf objektive laborchemische Entzündungskriterien legt.

#### **2.4.2. Clinical Activity Index nach Rachmilewitz (CAI)**

Der 1989 von Rachmilewitz [29] vorgestellte Index (s. Anlage 5) wurde in einen klinischen Index (CAI) und endoskopischen Index (EI) unterteilt. Die Unterteilung trägt der Tatsache Rechnung, dass die klinische Aktivität nur teilweise mit dem endoskopischen oder histologischen Befund korreliert. In der Untersuchung wurde lediglich der klinische Index berücksichtigt, da nur bei einem geringen Teil der Patienten eine aktuelle Endoskopie indiziert und möglich war. Als Kriterien zu Berechnung finden Stuhlverhalten (Diarrhoe und

Blutauflagerungen), Allgemeinbefinden, Bauchschmerzen, Temperatur, extra-intestinale Manifestationen (Augen-, Haut, und Gelenkbeteiligung), sowie zwei Laborparameter (Hämoglobin und BSG) Berücksichtigung.

### **2.4.3. Index nach Truelove-Witts**

Bereits 1955 wurde von Truelove und Witts [39] der Schweregrad der Colitis ulcerosa in drei Stadien eingeteilt und daraus der Index nach Truelove-Witts (auch Truelove-Index) entwickelt (s. Anlage 6) Die Unterscheidung zwischen leichtem, mittelschwerem und schwerem Schub beschränkt sich auf Stuhlverhalten, Temperatur, Herzfrequenz und zwei Laborparameter (Hämoglobin und BSG).

## **2.5. Durchführung**

Bei der stationären Aufnahme (Tag 1) wurde vom Stationsarzt über die Teilnahme des Patienten anhand der bekannten Einschlusskriterien entschieden. Nach einer entsprechenden Aufklärung und dem Einverständnis des Patienten wurde für die erste Woche (Tag 2 - Tag 8) der Wochenbericht für Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ausgehändigt, auf dem der subjektive Krankheitsverlauf protokolliert werden sollte. Stomapatienten konnten nicht teilnehmen, da eine Erfassung des Stuhlverhaltens nicht möglich war. Eine Sonographie des Abdomens erfasste eine gegebenenfalls auffällige Nierenmorphologie. Im Aufnahmelabor (Tag 2) wurden die für die Untersuchung relevanten Parameter Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, BSG, CRP, Fibrinogen, Serum-Proteinelektrophorese (unter Berücksichtigung von Totalprotein und Albumin) bestimmt. Die Mikroalbumine im Urin wurden im Labor der Klinik Rosenberg bestimmt. IgG und  $\alpha$ 1-Mikroglobulin im Urin wurden zeitnah in einem externen regionalen Labor gemessen. Bei Überprüfung des Routinelabors, auffälliger Nierenultraschall, anhaltend erhöhtem Blutdruck und klinischen Auffälligkeiten ergaben sich Hinweise für einen nachträglichen

Ausschluss. Eine Endoskopie mit histologisch-morphologischer Untersuchung führte gelegentlich zu einer Revision der Diagnose und damit zum Ausschluss. Nach Erhebung aller Daten wurde vom Stationsarzt der für die statistische Auswertung notwendige Erfassungsbogen ausgefüllt, der die Grundlage für die Untersuchung bildet.

Die statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS (Statistical Package for Social Science) für Windows Version 14.0 durchgeführt. Die Ergebnisse sind zumeist in Mittelwerten und Standardabweichungen dargestellt, gelegentlich als Median. Zum Mittelwertvergleich wurde der T-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Ordinalskalierte Variablen wurden mittels des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Die Korrelationen wurden als bivalente Korrelationen berechnet und der Pearson-Korrelationskoeffizient ( $r$ ) angegeben. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% ( $p < 0,05$ ) wurde als statistisch signifikant angesehen.

### **3. Ergebnisse**

Bei der Beurteilung einer Krankheitsaktivität sind klinische, labordiagnostische und endoskopische Gesichtspunkte zu berücksichtigen, die nicht immer übereinstimmen müssen.

Da „Krankheitsaktivität“ bislang nicht eindeutig und umfassend definiert ist, sollen neben bekannten etablierten Laborparametern (CRP, BSG, Hämoglobin, Thrombozyten, Fibrinogen) auch Aktivitätsindices (CDAI bei Morbus Crohn und CAI bzw. Truelove-Index bei Colitis ulcerosa) Verwendung finden und diese zunächst auf Übereinstimmung zur Frage einer Aktivitätsbeurteilung betrachtet werden. Sie sollten dann insgesamt (CED) und auch in den einzelnen Krankheitsentitäten (MC bzw. CU) mit den Urinproteinen Albumin, IgG und  $\alpha$ 1-Mikroglobulin statistisch abgeglichen werden, um eine etwaige Korrelation zu überprüfen bzw. Aussagen über aktive oder inaktive Erkrankung und deren Zuordnung zu ermöglichen. Damit könnten sich dann Aussagen zum zusätzlichen Nutzen dieser Urinparameter bei eher mäßiger Krankheitsschwere gewinnen lassen.

### 3.1. Patienten mit chronisch entzündl. Darmerkrankungen

(Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, n = 134)

#### 3.1.1. Krankheitsindices versus CRP

CRP gilt in der Labordiagnostik als ein gebräuchlicher Entzündungsparameter. Seine Nutzung zur Verlaufsbeurteilung bei CED-Patienten ist etabliert und anerkannt, bei Morbus Crohn mehr als bei Colitis ulcerosa.

Korrelation zwischen Krankheitsindices und CRP

Index (n = 124)	CRP
CDAI (Morbus Crohn, n =67)	Keine Korrelation
CAI (Colitis ulcerosa, n = 57)	Keine Korrelation
Truelove (Colitis ulcerosa, n = 57)	Keine Korrelation

Tabelle 11

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Krankheitsaktivität anhand der Krankheitsindices und CRP (laborchemische Entzündungsaktivität) konnte hier aus den vorliegenden Daten weder bei Morbus Crohn-Patienten noch bei Colitis ulcerosa-Patienten abgeleitet werden. Das erscheint erstaunlich und unerwartet, entspricht nicht der klinischen Erfahrung und ist vermutlich durch unser spezielles niedrig-aktives Klientel verursacht.

#### 3.1.2. Entzündungsparameter Blut versus Urin

Für 134 CED-Patienten wurden Korrelationsberechnungen der jeweiligen Entzündungsparameter erstellt, deren Ergebnisse Tabelle 12 zeigt.

Hämoglobin und Thrombozyten zeigen bei der Gesamt-CED-Gruppe mit keinem der Urinparameter eine statistische Beziehung. Es findet sich kein Zusammenhang von Mikroalbumin oder IgG mit einem der Blutwerte, was allerdings auch erst bei stärkerer glomerulärer Schädigung anzunehmen ist.

Korrelation zwischen Serum-Entzündungsparametern und Urin-Parametern

Korrelation r	$\alpha$ 1-Mikroglobulin	Mikroalbumin	IgG
<b>CRP</b>	<b>r = 0,38, p &lt; 0,001</b> n = 132	Keine Korrelation n = 128	Keine Korrelation n = 30
<b>BSG</b>	<b>r = 0,29, p &lt; 0,001</b> n = 132	Keine Korrelation n = 129	Keine Korrelation n = 30
<b>Fibrinogen</b>	<b>r = 0,21, p = 0,03</b> n = 99	Keine Korrelation n = 98	Keine Korrelation n = 25
<b>Hämoglobin</b>	Keine Korrelation n = 132	Keine Korrelation n = 129	Keine Korrelation n = 30
<b>Thrombozyten</b>	Keine Korrelation n = 132	Keine Korrelation n = 129	Keine Korrelation n = 30

Tabelle 12

Korrelation CRP und  $\alpha$ 1 Mikroglobulin (Gesamt)

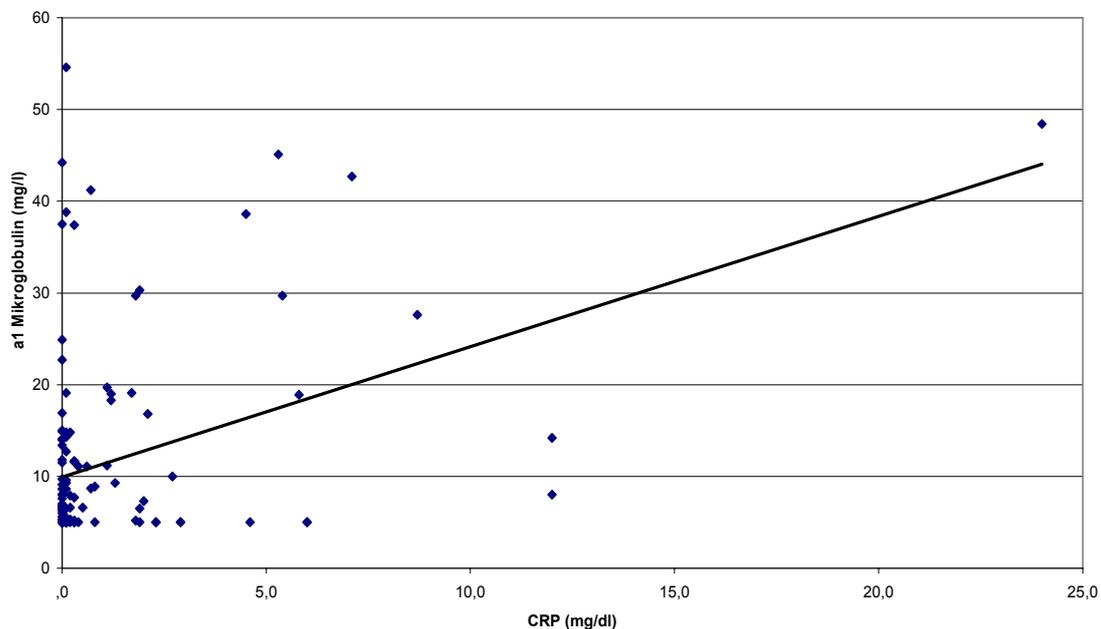


Abb. 1: n = 132, r = 0,38, p < 0,001

Für die Gesamtheit aller CED-Patienten konnte zwischen CRP und  $\alpha$ 1-Mikroglobulin eine mäßige Korrelation (r = 0,38) nachgewiesen werden, wobei

ein Großteil der CRP-Werte im Normbereich liegt und wesentliche Erhöhungen kaum zu verzeichnen sind. Bemerkenswert ist eine stärkere Spreizung von  $\alpha$ 1-Mikroglobulin auch im normalen CRP-Bereich, was auf eine sensiblere Aktivitäts-Messung hindeuten könnte.

