



UNIVERSITÄT ROSTOCK

MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin

Abteilung für Gastroenterologie

Leiter: Prof. Dr. med. habil. Stefan Liebe



Gerinnungsparameter bei Colitis ulcerosa und
Morbus Crohn

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (doctor medicinae)

**Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock**

**Vorgelegt von Raphaela Balschat, geb. Feibeke
geb. am 14. November 1979 in Güstrow**

Hamburg, im August 2010

Gutachter:

1. Gutachter:

Prof. Dr. med. S. Liebe; Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie, Universität Rostock

2. Gutachter:

Prof. Dr. med. P. Schuff-Werner; Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universität Rostock

3. Gutachter:

Prof. Dr. med. M. M. Lerch, Klinik für Innere Medizin, Universität Greifswald

Datum der Einreichung: 03.08.2010

Datum der Verteidigung: 25.04.2012

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	VIII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	X

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Einführung in die Thematik.....	1
1.2.	Fragestellungen	2
2.	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Gerinnungssystem und Zytokine	2
2.1.	Morbus Crohn und Colitis ulcerosa	2
2.1.1.	Definition und Epidemiologie.....	2
2.1.3.	Pathologie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa	4
2.1.4.	Klinik und Verlauf beim Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.....	5
2.1.5.	Diagnostik und Differenzialdiagnose des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa	6
2.1.6.	Therapie	7
2.2.	Gerinnungssystem.....	8
2.2.1.	Gerinnungskaskade	8
2.2.1.1.	Prokoagulatorische Mechanismen.....	8
2.2.1.2.	Antikoagulatorische Mechanismen	9
2.2.2.	Hämostaseologische Parameter.....	9
2.2.2.1.	Thromboplastinzeit (Quick).....	9
2.2.2.2.	Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	10
2.2.2.3.	Thrombozyten	10
2.2.2.4.	Fibrinogen.....	10
2.2.2.5.	Antithrombin (AT)	11
2.2.2.6.	Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT-Komplex).....	11
2.2.2.7.	Protein C	11
2.2.2.8.	Protein S.....	12
2.2.2.9.	Faktor XIII	12
2.2.3.	Thromboembolische Komplikationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.....	12
2.2.4.	Thrombophiliediagnostik.....	13
2.2.4.1.	APC-Resistenz (Faktor V Leiden-Mutation).....	14
2.2.4.2.	Prothrombin-Mutation	14
2.2.4.3.	MTHFR-Mutation	14
2.2.4.4.	Lupus-Inhibitoren.....	15
2.3.	Zytokine.....	15
2.3.1.	Interleukin 6 (IL 6).....	16
3.	Patienten und Methoden	16
3.1.	Patientengruppen und Aktivitätsbeurteilung	16
3.1.1.	Altersgruppen.....	16
3.1.2.	Krankheitsaktivität	18
3.1.3.	Erkrankungsdauer.....	21
3.1.4.	Erkrankungslokalisation	22
3.1.5.	Medikation	26
3.2.	Hämostaseologische Parameter.....	27
3.3.	Zytokine.....	27