Von einigen Autoren [11; 15] wurde das Verhältnis zwischen  $\alpha$ 1-Mikroglobulin (mg/l Urin) und Kreatinin (g/l Urin) berechnet, um Fehler zu eliminieren, die auf Unregelmäßigkeiten beim Sammelurin, bei der Nierenfunktion oder auf Dehydratation der Patienten beruhen sollten [17]. Eine Korrelation von CRP zu  $\alpha$ 1-Mikroglobulin/g Kreatinin im Urin wurde in unserem Kollektiv dann nicht mehr beobachtet und diese Berechnung nicht weiter verfolgt.

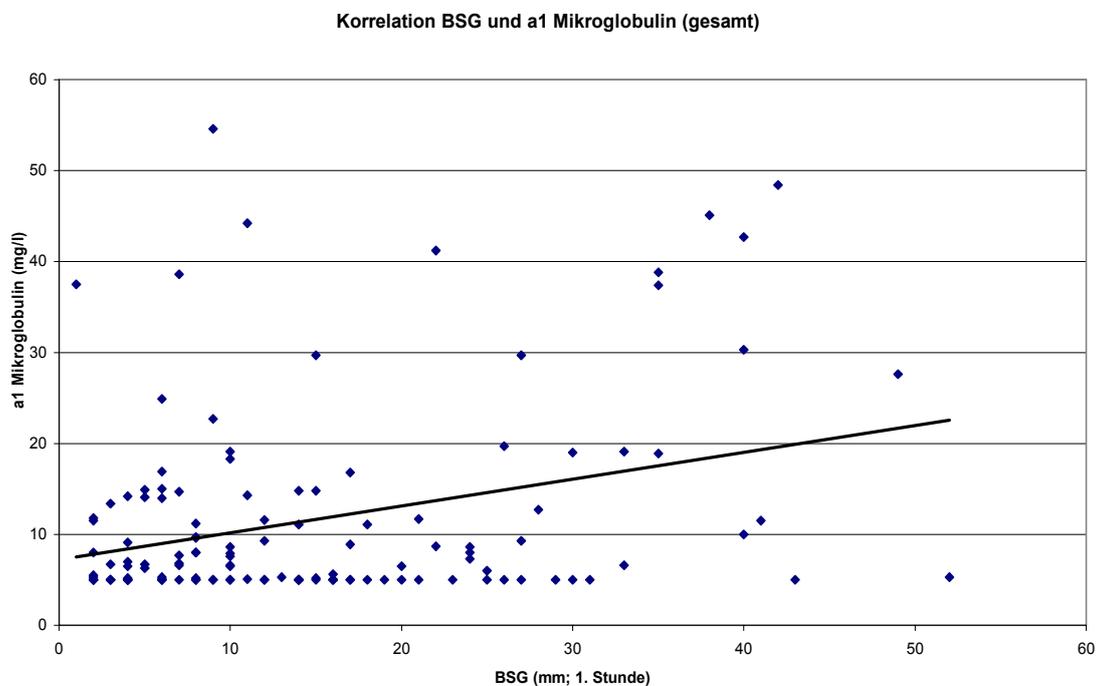


Abb. 2:  $n = 132$ ,  $r = 0,29$ ,  $p < 0,001$

Zwischen BSG (mit stärkerer steigender Verteilung) und  $\alpha$ 1-Mikroglobulin konnte bei allen CED-Patienten eine mäßige Korrelation ( $r = 0,29$ ) belegt werden.

Eine schwache Korrelation zwischen Fibrinogen und  $\alpha$ 1-Mikroglobulin wurde für alle CED-Patienten gefunden (Abb. 3).

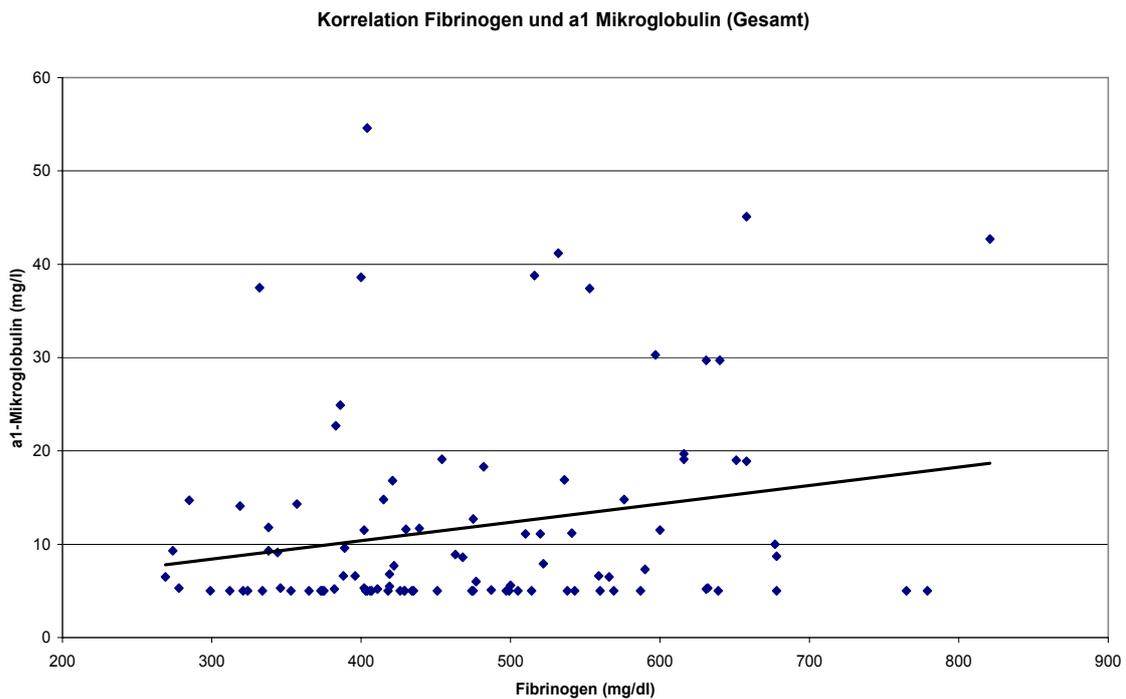


Abb. 3 :  $n = 99$ ,  $r = 0,21$ ,  $p = 0,03$

## 3.2. Patienten mit Morbus Crohn

### 3.2.1. CDAI versus Blut-Parameter

67 Morbus Crohn-Patienten, und zwar 37 im Stadium der Remission (CDAI < 150) und 30 im Stadium aktiver Erkrankung (CDAI  $\geq$  150) wurden in Tabelle 13 gegenübergestellt. Von den Laborwerten wurden Mittelwerte gebildet und ihre Unterscheidungsfähigkeit zur CDAI-Aktivität überprüft.

Die Entzündungsparameter BSG, Hämoglobin, Hämatokrit, Albumin und CRP unterscheiden sich in ihren Mittelwerten bei hoher vs. niedriger CDAI-Aktivität ( $p < 0,01$  bis  $p < 0,05$ ). Dabei ist zu beachten, dass der Hämatokrit-Wert als eine von acht Variablen in die Berechnung des CDAI eingeht. Eine solche CDAI-Aufteilung durch die Entzündungsparameter Fibrinogen, Gesamt-Protein und Thrombozyten wurde nicht beobachtet (Tabelle 13).

Mittelwerte der Blut-Parameter bei „CDAI inaktiv“ bzw. „CDAI aktiv“

	<b>CDAI &lt; 150</b> (MW = 79) n = 37	<b>CDAI ≥ 150</b> (MW = 223) n = 30	p T-Test
<b>BSG (mm; 1. Stunde)</b>	12,2 ± 10,2	20,4 ± 11,8	< 0,01
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,5 ± 0,9	2,4 ± 4,9	< 0,05
<b>Fibrinogen (mg/dl)</b>	487 ± 111	527 ± 108	ns
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	14,1 ± 1,5	13,1 ± 1,4	< 0,02
<b>Hämatokrit (%)</b>	41,1 ± 4,2	38,8 ± 3,9	< 0,02
<b>Thrombozyten (nl)</b>	309 ± 100	329 ± 108	ns
<b>Gesamt-Protein (g/dl)</b>	7,1 ± 0,5	7,2 ± 0,4	ns
<b>Albumin (%)</b>	60,8 ± 6,5	57,5 ± 5,2	< 0,03

Tabelle 13

### 3.2.2. CDAI versus Urin-Parameter

Korrelation CDAI und  $\alpha$ 1 Mikroglobulin

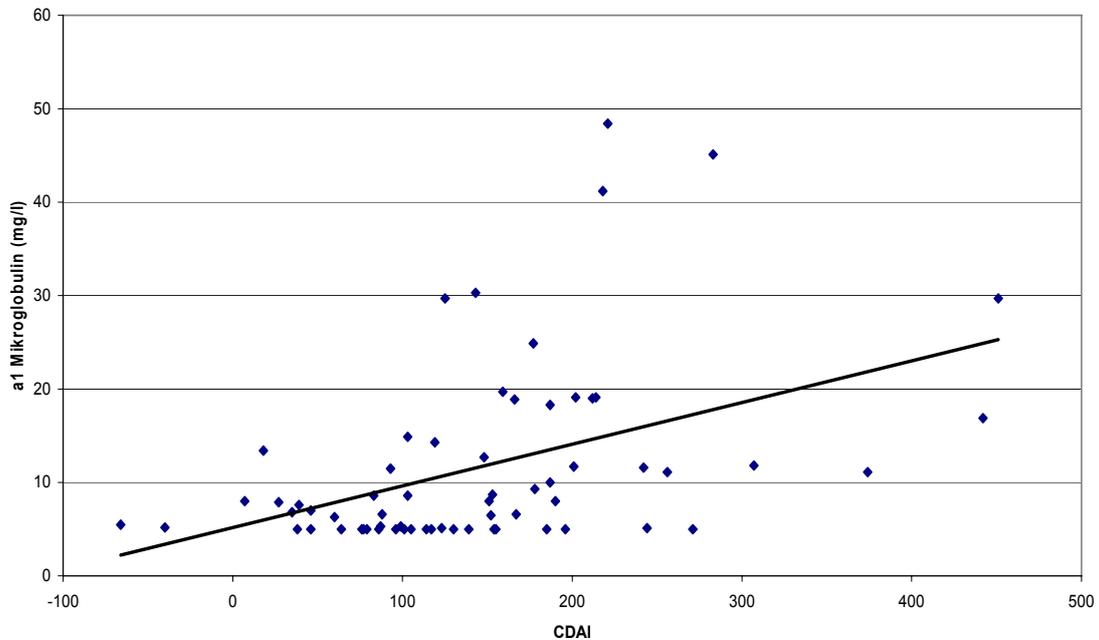


Abb. 4: n = 65, r = 0,44, p < 0,001

Bei der linearen Auftragung zwischen CDAI und  $\alpha$ 1-Mikroglobulin zeigt sich eine mäßige Korrelation ( $r = 0,44$ ). Dabei findet sich – bei gleichmäßiger Verteilung über die Aktivitätsbereiche – bei 24 Patienten (37%) ein  $\alpha$ 1-Mikroglobulin-Wert  $> 10$  mg/l, bei einzelnen Morbus Crohn-Patienten auch in der CDAI-Ruhephase. Eine CRP-Erhöhung lässt sich hier nur in 26% feststellen. Eine Korrelation zwischen CRP und CDAI konnte bei der linearen Auftragung zwar nicht belegt werden. Bei der Einteilung in gesunde und kranke Morbus Crohn-Patienten nach dem CDAI unterscheiden sich die CRP-Mittelwerte jedoch ( $p < 0,05$ ; Tabelle 13).

Zwischen CDAI und Mikroalbumin bzw. IgG wird keine Korrelation beobachtet. Die Morbus Crohn-Patienten wurden ebenso nach dem CDAI in Gruppen ohne und mit Krankheitsaktivität eingeteilt, und es wurden Durchschnittswerte für die Prüfgrößen (Mittelwert bzw. Median) gebildet, dabei finden sich mehr als die Hälfte der Patienten in CDAI-definierter Remissionsphase.

Mittelwert bzw. Median der Urin-Parameter bei „CDAI inaktiv“ und „CDAI aktiv“

	<b>CDAI &lt; 150</b>	<b>CDAI <math>\geq</math> 150</b>	<b>p</b> Mann-Whitney
Albumin (mg/dl) (Mittelwert)	1,1 $\pm$ 0,9 n=36	1,4 $\pm$ 1,4 n=29	ns
$\alpha$ 1-Mikroglobulin (mg/l) (Median)	5,3 n=35	11,4 n=30	$< 0,01$
IgG (mg/l) (Median)	3,0 n=7	8,5 n=10	ns (0,06)

Tabelle 14

Hinsichtlich der tubulären Marker zeigt sich, dass  $\alpha$ 1-Mikroglobulin zwischen aktivem und inaktivem Morbus Crohn signifikant trennt ( $p < 0,01$ ). Im Vergleich zu CRP ( $p < 0,05$ ) trennt  $\alpha$ 1-Mikroglobulin besser zwischen gesunden und kranken Morbus Crohn-Patienten.

Eine glomeruläre Proteinurie (Albumin und IgG im Urin) kann zur Unterscheidung zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung bei unseren Morbus

Crohn-Patienten nicht herangezogen werden. Die Untersuchung des hochmolekularem IgG kann nicht sinnvoll genutzt werden, da bereits beim niedermolekularen Albumin - als Marker beginnender glomerulärer Schädigung - keine Korrelation zum CDAI beobachtet wurde und eine erhöhte IgG-Ausscheidung in unserem Krankengut auch kaum zu erwarten war. Sie erfolgt hier daher nur der Vollständigkeit halber.

Abb. 5 und 6 benutzen einen sog. Gerhardt-Plot [12] zur Bestimmung eines optimalen Trennwertes. Dabei werden für  $\alpha$ 1-Mikroglobulin (Messwerte in Gruppen auf der X-Achse, Patienten-Anzahl auf der Y-Achse) für alle Punkte die entsprechenden Werte von Sensitivität und Spezifität (sowie ihrer Summe: der Youdengröße) bzw. des jeweiligen positiven oder negativen Vorhersagewertes aufgetragen.

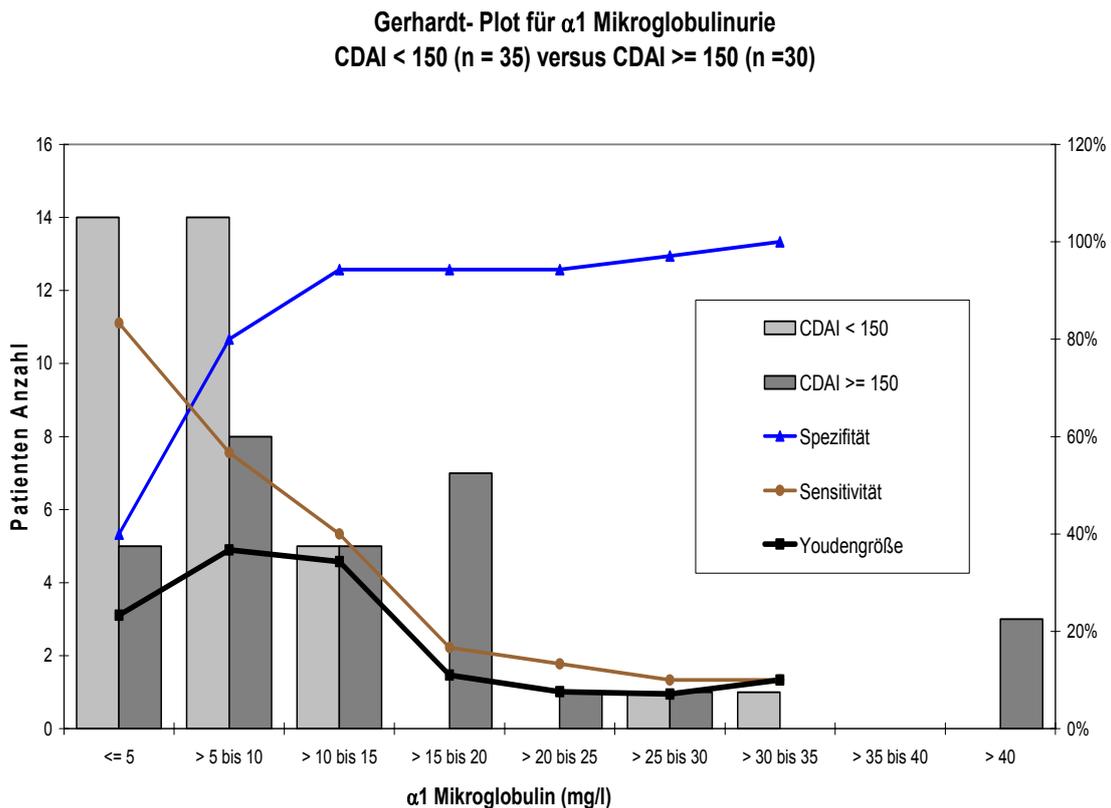


Abb. 5

Geht man davon aus, dass ein CDAI-Wert von 150 zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung trennt, so gibt der Gerhardt-Plot dafür den optimalen

Diskriminator bei einer  $\alpha$ 1-Mikroglobulinurie von 10 mg/l an (Maximum der Summe von Sensitivität und Spezifität: Youdengröße).

Bei *inaktiver* Erkrankung (CDAI < 150) werden damit 28 von 35 Patienten als nicht erkrankt erkannt ( $\alpha$ 1-Mikroglobulin  $\leq$  10 mg/l mit einer korrekten Zuordnungsquote von 80%): Spezifität.

Bei *aktiver* Erkrankung (CDAI  $\geq$  150) werden 17 von 30 Patienten (57%) als krank erkannt ( $\alpha$ 1-Mikroglobulin > 10 mg/l): Sensitivität.

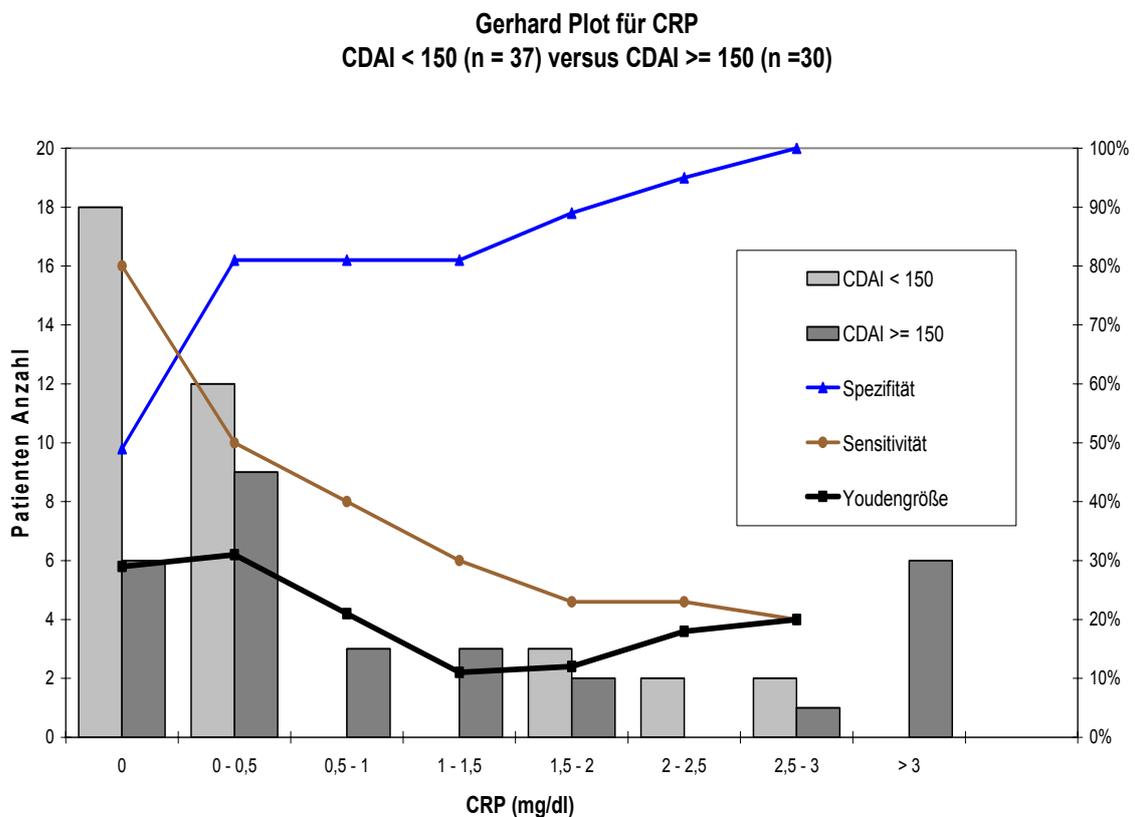


Abb. 6

Hinsichtlich der Beziehung zwischen CDAI und CRP gibt der Gerhard-Plot dafür den optimalen Diskriminator bei einem CRP-Wert von 0,5 mg/dl an (Maximum der Summe von Sensitivität und Spezifität: Youdengröße).

Bei *inaktiver* Erkrankung (CDAI < 150) werden 30 von 37 Patienten als nicht erkrankt erkannt (CRP  $\leq$  0,5 mg/dl mit einer korrekten Zuordnungsquote von 81%): Spezifität.