3.4.	Statistik	28
3.5.	Thrombophiliediagnostik.....	28
3.5.1.	Protein C	28
3.5.2.	Protein S	29
3.5.3.	Antithrombin.....	29
3.5.4.	APC-Resistenz (Faktor V Leiden-Mutation).....	29
3.5.5.	Prothrombin-Mutation.....	29
3.5.6.	MTHFR-Mutation	30
3.5.7.	Lupus-Inhibitoren.....	30
4.	Ergebnisdarstellung.....	30
4.1.	Hämostaseologische Parameter und Zytokine	30
4.1.1.	Darstellung der einzelnen Parameter unterteilt nach Entzündungsaktivität	30
4.1.1.1.	Thromboplastinzeit.....	31
4.1.1.2.	Partielle Thromboplastinzeit.....	31
4.1.1.3.	Thrombozyten	31
4.1.1.4.	Fibrinogen.....	33
4.1.1.5.	Antithrombin.....	34
4.1.1.6.	Thrombin-Antithrombin-Komplex.....	34
4.1.1.7.	Protein C	35
4.1.1.8.	Protein S.....	35
4.1.1.9.	Faktor XIII.....	36
4.1.1.10.	Leukozyten.....	37
4.1.1.11.	Hämatokrit	38
4.1.1.12.	Hämoglobin.....	39
4.1.1.13.	Darstellung des Interleukin 6	40
4.1.2.	Beziehung zwischen den hämostaseologischen Parametern und Interleukin 6	41
4.1.2.1.	Tabellarische und graphische Darstellung der Zusammenhänge zwischen den hämostaseologischen Parametern und Interleukin 6 bei Patienten mit Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität ≤ 150	41
4.1.2.2.	Tabellarische und graphische Darstellung der Zusammenhänge zwischen den hämostaseologischen Parametern und Interleukin 6 bei Patienten mit Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität > 150	43
4.1.2.3.	Tabellarische und graphische Darstellung der Zusammenhänge zwischen den hämostaseologischen Parametern und Interleukin 6 bei Patienten mit Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität ≤ 4	45
4.1.2.4.	Tabellarische und graphische Darstellung der Zusammenhänge zwischen den hämostaseologischen Parametern und Interleukin 6 bei Patienten mit Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität > 4	46
4.1.3.	Vergleich der Parameter nach der Lokalisation der Erkrankung	48
4.1.4.	Vergleich der Parameter nach der Medikation	53
4.1.5.	Vergleich der hämostaseologischen Parameter unter Berücksichtigung des Geschlechtes bzw. des Alters und der Krankheitsaktivität.....	57
4.1.6.	Vergleich von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unter Berücksichtigung der Aktivitätsbeurteilung	59
4.2.	CED-Patienten mit thromboembolischen Komplikationen in der Krankengeschichte	59
4.2.1.	Patient 1	60
4.2.2.	Patient 2	61
4.2.3.	Patient 3	61
4.2.4.	Patient 4	61
4.2.5.	Patient 5	62

4.2.6.	Patient 6	62
4.2.7.	Patient 7	62
4.2.8.	Patient 8	62
4.2.9.	Patient 9	63
5.	Diskussion.....	63
5.1.	Hämostaseologische Parameter.....	63
5.1.1.	Diskussion der einzelnen Parameter.....	63
5.1.1.1.	Thromboplastinzeit und partielle Thromboplastinzeit	63
5.1.1.2.	Thrombozyten	64
5.1.1.3.	Fibrinogen.....	65
5.1.1.4.	Antithrombin.....	67
5.1.1.5.	Thrombin-Antithrombin-Komplex.....	69
5.1.1.6.	Protein C	70
5.1.1.7.	Protein S.....	71
5.1.1.8.	Faktor XIII.....	72
5.1.1.9.	Leukozyten.....	74
5.1.1.10.	Hämoglobin und Hämatokrit.....	75
5.1.2.	Beziehungen zwischen den hämostaseologischen Parametern.....	77
5.1.3.	Beziehung zwischen der Lokalisation und den Parametern	78
5.1.4.	Beziehung zwischen Parametern und Medikation	78
5.1.5.	Beziehungen zwischen den Parametern, dem Geschlecht und des Alter unter Berücksichtigung der Entzündungsaktivität.....	80
5.1.6.	Vergleich zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa	81
5.2.	Diskussion der Zytokine	81
5.2.1.	Interleukin 6	81
5.2.2.	Beziehungen zwischen IL6 und den hämostaseologischen Parametern.....	83
5.3.	Ergebnisse der Gerinnungsdiagnostik der Patientengeschichten.....	83
5.4.	Heterogenität der hämostaseologischen Parameter.....	85
5.5.	Risiko thromboembolischer Komplikationen.....	85
6.	Klinische Konsequenzen aus den Untersuchungsergebnissen für Therapie und Verlaufskontrolle.....	86
7.	Zusammenfassung.....	88
LITERATURVERZEICHNIS		LXXXIII
ANHANG		XCVI
THESEN		CXIV
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG		CXVIII