Bei *aktiver* Erkrankung werden 15 von 30 Patienten als erkrankt erkannt (CRP > 0,5 mg/dl mit einer korrekten Zuordnungsquote von 50%): Sensitivität.

Vergleicht man  $\alpha$ 1-Mikroglobulin und CRP hinsichtlich der Trennungseigenschaften zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung auf der Grundlage des CDAI, so hat  $\alpha$ 1-Mikroglobulin eine vergleichbare Spezifität und höhere Sensitivität als CRP.

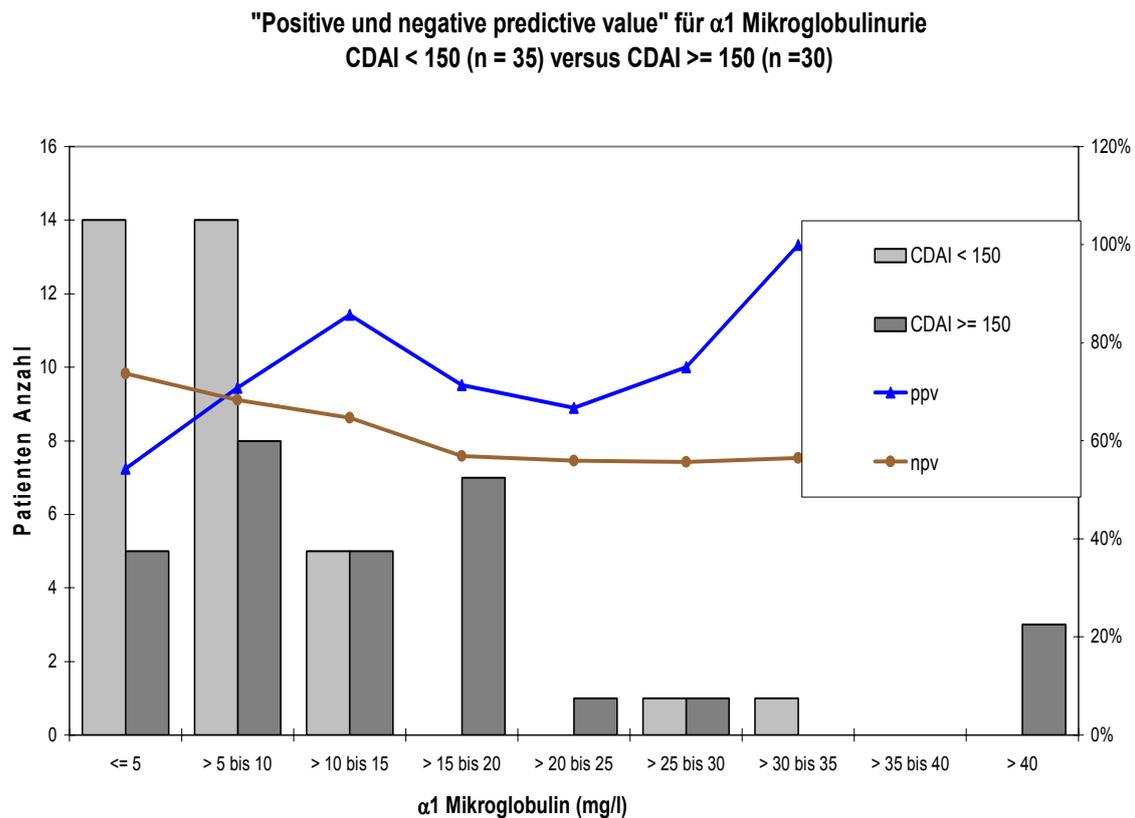
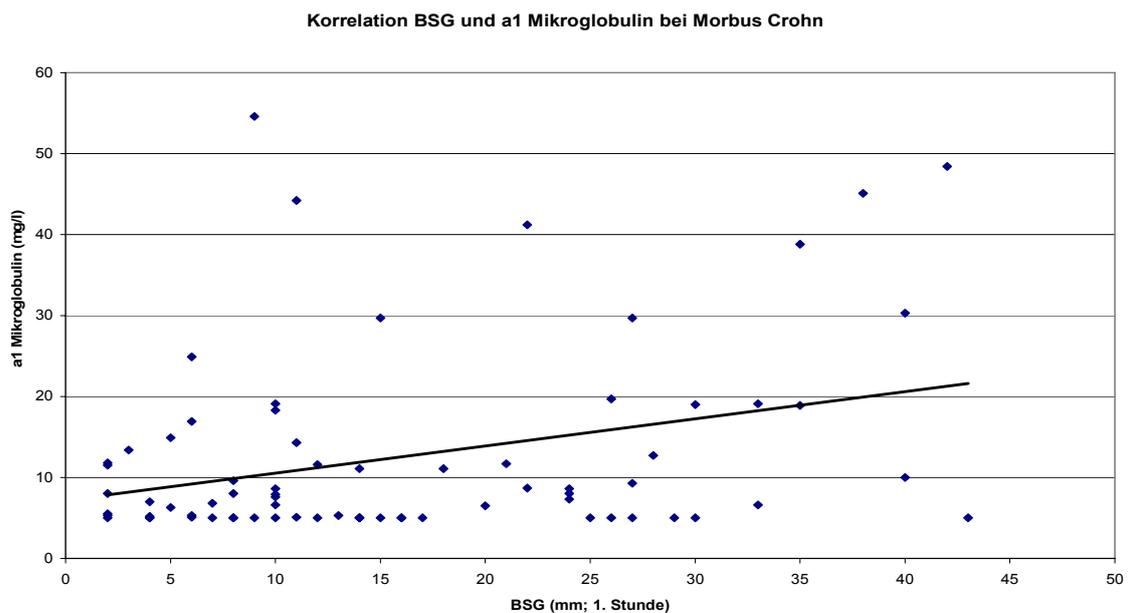
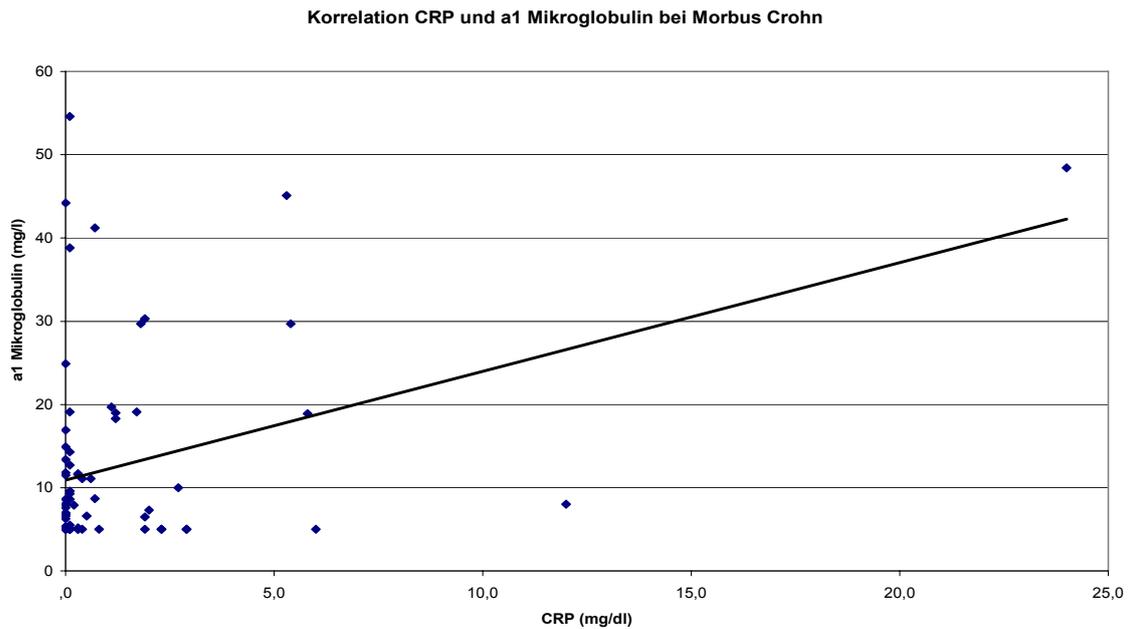


Abb. 7

Berücksichtigt man Positive Predictive Value und Negative Predictive Value (ppv bzw. npv), so ist bei einem  $\alpha$ 1-Mikroglobulin-Wert über 10 mg/l mit einer Wahrscheinlichkeit von 71% von einem aktiven Morbus Crohn auszugehen. Unter 10 mg/l liegt die Wahrscheinlichkeit für einen inaktiven Morbus Crohn bei 68%. Bei einem  $\alpha$ 1-Mikroglobulin-Wert von >15 mg/l ergibt sich sogar ein ppv von 86% bei korrespondierendem npv von 65%.

### 3.2.3. CRP und BSG versus $\alpha$ 1-Mikroglobulin

Zwischen CRP (Abb. 8) und BSG (Abb. 9) sowie  $\alpha$ 1-Mikroglobulin konnte bei Morbus Crohn-Patienten eine mäßige Korrelation ( $r = 0,33$ , bzw.  $0,37$ ) nachgewiesen werden. Auch hier findet sich CRP gehäuft im unteren Normalbereich im Gegensatz zur mehr gestreut verteilten BSG.



### 3.3. Patienten mit Colitis ulcerosa

#### 3.3.1. CAI versus Blutparameter

Colitis ulcerosa-Patienten im Stadium der Remission (CAI < 4) und im Stadium aktiver Erkrankung (CAI ≥ 4) wurden mit den bekannten serologischen Parametern verglichen.

Entzündungsmarker lassen keine sichere Unterscheidung in CAI-aktive vs. inaktive CU erkennen. Lediglich der Hämatokrit kann im vorliegenden Patientengut mit mäßiger Sicherheit ( $p < 0,05$ ) aktive gegen inaktive Colitis ulcerosa-Patienten trennen, was auf eine geringe Übereinstimmung bzw. unterschiedliche Aktivitäts-Aussagen von Index bzw. Entzündungsparametern schließen lässt (Tabelle 15).

Mittelwerte der Blut-Parameter bei „CAI inaktiv“ und „CAI aktiv“

	<b>CAI &lt; 4</b> n = 29	<b>CAI ≥ 4</b> n = 29	<b>P</b> T-Test
BSG (mm; 1. Stunde)	10,0 ± 10,5	15,2 ± 12,5	ns (0,10)
CRP (mg/dl)	0,6 ± 1,8	1,2 ± 2,8	ns
Fibrinogen (mg/dl)	411 ± 99	451 ± 130	ns
Hämoglobin (g/dl)	14,4 ± 1,5	13,5 ± 2,0	ns (0,06)
Hämatokrit (%)	42,0 ± 4,3	39,3 ± 5,5	< 0,05
Thrombozyten (nl)	315 ± 125	350 ± 125	ns
Gesamt Protein (g/dl)	7,2 ± 0,6	7,2 ± 0,7	ns
Albumin (%)	60,6 ± 7,7	60,8 ± 6,7	ns

Tabelle 15

#### 3.3.2. CAI versus Urin-Parameter

Bei gleichen Gruppen ohne und mit Aktivität (CAI < 4 bzw. ≥ 4) lässt sich aus den vorliegenden Daten ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität nach dem CAI und Urin-Parametern nicht ableiten. Wegen der besonderen

Patienten-Auswahl und der damit verursachten niedrigen Patientenzahl gilt für IgG (n = 10) das bereits oben Gesagte.