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Darstellung der Altersgruppen und Geschlechterverteilung bei Morbus Crohn	17
Abb. 2: Darstellung der Altersgruppen und Geschlechterverteilung bei Colitis ulcerosa.....	18
Abb. 3: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn nach Aktivitätsgruppen und Geschlechterverteilung.....	20
Abb. 4: Zuordnung der Patienten mit Colitis ulcerosa in Aktivitätsgruppen und Geschlechterverteilung.....	21
Abb. 5: Prozentuale Verteilung der Patienten auf Gruppen unterschiedlicher Erkrankungszeit mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.....	22
Abb. 6: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn nach Lokalisation und Geschlecht.....	23
Abb. 7: Zuordnung der Patienten mit Colitis ulcerosa nach Lokalisation und Geschlecht	24
Abb. 8: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Lokalisation...	24
Abb. 9: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Medikamentengruppen.....	26
Abb. 10: Darstellung der Thrombozytenzahlen in Streudiagrammen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschied (p) und des Normalbereiches (.....).....	32
Abb. 11: Darstellung der positiv signifikanten Korrelationen beim Vergleich von Thrombozyten mit den Einzelwerten des Aktivitätsindex bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unter Angabe des Korrelationskoeffizient (R), der Irrtumswahrscheinlichkeit (p), der Regressionsgraden (__) und dem Referenzbereich (....) für die Thrombozyten	33
Abb. 12: Darstellung der Fibrinogenwerte in Streudiagrammen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), der signifikanten Unterschiede (p) und des Normalbereiches (.....)	34
Abb. 13: Darstellung der Thrombin-Antithrombin-Komplex-Werte für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschiedes (p) und des Normalbereiches (.....)	35
Abb. 14: Darstellung der Faktor XIII-Werte für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschiedes (p) und des Normalbereiches (.....)	36
Abb. 15: Darstellung der negativen signifikanten Korrelation beim Vergleich von Faktor XIII mit den Einzelwerten des Aktivitätsindex der Colitis ulcerosa-Patienten unter Angabe des Korrelationskoeffizient (R), der Irrtumswahrscheinlichkeit (p), der Regressionsgraden (__) und dem Referenzbereich (....) für Faktor XIII.....	37
Abb. 16: Darstellung der Leukozyten-Werte für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschiedes (p) und des Normalbereiches (.....)	38
Abb. 17: Darstellung der Hämatokrit-Werte für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschiedes (p) und des Normalbereiches (.....)	39

Abb. 18: Darstellung der Hämoglobin-Werte für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschiedes (p) und des Normalbereiches (.....)	40
Abb. 19: Darstellung der Interleukin 6-Werte für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschiedes (p) und des Normalbereiches (.....)	41
Abb. 20: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Thrombozyten bzw. Interleukin 6 und Fibrinogen anhand von Streudiagrammen bei Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität ≤ 150 unter Verwendung von Regressionslinien (___) unter Angabe der Signifikanzen (p), der Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (....) für Thrombozyten und Fibrinogen	42
Abb. 21: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Thrombozyten und Leukozyten anhand eines Streudiagramms bei Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität ≤ 150 unter Verwendung einer Regressionslinie (___) und unter Angabe der Signifikanz (p), dem Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (....) für Thrombozyten und Leukozyten	43
Abb. 22: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Thrombozyten und Protein C bzw. Fibrinogen anhand von Streudiagrammen bei Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität > 150 unter Verwendung von Regressionslinie (___) und unter Angabe der Signifikanzen (p), der Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (....) für Thrombozyten und Protein C bzw. Fibrinogen	44
Abb. 23: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Thrombozyten bzw. Fibrinogen und Leukozyten anhand von Streudiagrammen bei Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität > 150 unter Verwendung von Regressionslinien (___) und unter Angabe der Signifikanzen (p), der Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (....) für Thrombozyten bzw. Fibrinogen und Leukozyten	44
Abb. 24: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Fibrinogen bzw. Faktor XIII und Interleukin 6 anhand von Streudiagrammen bei Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität > 150 unter Verwendung von Regressionslinien (___) und unter Angabe der Signifikanzen (p), der Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (....) für Fibrinogen und Faktor XIII	45
Abb. 25: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Thrombozyten und Faktor XIII bzw. Fibrinogen anhand eines Streudiagramms bei Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität > 4 unter Verwendung einer Regressionslinie (___) und unter Angabe der Signifikanz (p), dem Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (....)	47
Abb. 26: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Interleukin 6 und Faktor XIII bzw. der Thrombozyten anhand von Streudiagrammen bei Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität > 4 unter Verwendung einer Regressionslinie (___) und unter Angabe der Signifikanz (p), dem Korrelationskoeffizienten (R) und des Referenzbereiches (....) für Faktor XIII und Thrombozyten	47
Abb. 27: Darstellung der signifikanten Unterschiede der Thrombozytenzahl bzw. des Fibrinogen bei unterschiedlicher Lokalisation des Morbus Crohn bei der Entzündungsaktivität > 150 unter Angabe von Mittelwerten (x), Anzahl der Patienten (n), Standardabweichung (s), der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und der Referenzbereiche (....)	49