Mittelwert bzw. Median der Urin-Parameter bei „CAI inaktiv“ und „CAI aktiv“

	<b>CAI &lt; 4</b> n = 29	<b>CAI ≥ 4</b> n = 29	<b>P</b> Mann-Whitney
Albumin (mg/dl) (Mittelwert)	1,1 ± 0,8	0,9 ± 0,6	ns
α 1-Mikroglobulin (mg/l) (Median)	5,0	5,25	ns
IgG (mg/l) (Median)	3,25 (n=6)	3,0 (n=4)	ns

Tabelle 16

### 3.3.3 Truelove-Index versus Blut-Parameter

Mittelwerte der Blut-Parameter bei leichter und mittlerer Aktivität nach dem Truelove-Index

	<b>Truelove</b> "leicht" (n=22)	<b>Truelove</b> "mittel" (n=36)	<b>p</b> M.-Whitney
BSG (mm; 1.Stunde)	7,9 ± 5,5	15,5 ± 13,5	< 0,02
CRP (mg/dl)	0,8 ± 2,7	1,0 ± 2,2	ns
Fibrinogen (mg/dl)	381 ± 77	468 ± 127	< 0,02
Hämoglobin (g/dl)	14,5 ± 1,3	13,6 ± 2,0	< 0,05
Hämatokrit (%)	42,5 ± 3,4	39,6 ± 5,7	< 0,05
Thrombozyten (nl)	289 ± 121	359 ± 122	< 0,05
Gesamt Protein (g/dl)	7,3 ± 0,5	7,2 ± 0,7	ns
Albumin (%)	62,3 ± 6,5	59,8 ± 7,4	ns

Tabelle 17

Der Truelove-Index für Colitis Ulcerosa-Patienten umfasste 22 Patienten mit leichter und 36 Patienten mit mittlerer Krankheitsaktivität. Eine schwere Krankheitsaktivität wurde in unserem Reha-Patientengut nicht beobachtet.

BSG, Fibrinogen ( $p < 0,02$ ), Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozyten ( $p < 0,05$ ) erlauben eine Trennung des Kollektivs in „Truelove gering vs. mäßig“ kranke CU-Patienten, auffälligerweise nicht jedoch die Messung von CRP oder von Albumin oder Gesamt-Protein. Insgesamt scheinen die üblichen Entzündungs-Laborwerte besser im Truelove-Index als im CAI repräsentiert zu sein (s. Tabelle 17).

### 3.3.4. Truelove-Index versus Urin-Parameter

Eine Unterscheidung des Truelove-Index (in leicht und mittel) konnte durch keines der gemessenen Urin-Proteine gesichert werden. Auch hier ist die Aussagekraft für IgG sehr begrenzt (Tabelle 18).

Mittelwert bzw. Median der Urin-Parameter bei leichter und mittlerer Aktivität nach dem Truelove-Index

	<b>Truelove "leicht" (n=22)</b>	<b>Truelove "mittel" (n=36)</b>	<b>P Mann- Whitney</b>
Mikroalbumin (mg/dl) (Mittelwert)	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,8	ns
α1-Mikroglobulin (mg/l) (Median)	5,0	5,6	ns
IgG (mg/l) (Median)	3,0 (n=4)	3,25 (n=6)	ns

Tabelle 18

### 3.3.5. CRP und BSG versus α1-Mikroglobulin

Bei Betrachtung der Aufteilung von Mikroalbumin zu CRP (Abb. 10) und BSG (Abb. 11) – bei auch wieder unterschiedlicher Gruppierung - findet sich eine mäßige Korrelation ( $r = 0,41$  bis  $r = 0,29$ ).

Korrelation CRP und a1 Mikroglobulin bei Colitis ulcerosa

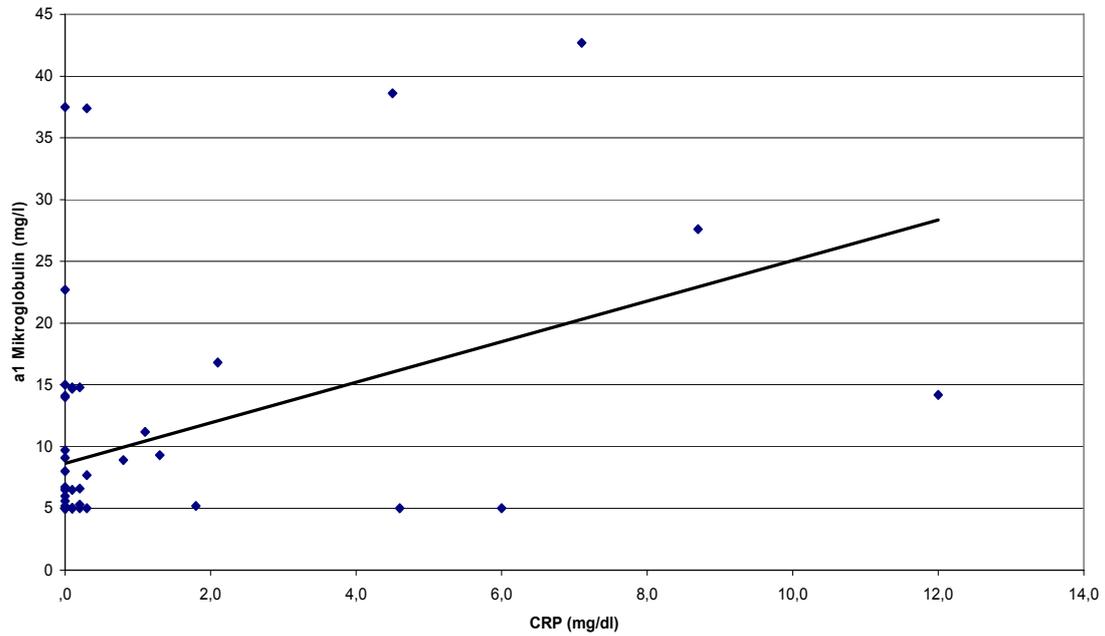


Abb. 10:  $n = 57$ ,  $r = 0,41$ ,  $p = 0,001$

Korrelation BSG und a1 Mikroglobulin bei Colitis ulcerosa

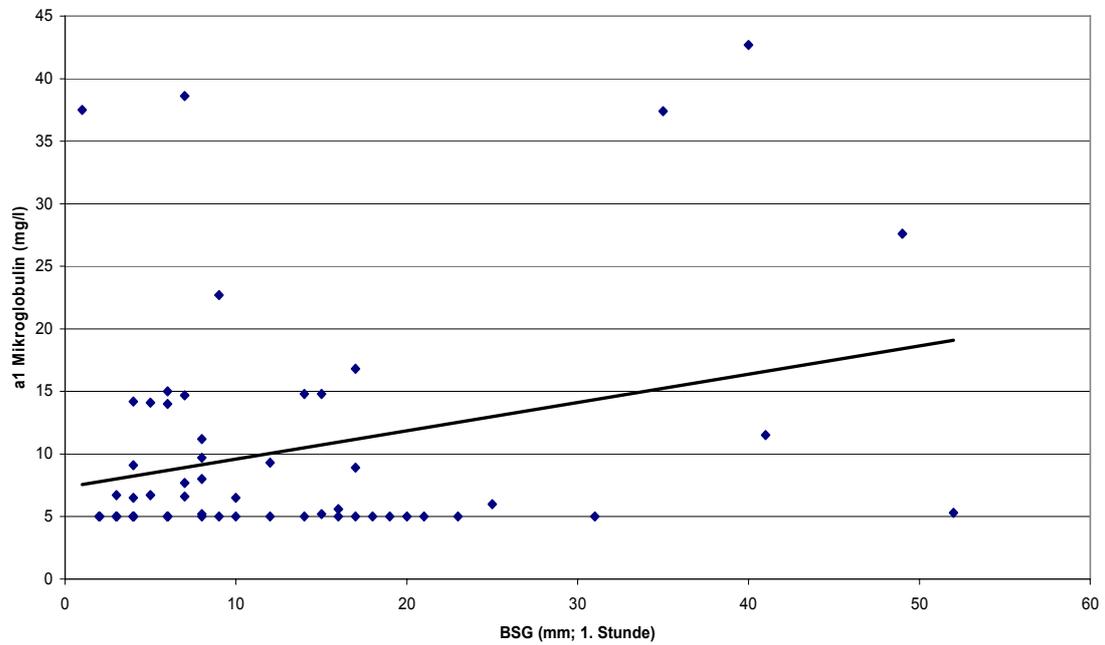


Abb. 11:  $n = 58$ ,  $r = 0,29$ ,  $p < 0,05$

## 4. Diskussion

### 4.1. Krankheitsaktivität und Schweregrad

Ziel dieser Arbeit war es, zu prüfen, ob eine Proteinurie quantitativ und qualitativ mit der Krankheitsaktivität einer CED korreliert.

Dabei zeichnet sich ab, dass es schwierig ist, eine eindeutige Definition von „Krankheitsaktivität“ zu finden.

Dieses Problem haben bereits Autoren von Krankheitsindices erkannt und die individuelle Schwere der Erkrankung aus Patientensicht mit zu berücksichtigen versucht. Dafür gibt es verschiedene Vorschläge mit verschiedenen Parametern, z. B. für MC den Index nach Best (CDAI), nach Van Hees oder nach Goebell (SAI) und für CU schon etwas ältere Vorschläge von Rachmilewitz (CAI) und Truelove. Nach Auffassung einiger Autoren ist unter den bekannten Indices bei Morbus Crohn der CDAI am besten geeignet, „im Rahmen klinischer Studien den Schweregrad der Erkrankung zu erfassen“ [1], so dass wir diesen für die Untersuchung genutzt haben neben den beiden anderen CU-Indices, die auch in aktuellen Studien häufig Verwendung finden.

So bilden Krankheitsindices eher den subjektiven Schweregrad der Erkrankung ab, während sich die entzündliche Krankheits-Aktivität im engeren Sinn an messbaren und sichtbaren Kriterien orientiert (Labor, Endoskopie, Histologie). Hier haben wir auf die in der üblichen Klinikroutine verfügbaren Laborparameter zurückgegriffen: CRP, BSG, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und Albumin.