Abb. 28: Darstellung des signifikanten Unterschiedes des Faktor XIII bei unterschiedlicher Lokalisation des Morbus Crohn bei der Entzündungsaktivität >150 unter Angabe von Mittelwerten (x), Anzahl der Patienten (n), Standardabweichung (s), der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und des Referenzbereiches für Faktor XIII (...)	50
Abb. 29: Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede der Thrombin-Antithrombin-Komplex-Werte bei unterschiedlicher Lokalisation der Colitis ulcerosa bei der Entzündungsaktivität ≤4 unter Angabe der Mittelwerte (x), Patientenzahl (n), Standardabweichung (s), Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und dem Referenzbereich (...) für TAT	51
Abb. 30: Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede der Thrombin-Antithrombin-Komplex-Werte bei unterschiedlicher Lokalisation der Colitis ulcerosa bei der Entzündungsaktivität ≤4 unter Angabe der Mittelwerte (x), Patientenzahl (n), Standardabweichung (s), Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und dem Referenzbereich (...) für TAT	52
Abb. 31: Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede der Thrombozyten bzw. des Faktor XIII bei unterschiedlicher Lokalisation der Colitis ulcerosa bei der Entzündungsaktivität >4 unter Angabe der Mittelwerte (x), Patientenzahl (n), Standardabweichung (s), Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und der Referenzbereiche (...) für die Thrombozyten bzw. des Faktor XIII	53
Abb. 32: Darstellung der signifikanten Unterschiede bei der Leukozytenzahl in den einzelnen Medikationsgruppen des Morbus Crohn unter Angabe der Patientenanzahl (n), der Mittelwerte, der Signifikanzen (p), des Referenzbereiches (...), dabei entsprechen S: Sulfasalazin/ Mesalazin, P: Prednisolon, S+P: Sulfasalazin/ Mesalazin+Prednisolon, S+P+Imurek/CD4-Ak: Sulfasalazin/ Mesalazin+Prednisolon+Imurek/ CD4-AK und Keine Medi: keine Medikation	54
Abb. 33: Darstellung der signifikanten Unterschiede bei den Thrombozyten und dem Fibrinogen in den einzelnen Medikationsgruppen des Morbus Crohn unter Angabe der Patientenanzahl (n), der Mittelwerten, der Signifikanzen (p), der Standardabweichung (s), des Referenzbereiches (...), dabei entsprechen S: Sulfasalazin/ Mesalazin, P: Prednisolon, S+P: Sulfasalazin/ Mesalazin+Prednisolon, und Keine Medi: keine Medikation	55
Abb. 34: Darstellung der signifikanten Unterschiede des Interleukin 6 und des Faktor XIII in den einzelnen Medikationsgruppen des Colitis ulcerosa unter Angabe der Patientenanzahl (n), der Mittelwerten, der Signifikanzen (p), der Standardabweichung (s), des Referenzbereiches (...), dabei entsprechen S: Sulfasalazin/ Mesalazin, P: Prednisolon, S+P: Sulfasalazin/ Mesalazin+Prednisolon, und Keine Medi: keine Medikation	56
Abb. 35: Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede der Leukozyten bei Unterteilung des Geschlechtes bei Colitis ulcerosa bei der Entzündungsaktivität >4 unter Angabe der Mittelwerte (x), Patientenzahl (n), Standardabweichung (s), Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und des Referenzbereiches (...) für Die Leukozyten	58
Abb. 36: Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Alter und TAT-Komplex bei C.U.; Index >4 bzw. Thrombozyten beim M.C.; Index ≤150 anhand von Streudiagrammen unter Verwendung von Regressionslinien () und unter Angabe der Signifikanzen (p), der Korrelationskoeffizienten (R), Patientenzahl (n) und der Referenzbereiche (...) für TAT bzw. Thrombozyten	58