Es bleibt festzuhalten, „dass es keinen Goldstandard für die Erfassung der Aktivität und des Schweregrades der Erkrankung gibt“ [1].

Dass Schweregrad und Krankheitsaktivität auseinander liegen können, konnten wir an unserem Patientenkollektiv beobachten. Sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa konnte auffälligerweise keine Korrelation zwischen dem Schweregrad (Krankheitsindices: CDAI, CAI und Truelove-Witts) und der Entzündungsaktivität (CRP) festgestellt werden, obwohl gerade dieser Parameter (CRP) klinisch häufig benutzt wird. Herrlinger konnte in einer

vergleichbaren Untersuchung eine mäßige Korrelation zwischen CRP und CDAI feststellen ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,01$ ) [15]. Vermutlich kann sich eine solche Korrelation bei *schwerer* erkrankten CED-Patienten, die es in unserem Patientengut nicht gab, eher herausbilden.

Ein zusätzlicher diagnostischer Nutzen von neuen Urin-Aktivitätsparametern wurde bei Reha-Patienten mit geringerer Krankheitsschwere gesucht, da hier vermutlich eher ein Gewinn zu erwarten wäre als bei stärker Erkrankten. Zudem trennen die Index-Grenzen (CDAI 150, CAI 4) kategoriell, wo in der Realität eher fließende Übergänge zu erwarten sind.

## 4.2. Unsicherheitsfaktoren

Die regelmäßige Einnahme bestimmter Medikamente kann die Nierenfunktion beeinflussen und eine Proteinurie auslösen. Fraser [11], Herrlinger [15] und Poulou [28] konnten Hinweise dafür finden, dass - entgegen früherer Vorstellungen - insbesondere die bei CED-Patienten weit verbreitete Verwendung von 5-ASA keine Proteinurie auslöst, sondern dass Proteinurie eher Folge einer extraintestinalen CED-Manifestation ist.

In unserem Patientengut fand bei 82,1 % der Patienten eine Dauerverordnung von bis zu 4000 mg 5-ASA oder Sulfasalazin (systemisch oder lokal) täglich statt. Eine statistisch valide Differenzierung der Proteinurie als Folge der Einnahme war bei dieser Patientenzahl und Auswahl nicht möglich, ist aber nach dem derzeitigen Stand der Literatur (s.o.) auch nicht wahrscheinlich und blieb daher unberücksichtigt. Eine vorausgehende Nierenschädigung war weitgehend ausgeschlossen worden.

Die praktische Durchführung der Untersuchung zur Berechnung eines Krankheitsindex brachte andere Unsicherheitsfaktoren zu Tage:

Der Patient muss seine subjektiven Beschwerden, insbesondere Stuhlverhalten, Bauchbeschwerden und Allgemeinbefinden, registrieren und dokumentieren. Die Protokollierung setzt auf die Kooperation des Patienten, der sich bewusst mit seiner Erkrankung und ihren Merkmalen auseinandersetzen muss. Einzelne Patienten wurden dann nicht einbezogen, wenn beim

Erstkontakt der Eindruck entstand, sprachliche und intellektuelle Faktoren ließen das disziplinierte Ausfüllen eines Wochenberichtes nicht zu.

Einige Patienten zeigten dabei eine eingeschränkte Sensibilität und hatten Schwierigkeiten, Allgemeinbefinden und Bauchbeschwerden angemessen einzuschätzen. Andere Patienten befanden sich in psychotherapeutischer Behandlung und bewerteten ihr Allgemeinbefinden eher anhand der Gemütslage.

Mehrere Stomapatienten konnten nicht in die Untersuchung aufgenommen werden, da der CDAI auf sie nicht angewendet werden kann. Ihre Daten und Informationen konnten daher nicht berücksichtigt werden.

Bei der Protokollierung des Stuhlverhaltens war dem Patienten gelegentlich nicht klar, ob eine Stuhlabsetzung, die sich über einige Minuten mehrfach in kurzen Abschnitten wiederholt, als ein oder als mehrere Stuhlgänge zu protokollieren ist, was bei einer aktiven CED durchaus nicht selten ist.

Bei einigen Patienten konnte beobachtet werden, dass die niedrige Serum-Entzündungsaktivität mit einem mittleren klinischen Schweregrad nicht zusammenpassen wollte. Bei genauerer Betrachtung konnten wir andere Ursachen für Durchfälle und Bauchbeschwerden finden, die im Krankheitsindex unberücksichtigt bleiben, und die mit der aktuellen CED-Symptomatik nur bedingt zu tun hatten: Reizdarmsyndrom, Lactoseintoleranz, Z. n. Ileumresektion, Kurzdarmsyndrom, Gallensäureverlustsyndrom, Verwachsungsbauch, psychosomatische Beschwerden.

In der Literatur konnte kein Hinweis darauf gefunden werden, dass ähnliche Unsicherheitsfaktoren beschrieben wurden oder sie Berücksichtigung bei der Diskussion fanden.

Adler erwähnt zu Recht, dass „zwischen den verschiedenen Anwendern eine hohe Variation in der Interpretation und der Berechnung des CDAI“ besteht [1].

### 4.3. Entzündungsparameter (Aktivität) und Proteinurie

Für die Gesamtheit der CED-Patienten konnte hier nachgewiesen werden, dass eine mäßige Korrelation zwischen den Entzündungsmarkern CRP ( $r = 0,38$ ), BSG ( $r = 0,29$ ) und  $\alpha 1$ -Mikroglobulin besteht.

Betrachtet man Morbus Crohn und Colitis ulcerosa getrennt, so wird dieser Zusammenhang für beide Krankheitsentitäten bestätigt: Bei MC betrug der Korrelationskoeffizient in Bezug auf  $\alpha 1$ -Mikroglobulin  $r = 0,37$  für CRP bzw.  $r = 0,33$  für BSG. Die entsprechenden Werte für CU betragen  $r = 0,41$  (CRP) bzw.  $r = 0,29$  (BSG). Die übrigen Blut-Entzündungsparameter zeigten keinen Zusammenhang mit der  $\alpha 1$ -Mikroglobulinurie.

Während Herrlinger [15] keinen Zusammenhang zwischen CRP und einer Proteinurie ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,22$ ) feststellen konnte, konnte Poulou [28] immerhin eine Korrelation zwischen dem tubulären Markerprotein  $\beta$ -N-acetyl-Glucosaminidase und CRP ( $p < 0,05$ ) bei CU- Patienten beschreiben.

Die Frage, wie sensibel  $\alpha 1$ -Mikroglobulin klinisch inapparente Schädigungen – hier eine extraintestinale Nierenbeteiligung - misst, ist durch die anderen, hier benutzten evtl. weniger sensiblen Messgrößen nicht zu beantworten. Bei anderen akut bzw. schwerer erkrankten Patienten könnte man zudem mit Wahrscheinlichkeit sogar engere Zusammenhänge mit höherer Korrelation erwarten.

Im Gegensatz zu diesem tubulären Schädigungsmarker konnte ein solcher Zusammenhang mit den glomerulären Markern Albumin und IgG nicht festgestellt werden. Das erscheint auch dadurch erklärlich, dass eine glomeruläre Proteinurie erst bei stärkerer Entzündung zu erwarten ist, die eben in unserem Patientenkollekt nicht vorlag. Herrlinger fand eine solche nur in 2 von 44 (CU) bzw. 4 von 51 (MC) seiner akut erkrankten Patienten. Auch Poulou konnte keinen Zusammenhang zwischen Albumin und der Krankheitsaktivität bei 25 MC- und 61 CU-Patienten feststellen.

Damit erhärtet sich die Vorstellung, dass  $\alpha 1$ -Mikroglobulin als tubuläres Markerprotein systemische extraintestinale Entzündungsaktivität widerspiegelt.

## 4.4. Krankheitsindices (Schwere) und Proteinurie

### 4.4.1. Morbus Crohn: CDAI und Proteinurie

Zwischen CDAI und  $\alpha$ 1-Mikroglobulin konnte eine mäßige Korrelation ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,001$ ) gesichert werden. Für Albumin und IgG gab es keine Korrelation.

Da der CDAI zwischen Remission und aktiver Erkrankung trennt (Indexwert = 150), konnte mittels des so genannten Gerhardt-Plot bei einem  $\alpha$ 1-Mikroglobulin-Wert von 10 mg/l der beste Trennwert zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung gefunden werden:

Unter dieser Grenze werden 28 von 35 (Spezifität = 80%) Patienten in Remission als nicht erkrankt und darüber 17 von 30 (Sensitivität = 57%) Patienten mit aktiver Erkrankung als erkrankt erkannt.

Bei der Betrachtung von CDAI und CRP mittels Gerhardt-Plot findet sich der beste Trennwert bei CRP = 0,5 mg/dl. Die Spezifität ist mit 81% vergleichbar, die Sensitivität mit 50% niedriger als bei  $\alpha$ 1-Mikroglobulin.

Im Hinblick auf den positiven und negativen Vorhersagewert (ppv bzw. npv) lässt sich berechnen, dass oberhalb von 10 mg  $\alpha$ 1-Mikroglobulin/l mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 71% von einem aktiven Morbus Crohn auszugehen ist. Unter 10 mg/l liegt die Wahrscheinlichkeit für einen inaktiven Morbus Crohn bei 68%. Für die Grenze  $\alpha$ 1-Mikroglobulin = 15 mg/l ergibt sich bei höheren Werten eine Wahrscheinlichkeit von aktivem MC von 86%, bei niedrigeren Werten eine für Remission des Patienten von 65%.

Daraus lässt sich entnehmen, dass  $\alpha$ 1-Mikroglobulin brauchbar zwischen inaktivem und (mäßig) aktivem Morbus Crohn trennen kann, wenn man den CDAI zu Grunde legt. Die Verwendung von CRP zur Trennung zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung ist eher weniger geeignet.

Bereits Herrlinger [15] konnte eine Korrelation zwischen  $\alpha$ 1-Mikroglobulin und CDAI ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ) beschreiben. Seinen Ausführungen kann entnommen werden, dass das Patientengut überwiegend aktiv erkrankte MC-Patienten enthielt, bei denen eine deutlichere Korrelation als in unserem Kollektiv zu erwarten war. Der diagnostische Gewinn eines zusätzlichen Aktivitätsmarkers

ist hier allerdings eher zweifelhaft, da die (erhebliche) Krankheitsaktivität anhand der Klinik und des CDAI ausreichend einzuschätzen war.