Anhang:

- Abb. 37: Darstellung der Quickwerte in Streudiagramm für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindizes unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), der nicht signifikanten Unterschiede und der Normalbereiche (.....).....CXX
- Abb. 38: Darstellung der PTT-Werte in Streudiagrammen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindizes unter Angabe der Mittelwerte (x), Standardabweichungen (s), der nicht signifikanten Unterschiede und des Normalbereiches (.....).....CXX
- Abb. 39: Darstellung der Antithrombin-Werte in Streudiagrammen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindizes unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), der nicht signifikanten Unterschiede und des Normalbereiches (.....).....CXXI
- Abb. 40: Darstellung der Protein C-Werte in Streudiagrammen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindizes unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), der nicht signifikanten Unterschiede und des Normalbereiches (.....).....CXXI
- Abb. 41: Darstellung der Protein S-Werte in Streudiagrammen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindizes unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), der nicht signifikanten Unterschiede und des Normalbereiches (.....)..... CXXII
- Abb. 42: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Fibrinogen und Thrombozyten bzw. Leukozyten und Faktor XIII anhand von Streudiagrammen bei der Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität ≤ 4 unter Verwendung von Regressionslinien (__) und unter Angabe der Signifikanzen (p), der Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (.....)..... CXXII
- Abb. 43: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Thrombozyten und Fibrinogen bzw. Protein C anhand von Streudiagrammen bei Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität >4 unter Verwendung von Regressionslinie (__) und unter Angabe der Signifikanzen (p), der Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (.....) für Thrombozyten und Fibrinogen bzw. Protein C..... CXXIII
- Abb. 44: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Thrombin-Antithrombin-Komplex und partieller Thromboplastinzeit bzw. Fibrinogen anhand eines Streudiagramms bei Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität >4 unter Verwendung einer Regressionslinie (__) und unter Angabe der Signifikanz (p), dem Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (.....) für Thrombin-Antithrombin-Komplex und partieller Thromboplastinzeit bzw. Fibrinogen..... CXXIII
- Abb. 45: Darstellung der signifikanten Unterschiede der Thrombozyten, des Fibrinogens und der Leukozyten in den einzelnen Medikationsgruppen des Colitis ulcerosa unter Angabe der Patientenzahl (n), der Mittelwerten, der Signifikanzen (p), der Standardabweichung (s), des Referenzbereiches (...), dabei entsprechen S: Sulfasalazin/ Mesalazin und S+P: Sulfasalazin/ Mesalazin+Prednisolon..... CXXIV