Poulou [28] konnte 2006 nachweisen, dass ein anderes tubuläres Markerprotein ( $\beta$ 2-Mikroglobulin) zwischen aktivem und inaktivem Morbus Crohn, gemessen am CDAI, signifikant unterscheidet ( $p < 0,05$ ). Für das zweite von ihm untersuchte tubuläre Protein ( $\beta$ -N-acetyl-D-Glucosaminidase) traf dieser Zusammenhang nicht zu. Einen linearen Zusammenhang zwischen beiden tubulären Markern und dem CDAI konnte er nicht nachweisen. Sein Krankengut beinhaltete lediglich 25 Morbus Crohn-Patienten, die sich auf niedrigem Aktivitätsniveau befanden. Er räumt dabei ein, dass dieser Zusammenhang bei einer größeren Anzahl auch schwerer erkrankten MC-Patienten vermutlich deutlicher in Erscheinung getreten wäre.

Übereinstimmend mit aktuellen Studien [11; 15; 28] kann unsere Studie die Schlussfolgerung nahe legen, dass eine tubuläre Proteinurie eine extraintestinale Manifestation der CED ist, die auch auf niedrigerem Aktivitätsniveau noch signifikant nachweisbar ist.

#### **4.4.2. Colitis ulcerosa: CAI und Proteinurie**

Zwischen dem CAI und einer Proteinurie konnte keine Korrelation festgestellt werden. Sowohl in der linearen Auftragung als auch nach der Einteilung in Gruppen (aktiv und inaktiv) gibt es keine Signifikanz. Vergleicht man den CAI mit Entzündungsparametern, gibt es mit Ausnahme des Hämatokrits ( $p < 0,05$ ) keine Korrelation. Poulou [28] konnte eine Korrelation ( $p < 0,01$ ) zwischen einer tubulären Proteinurie ( $\beta$ 2-Mikroglobulin und  $\beta$ -N-acetyl-D-Glucosaminidase) und der Krankheitsaktivität (CAI) bei 61 schwerer erkrankten Colitis ulcerosa-Patienten belegen. Ein Zusammenhang zwischen Mikroalbuminurie und Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa wurde auch von ihm nicht bestätigt.

### **4.4.3. Colitis ulcerosa: Truelove-Index und Proteinurie**

Eine Korrelation zwischen dem Truelove-Index und einer Proteinurie gibt es in unserem Patientenkollektiv nicht. Der Truelove-Index lässt sich bei einigen Entzündungsparametern (Hämoglobin, BSG, Thrombozyten, Fibrinogen, Hämatokrit) zwischen leichter und mittlerer Aktivität aufteilen. Dabei dürfte von Bedeutung sein, dass zwei der Parameter (BSG, Hämoglobin) direkt in den Truelove-Index eingehen.

## **5. Zusammenfassung**

Die vorliegende Studie befasste sich mit der Erhebung und Auswertung von CED-Patienten-Daten aus Rehabilitationskliniken.

Im Untersuchungszeitraum von Januar 2004 bis Oktober 2005 wurden bei 134 CED-Patienten anhand von standardisierten Wochenberichten und Laborparametern aktuelle Daten zu Verlauf und Kontrolle der Krankheitsaktivität gesammelt.

Ziel dieser Studie war es, zu prüfen, ob tubulär oder glomerulär sezernierte Urin-Proteine bei CED-Patienten qualitativ und/oder quantitativ mit der Krankheitsaktivität korrelieren. Damit würde sich einerseits der Verdacht einer Nierenbeteiligung als extraintestinale Manifestation der CED erhärten und andererseits eine Proteinurie als zusätzlicher Aktivitätsparameter bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung nutzen lassen. Zum Vergleich wurden Krankheitsindices und serologische Parameter herangezogen.

Bei Morbus Crohn-Patienten konnte eine mäßige ( $r$  etwa 0,35) Korrelation zwischen den Entzündungsparametern CRP und BSG und einer  $\alpha$ 1-Mikroglobulinurie festgestellt werden. Ein ähnlicher Zusammenhang konnte auch für die Colitis ulcerosa gesichert werden.

Von den verwendeten Krankheitsindices korrelierte lediglich der CDAI mit  $\alpha$ 1-Mikroglobulin ( $r = 0,44$ ). Eine  $\alpha$ 1-Mikroglobulinurie von 10 mg/l trennt am besten Morbus Crohn-Patienten mit aktiver und inaktiver Erkrankung: Vorhersagewerte für aktive bzw. in Remission befindliche Crohn-Erkrankung liegen hier bei

jeweils etwa 70%. Die Spezifität beträgt 80%, die Sensitivität 60%.  $\alpha$ 1-Mikroglobulin korreliert somit bereits bei mäßig aktiv erkrankten MC- und CU-Patienten mit der serologischen Entzündungsaktivität, bei MC-Patienten auch mit dem CDAI.

Die glomerulär sezernierten Urin-Proteine Albumin und IgG zeigten weder bei Morbus Crohn noch bei Colitis ulcerosa eine Korrelation zu Entzündungsparametern oder Krankheitsindices und wären erst bei stärkeren Erkrankungsgraden erhöht zu erwarten.

### **Schlussfolgerung:**

1.  $\alpha$ 1-Mikroglobulin korreliert als tubuläres Markerprotein bei allen CED-Patienten mit der serologischen Entzündungsaktivität und weist auf eine Nierenbeteiligung als Ausdruck einer extraintestinalen Manifestation der CED hin, die sich in der Regel aber nicht klinisch auswirkt. Glomeruläre Urinproteine – insbesondere Albumin – zeigen keinen Zusammenhang zu Krankheitsaktivität oder Schweregrad.
2.  $\alpha$ 1-Mikroglobulin korreliert bei Morbus Crohn-Patienten mit der Krankheitsschwere, gemessen mit dem CDAI, und kann Patienten mit aktiver und inaktiver Erkrankung bei einem Trennwert von 10 mg/l unterscheiden.
3. Die Korrelation zwischen  $\alpha$ 1-Mikroglobulin und der Entzündungsaktivität als auch dem Schweregrad findet in unserem Reha-Patientenkollektiv auf mittlerem Effekt-Niveau statt und kann bei Morbus Crohn-Patienten als zusätzliches Hilfsmittel zur Klärung der Krankheitsaktivität dienen.

## 6. Literaturverzeichnis

1: Adler G (1997) Morbus Crohn – Colitis ulcerosa, Springer, Berlin Heidelberg New York Toronto

2: Aguglia F, Santucci A et al. (1979) Glomerulosclerosi focale e segmentaria in corso di rettocolite ulcerosa. Clin. Ter. 91: 197-202

3: Ayatse O, Kwan J (1991) Relative sensitivity of serum and urinary retinol binding protein and alpha-1 microglobulin in the assessment of renal function. Ann. Clin. Biochem. 28: 514-516

4: Berggard B, Ekström B et al. (1980)  $\alpha$ 1-Microglobulin. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 40, Suppl. 154: 63-71

5: Best WR, Beckett JM et al. (1976) Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's disease study. Gastroenterology 70: 439-444

6: Caruana RJ, Griffin JW (1980) Nephrotic syndrome in a patient with ulcerative colitis and colonic carcinoma. Am. J. Gastroenterol. 74: 525- 528

7: Chapin LE, Soudamore HH et al. (1956) Regional enteritis : Associated visceral changes. Gastroenterology 30 : 404-415

8: Dirks E, Goebell (1980) Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Schwangerschaft. Med. Klin. 81, 130-134

9: Dyduch J, Kucharska K et al. (1976) Crohn's disease with chronic nephritis in a 14-year-old-boy. Pol. Tyg. Lek. 31, 2025-2026

10: Ekström B, Berggard I (1977) Human  $\alpha$ 1-Microglobulin. J. Biol. Chem. 252: 8048-8057

11: Fraser JS, Muller AF et al. (2001) Renal tubular injury is present in acute inflammatory bowel disease prior to the introduction of drug therapy  
Aliment. Pharmacol. Ther. 15: 1131-1137

12: Gerhardt W, Keller H (1986) Evaluation of test data from clinical studies.  
Scan. J. Clin. Lab. Invest. 46 (suppl 181)

13: Glassmann M, Kaplan M et al. (1986) Immune-complex glomerulonephritis in Crohn`s disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 5: 966-969

14: Goebell H (1988) Different activity indices in Crohn`s disease and their possible role. In: Goebell H, Peskar B, Malchow H: Inflammatory bowel diseases. Basic research and clinical implications. MTP Press, Lancaster: 253-258

15: Herrlinger K, Noftz M et al. (2001) Minimal renal dysfunction in inflammatory bowel disease is related to disease activity but not to 5-ASA use. Aliment. Pharmacol. Ther. 15: 363-369

16: Herrlinger K, Stange EF (2003) Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Der Internist Band 44, Heft 9: 1151-1171

17: Hoffmann W, Guder WG (1989) A diagnostic programme for quantitative analysis of proteinuria. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 27: 589-600

18: Hubert D, Beaufils M et al. (1984) Néphropathie glomérulaire à immunoglobulines A associée à une colite inflammatoire. Press. Med. 13: 1083-1085

- 19: Itoh Y, Kawai T (1990) Human  $\alpha$ 1-Microglobulin: Its Measurement and Clinical Significance. *J. Clin. Lab. Anal.* 4: 376-384
- 20: Jensen EJ, Baggenstoss AH et al. (1950) Renal lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Am. J. Med. Sci.* 219: 281- 290
- 21: Jung K, Pergande M et al. (1988) Urinary enzymes and low-molecular-mass proteins as indicators of diabetic nephropathy. *Clin. Chem.* 34: 544-547
- 22: Jung K, Pergande M (1992) Sex- and Age-dependent reference values of Alpha 1-Microglobulin in Urine. *Nephron* 62: 474-475
- 23: Kucharzik T, Maaser C, Lügering A et al. (2006) Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006;12(11): 1068-83
- 24: Kusano E, Suzuki M et al. (1985) Human  $\alpha$ 1-Microglobulin and its relationship to renal function. *Nephron* 41: 320-324
- 25: Mahmud N, McDonald GSA et al. (1994) Microalbuminuria correlates with intestinal histopathological grading in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 106: 726
- 26: Mahmud N, Stinson J et al. (1994) Microalbuminuria in inflammatory bowel disease. *Gut* 35 : 1599-1604
- 27: O'Brien AJ, Lamb EJ, Muller AF (2005) Renal tubular proteinuria in patients with irritable bowel syndrome. *Eur. J. Gastroenterology. Hepatol.*; 17(1): 69-72

- 28: Poulou AC, Goumas KE et al. (2006) Microproteinuria in patients with inflammatory bowel disease: is it associated with the disease activity or the treatment with 5-aminosalicylic acid? *World J. Gastroenterol.* 2006 Feb 7;12(5): 739-746
- 29: Rachmilewitz D, (1989) Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br. Med. J.* 298: 82-86
- 30: Rogler, G (2004) Klassifikationen, Indizes, Aktivitätsbeurteilung. In: *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis*, Thieme, Stuttgart
- 31: Rovenskaya NM (1979) Morphological changes in the kidneys in non-specific ulcerative colitis. *Arch. Pathol.* 41: 35-39
- 32: Rübber H, Otto T (1993) Urologische Leitsymptome. In: Altwein JE, Rübber H (Hrsg) *Urologie*, Enke, Stuttgart
- 33: Schreiber S, Hämling J et al. (1997) Renal tubular dysfunction in inflammatory bowel disease treated with aminosalicylate. *Gut* 40: 761-766
- 34: Sninsky C, Cort DH et al. (1991) Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann. Intern. Med.* 115: 350-355
- 35: Stokke KT, Teisberg PA et al. (1976) Nephrotic syndrome in ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 11: 571-576
- 36: Takagi K, Kin K et al. (1979) Tissue distribution of Human  $\alpha$ 1-Microglobulin. *J. Clin. Invest.* 63: 318-325

37: Timmer A (2004) Epidemiologie der CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ et al. (Hrsg) Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart New York.

38: Tögel E (2000) Diagnostik und Therapie der diabetesassoziierten Begleit- und Folgeerkrankungen. In: Rosak C (Hrsg) Angewandte Diabetologie. Uni-Med, Bremen London Boston, 68-109

39: Truelove S, Witts L, (1955) Cortisone in ulcerative colitis. File report on therapeutic trial. Br. Med. J. 2: 1041-1048

40: Van Hees PAM, van Elteren PH, van Lier HJJ et al. (1980) An index of inflammatory activity in patients with Crohn`s disease. Gut 21: 279-286

41: Van Hees PAM, van Lier HJJ et al. (1981) Effect of sulphasalazin in patients with active Crohn`s disease: a controlled double-blind study. Gut 22: 404-409

42: Weber M, Scholz P et al. (1985) Alpha 1-Mikroglobulin in Urin und Serum bei Proteinurie und Niereninsuffizienz. Klin. Wochenschr. 63: 711-717

43: Yu H, Yanagisawa Y et al. (1983) Alpha 1-Mikroglobulin: an indicator protein for renal tubular function. J. Clin. Pathol. 36: 253-259

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik (Städtisches Klinikum Lüneburg, Klinik für Allg. Innere Medizin und Gastroenterologie) für überaus freundliche und kompetente Unterstützung bei der Einreichung der Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Dierk Rosemeyer (vormals Klinik Rosenberg der Deutschen Rentenversicherung Westfalen, Bad Driburg) für die Überlassung des Themas und zahlreiche wertvolle Anregungen bedanken.

Besonderer Dank gilt auch Frau Dr. med. Bénédicte Jolivet (Abteilung Bad Driburg des Instituts für Rehaforschung, Norderney), die meine Daten für die statistische Auswertung zuverlässig und anschaulich aufbereitet hat.

Ebenso danke ich der Klinik Niederrhein der Deutschen Rentenversicherung Rheinland (vormals LVA Rheinprovinz) in Bad Neuenahr-Ahrweiler, insbesondere den Herren Dr. med. E. Zillessen und Dr. med. K. J. Balmus, die mir weitere Patientendaten kooperativ zur Verfügung gestellt haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau Svaneke Schüler, die - derzeit mit ihrer philosophischen Dissertation beschäftigt - mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Helmut Kulik  
Geburtsdatum: 26.02.1966  
Geburtsort: Großenritte, Landkreis Kassel  
Familienstand: Verheiratet

### **Schulischer Werdegang**

1972-1976 Langenbergschule in Baunatal-Großenritte  
1976-1982 Erich Kästner-Gesamtschule in Baunatal  
1982-1985 Oberstufengymnasium Kassel-Oberzwehren  
Allgemeine Hochschulreife

### **Wehrdienst**

1985-1987 Soldat auf Zeit in Frankenberg/Eder

### **Studium**

1987-1989 Humanmedizin an der  
Georg-August-Universität Göttingen  
August 1989 Ärztliche Vorprüfung  
1990-1996 Französisch/Geographie (Lehramt Gymnasien) an  
der Georg-August-Universität Göttingen  
Redakteur bei der französischsprachigen  
Zeitschrift *Le Vasistas*

1996-2000	Humanmedizin in Göttingen
März 1997	Erstes Staatsexamen
August 1999	Zweites Staatsexamen
November 2000	Drittes Staatsexamen

## **Beruflicher Werdegang**

Januar 2001- Juni 2002	Arzt im Praktikum (Innere Medizin) im Evangelischen Krankenhaus St. Johannisstift in Paderborn
August 2002- April 2006	Assistenzarzt (Innere Medizin und Psychosomatik) in der Klinik Rosenberg der Deutschen Rentenversicherung Westfalen in Bad Driburg
Juli 2006- Juni 2008	Assistenzarzt (Allgemeinmedizin) in der Ärztlichen Gemeinschaftspraxis Greene in Kreiensen
Juli-Dezember 2008	Elternzeit
Seit September 2008	Assistenzarzt (Arbeitsmedizin) bei der IAS-Stiftung (Institut für Arbeits- und Sozialhygiene) im Zentrum Goslar
26.11.2008	Anerkennung als Facharzt für Allgemeinmedizin

Kalefeld-Echte, 30.11.2008



# Wochenbericht für

## Patienten mit Morbus Crohn

241451 W St. 2B 245B

HV

\* 09.06.04

LVA Westfalen N



Datum	Anzahl der weichen Stühle (=breiig)	Bauch-Schmerzen (siehe unten)	Allgemein-befinden (siehe unten)	Temperatur abends	Blutdruck
10.6.		1	0	37.1	111/65
11.		1	0	37.0	112/71
12.		2	1	36.8	115/75
13.		3	1	36.8	122/71
14.		1	0	37.2	108/72
15.		1	0	36.9	111/65
16.		1	0	36.8	111/71

### **Bauchschmerzen:**

0 keine

1 leicht

2 mäßig

3 stark

### **Allgemeinbefinden:**

0 im Allgemeinen gut

1 nicht ganz gut

2 schlecht

3 sehr schlecht

4 unerträglich

Anlage 2: Wochenbericht für Morbus Crohn-Patienten

## Wochenbericht für

## Patienten mit Colitis Ulcerosa

241208 M St. 2A 222A

AHB

\* 12.05.04

LVA Westfalen AHB



Datum	Anzahl der Stuhlgänge	Bauchschmerzen/ Krämpfe (s.u.)	Ruhepuls/Min. am Abend	Temperatur abends	Blutdruck
13.5.	10	0	72	35,6°	118/72
14.	10	1	77	35,4°	119/72
15.	11	1	72	35,9°	112/71
16.	9	0	63	35,3	123/78
17.	9	0	70	35,3°	119/72
18.	9	1	71	35,2°	119/72
19.	7	0	68	35,9°	124/75

### **Bauchschmerzen/Krämpfe:**

0 keine

1 leicht

2 mäßig

3 stark

### **Hatten Sie im Wochenverlauf Blut im Stuhl?**

Kein Blut



Wenig Blut



Viel Blut



Anlage 3: Wochenbericht für Colitis ulcerosa-Patienten

## Crohn`s Disease Activity Index (CDAI)

1. Zahl der ungeformten Stühle in 7 Tagen: Faktor 2 = \_\_\_\_\_
  2. Bauchbeschwerden täglich, im Verlauf von 7 Tagen: Faktor 5 = \_\_\_\_\_  
(0 = keine, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark)
  3. Allgemeinbefinden im Verlauf von 7 Tagen: Faktor 7 = \_\_\_\_\_  
(0 = gut, 1 = mäßig, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = unerträglich)
  4. Assoziierte Symptome:  
Iritis, Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum,  
Stomatitis aphtosa, Gelenkschmerzen/Arthritis, anale Läsionen  
(Fissur, Fistel, Abszess), andere Fisteln, Temperatur über 37,5°C  
im Verlauf von 7 Tagen. Jeder positive Parameter: Faktor 20 = \_\_\_\_\_
  5. Symptomatische Durchfallbehandlung, wenn ja: Faktor 30 = \_\_\_\_\_
  6. Palpable Resistenz im Abdomen  
(0 = nein, 2 = fraglich, 5 = sicher): Faktor 10 = \_\_\_\_\_
  7. Hämatokrit (♀ 42 minus Hkt, ♂ 47 minus Hkt): Faktor 6 = \_\_\_\_\_
  8. 1 - Gewicht / Standardgewicht: Faktor 100 = \_\_\_\_\_
- Summe der Punkte: CDAI-Indexwert: \_\_\_\_\_

CDAI < 150: Inaktive Erkrankung

CDAI ≥ 150: Aktive Erkrankung

CDAI ≥ 450: Sehr schwere Erkrankung

(Best, 1976)

Anlage 4: Crohn`s Disease Activity Index nach Best (CDAI)

## Clinical Activity Index (CAI)

	Punkte-Skala
1. Anzahl der Stühle pro Woche	
< 18	0
18-35	1
36-60	2
> 60	3
2. Blut im Stuhl (wöchentlicher Durchschnitt)	
Keines	0
Wenig	2
Viel	4
3. Allgemeinbefinden	
Gut	0
Beeinträchtigt	1
Schlecht	2
Sehr schlecht	3
4. Bauchschmerzen	
Keine	0
Leichte	1
Mäßige	2
Starke	3
5. Temperatur < 38°C	0
Temperatur ≥ 38°C	3
6. Extraintestinale Manifestationen	
Iritis	3
Erythema nodosum	3
Arthritis	3
7. Laborbefunde	
BSG > 50 mm in der 1. Stunde	1
BSG > 100 mm in der 1. Stunde	2
Hämoglobin Hb < 10,0 g/l	4
Summe der Punkte: CAI-Indexwert	_____

CAI < 4: Inaktive Erkrankung; CAI ≥ 4: Aktive Erkrankung

(Rachmilewitz, 1989)

Anlage 5: Clinical Activity Index nach Rachmilewitz (CAI)

## Index nach Truelove-Witts

Leichter Schub:

- Diarrhoe:  $\leq 4$  Stühle pro Tag, wenig Blut
- Fieber: nicht vorhanden
- Tachykardie: nicht vorhanden
- Anämie: allenfalls gering
- BSG:  $\leq 30$  mm in der 1. Stunde

Mittelschwerer Schub:

- zwischen leichtem und schwerem Schub

Schwerer Schub:

- Diarrhoe:  $\geq 6$  Stühle pro Tag, mit Blut, Schleim und/oder Eiter
- Fieber: mittlere abendliche Temperatur  $> 37,5^{\circ}\text{C}$
- Tachykardie:  $> 90/\text{min}$
- Anämie:  $\text{Hb} < 7,5 \text{ mg/dl}$
- BSG:  $> 30$  mm in der 1. Stunde

(Truelove und Witts, 1955)

Anlage 6: Index nach Truelove-Witts, Truelove-Index