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Darstellung der Altersverteilung mit Unterteilung nach Geschlecht bei Patienten mit Morbus Crohn.....	17
Tab. 2: Darstellung der Altersgruppen unterteilt nach Geschlecht bei Patienten mit Colitis ulcerosa.....	17
Tab. 3: CDAI nach Best.....	19
Tab. 4: Berechnung des Aktivitätsindex für C.U.....	19
Tab. 5: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn nach Aktivität und Geschlechterverteilung.....	20
Tab. 6: Zuordnung der Patienten mit Colitis ulcerosa nach Aktivitätsgruppen und Geschlechtsverteilung.....	20
Tab. 7: Prozentuale Verteilung der Erkrankungszeit in Jahren bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.....	21
Tab. 8: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn nach Lokalisation und Geschlecht.....	22
Tab. 9: Zuordnung der Patienten mit Colitis ulcerosa nach Lokalisation und Geschlecht.....	23
Tab. 10: Verteilung der Patienten nach Lokalisation, Aktivität und Geschlecht bei Morbus Crohn.....	25
Tab. 11: Verteilung der Patienten nach Lokalisation, Aktivität und Geschlecht bei Colitis ulcerosa.....	25
Tab. 12: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Medikationsgruppen.....	26
Tab. 13: Darstellung der Bestimmungsmethoden und Referenzbereiche der hämastaseologischen Parameter.....	27
Tab. 14: Vergleich der Mittelwerte (x) der Parameter und Darstellung signifikant korrelierender Parameter für Morbus Crohn mit dem Aktivitätsindex ≤ 150 mit der Irrtumswahrscheinlichkeit (p), des Korrelationseffizienten (R) unter der Angabe der Patientenzahl (n).....	42
Tab. 15: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung signifikant korrelierender Parameter (R) für Morbus Crohn mit dem Aktivitätsindex >150 unter Angabe der Patientenzahl (n) und Signifikanz (p).....	43
Tab. 16: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung signifikant korrelierender Parameter (R) für Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex ≤ 4 unter Angabe der Patientenzahl (n) und der Signifikanz (p).....	45
Tab. 17: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung signifikant korrelierender Parameter (R) für Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex >4 unter Angabe der Patientenzahl (n) und der Signifikanz (p).....	46
Tab. 18: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung der signifikanten Unterschiede (p= Irrtumswahrscheinlichkeit) bei verschiedenen Lokalisationen des Morbus Crohn mit dem Aktivitätsindex >150 unter Angabe der Patientenzahl (n).....	48
Tab. 19: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung der signifikanten Unterschiede (p) bei verschiedenen Lokalisationen bei Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex ≤ 4 unter Angabe der Patientenzahl (n).....	51
Tab. 20: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung der signifikanten Unterschiede (p) bei verschiedenen Lokalisationen bei Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex >4 unter Angabe der Patientenzahl (n).....	52
Tab. 21: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung signifikanter Unterschiede der Parameter (p) bei den Patienten (n) der einzelnen Medikationsgruppen bei Morbus Crohn.....	54
Tab. 22: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung signifikanter Unterschiede der Parameter (p) bei den Patienten (n) der einzelnen Medikationsgruppen bei Colitis ulcerosa.....	56

Tab. 23: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung der signifikanten Unterschiede (p) der Parameter nach Geschlechterverteilung mit der Aktivität >4 bei Colitis ulcerosa	57
Tab. 24: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung der signifikanten Unterschiede der Parameter (p) der Erkrankung Colitis ulcerosa (C.U.) und Morbus Crohn (M.C.) unter Berücksichtigung der Entzündungsaktivität ≤4 bzw. ≤150 und Angabe der Patientenzahl (n)	59
Tab. 25: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung der signifikanten Unterschiede der Parameter (p) der Erkrankung Colitis ulcerosa (C.U.) und Morbus Crohn (M.C.) unter Berücksichtigung der Entzündungsaktivität >4 bzw. >150 und Angabe der Patientenzahl (n)	59
Tab. 26: CED-Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in der Krankengeschichte tabellarisch zusammengefasst	60
<u>Anhang:</u>	
Tab. 27: Tabellarische Zusammenfassung der Parameter des Datensatzes	XCVII-CXI
Tab. 28: Darstellung der signifikanten Korrelationen bei dem Vergleich der Aktivitätsindices mit hämostaseologischer Parameter bzw. Interleukin 6 bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unter Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und dem Korrelationskoeffizienten (R)	CXII
Tab. 29: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung signifikant korrelierender Parameter für Morbus Crohn mit dem Aktivitätsindex ≤ 150	CXIII
Tab. 30: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung signifikant korrelierender Parameter (R) für Morbus Crohn mit dem Aktivitätsindex >150 unter Angabe der Patientenzahl (n) und Signifikanz (p)	CXIV
Tab. 31: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung signifikant korrelierender Parameter (R) für Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex ≤ 4 unter Angabe der Patientenzahl (n) und der Signifikanz (p)	CXIV
Tab. 32: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung signifikant korrelierender Parameter (R) für Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex >4 unter Angabe der Patientenzahl (n) und der Signifikanz (p)	CXV
Tab. 33: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung des signifikanten Unterschiedes bei verschiedenen Lokalisationen bei Morbus Crohn mit dem Aktivitätsindex ≤150	CXV
Tab. 34: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung der signifikanten Unterschiede bei verschiedenen Lokalisationen bei Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex >4	CXVI
Tab. 35: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung signifikanter Unterschiede der Parameter (p) bei den Patienten (n) in verschiedenen Medikationsgruppen bei Morbus Crohn	CXVII
Tab. 36: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung signifikanter Unterschiede der Parameter (p) bei den Patienten (n) in verschiedenen Medikationsgruppen bei Colitis ulcerosa	CXVIII
Tab. 37: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung der signifikanten Unterschiede der Parameter (p) nach Geschlechterverteilung mit der Aktivität ≤150 bei Morbus Crohn	CXVIII
Tab. 38: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung der signifikanten Unterschiede der Parameter (p) nach Geschlechterverteilung mit der Aktivität >150 bei Morbus Crohn	CXVIII
Tab. 39: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung der signifikanten Unterschiede der Parameter (p) nach Geschlechterverteilung mit der Aktivität ≤4 bei Colitis ulcerosa	CXIX

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-ASA	-	5-Aminosalicylate
Abb.	-	Abbildung
Anti-CD4-AK	-	Anti-CD4_Antikörper
APTT	-	partielle Thromboplastinzeit
APC	-	aktiviertes Protein C
APCR	-	Resistenz des aktivierten Protein C
ATIII	-	Antithrombin, Heparin-Cofaktor
BSG	-	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	-	beziehungsweise
C4b	-	Komplementfaktor 4b
C4bBP	-	Komplementfaktor 4b-Bindungsprotein
Ca ²⁺	-	Kalzium-Ionen
CDAI	-	Crohn's Disease Activity Index nach Best
CED	-	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	-	C-reaktives Protein
CT	-	Computertomographie
C.U.	-	Colitis ulcerosa
ELISA	-	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
Gew.	-	Gewicht
GpT/l	-	Giga-Parts per liter (= pro nl)
HLA	-	Humane Leukozytenantigene
IgGAK	-	Immunglobulin G-Antikörper
IL 6	-	Interleukin 6
INR	-	International Normalized Ratio
M.C.	-	Morbus Crohn
MIF	-	Migrationsinhibitionsfaktor
n	-	Patientenanzahl
NH ₃	-	Ammoniak
MRT	-	Magnetresonanztomographie
n.s.	-	nicht signifikant
OP	-	Operation
p	-	Irrtumswahrscheinlichkeit
PCR	-	Polymerasekettenreaktion
PTT	-	partielle Thromboplastinzeit
Pt	-	Thromboplastinzeit
R	-	Korrelationskoeffizient
RFLR	-	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
s	-	signifikant
SPSS	-	Statistical Product and Service Solution
SGew.	-	Standardgewicht
Tab.	-	Tabelle
TAT	-	Thrombin-Antithrombin-Komplex
TGF	-	Tissue Growth-Factor
Th1-Zellen	-	T-Helfer 1-Zellen
TNF	-	Tumornekrosefaktor
u.a.	-	und andere
U-Test	-	Mann-Whitney Test für 2 unabhängige Stichproben
WHO	-	Weltgesundheitsorganisation
x	-	Mittelwert
Z.T.	-	zum Teil

1. Einleitung

1.1. Einführung in die Thematik

Zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zählen der Morbus Crohn (M.C.) und die Colitis ulcerosa (C.U.). Bislang ist die Ätiologie noch nicht vollständig geklärt, dennoch haben Untersuchungen der vergangenen Jahre unser pathogenetisches Verständnis erheblich erweitert. Dabei scheint ein gestörtes Wechselspiel zwischen Wirt und Umwelt an der Grenzfläche des Intestinums mit einer Fehlregulation insbesondere des angeborenen unspezifischen Immunsystems bei einer gestörten intestinalen Barriere im Vordergrund zu stehen^[52]. Die derzeitigen Inzidenzen liegen für Colitis ulcerosa bei 2-4 bzw. für Morbus Crohn bei 5-6 auf 100.000 Einwohner pro Jahr mit ansteigender Tendenz^{[67], [134]}. Die Erkrankungen können anhand ihres Ausdehnungsverhaltens voneinander unterschieden werden. Die C.U. kann den gesamten Colonrahmen befallen, wobei sich die Entzündung kontinuierlich mit Einbeziehung des Rektums darstellt. Im Gegensatz dazu zeigt der Morbus Crohn einen transmuralen Charakter der Entzündung, dessen segmentaler Befall potentiell den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann^{[67], [75], [134]}. Die Erkrankungen verlaufen in Schüben zwischen wechselnden Entzündungsaktivitäten und Remission oder in chronisch aktiven Verläufen. Anhand der klinischen Symptomatik erfolgt die individuelle medikamentöse Behandlung^[75], wobei neben Salazosulfapyridin, 5-Aminosalicylaten und Glukokortikoiden als Standardtherapie auch Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus und Infliximab zur Verfügung stehen.

Im Verlauf der Erkrankung können intestinalen sowie extraintestinalen Komplikationen wie beispielsweise thromboembolischen Ereignissen auftreten. Außerhalb des Magen-Darm-Traktes sind darüber hinaus Manifestationen an den Augen, den Gelenken und der Haut möglich^[75]. Für das gehäufte Auftreten thromboembolischer Komplikationen könnte einerseits die Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Betracht gezogen werden^{[58], [158], [159], [59], [54], [82], [180], [42], [181], [27], [39]}. Andererseits wird ein hyperkoagulatorischen Status der CED diskutiert^{[151], [31], [42]}, für den mehrere Mechanismen verantwortlich gemacht werden. Dabei spielen eine gestörte Regulation der Gerinnungs- und der Fibrinolyseaktivität neben Entzündungsreaktion und Thrombozytose eine wesentliche Rolle^{[54], [151], [82], [80], [30], [155], [47]}. Insbesondere Interleukin 6 stellt einen geeigneten Mediator sowohl für die Entzündungsreaktion, die Gerinnungsaktivität als auch für die Initiation der Thrombozytose dar^{[82], [180], [155], [47]}.

Die Inzidenzen für das Auftreten tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien bei CED liegen bei etwa 10-13%, in Autopsiestudien darüber hinaus bei 7-39%^{[159], [59], [180], [37], [8], [148]}. Infolge der Entzündung erhöht sich das Thromboserisiko, wobei insbesondere Patienten mit einer gene-

tisch bedingten Thrombophilie vermehrt betroffen sind. Für sie besteht ein 3fach erhöhtes Risiko [159], [59], [42], [30]. Hier könnte durch die Thrombophiliediagnostik eine Resistenz des aktivierten Protein C (APCR), ein Mangel an Protein C, Protein S und Antithrombin aufgedeckt werden. Auch Lupus-Antikörper, Hyperhomocystein und die Zytokine sind von Interesse [59].

Es liegen bereits mehrere Arbeiten zu diesem Thema vor. In der vorliegenden Arbeit werden die Gerinnungsparameter und das Zytokin IL6 von insgesamt 168 Patienten mit der chronisch entzündlichen Darmerkrankung untersucht. Von diesen 168 Patienten waren 77 an Morbus Crohn und 91 an Colitis ulcerosa erkrankt. Alle Patienten wurden stationär oder ambulant in der Abteilung für Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Rostock behandelt. Ziel ist es, anhand der hämostaseologischen Parameter und des Interleukin 6, Veränderungen im Gerinnungssystem in Abhängigkeit von Entzündungsaktivität, Erkrankungsdauer und Erkrankungsausdehnung, Geschlecht, Alter und Medikation nachzuweisen. Zusätzlich erfolgte bei 9 Patienten mit thromboembolischen Komplikationen in ihrer Krankengeschichte eine Gerinnungsdiagnostik (Protein C/S- und ATIII-Mangel, Antiphospholipid-AK, APC-Resistenz, Hyperhomocysteinämie, MTHFR- und Prothrombin-Mutation, TAT).

1.2. Fragestellungen

Es ergeben sich folgende Fragestellungen, die in dieser Arbeit beantwortet werden sollen:

1. Lassen sich Veränderungen bei den untersuchten Gerinnungsparametern und dem Zytokin IL6 darstellen? Welche Reaktionen ergeben sich im Krankheitsverlauf?
2. Unter welchen Konditionen entstehen Thrombosen?
3. Welchen Einfluss haben das Geschlecht und das Alter?
4. Gibt es eine Beeinflussung der Parameter seitens Medikation, Entzündungsaktivität und Erkrankungsausdehnung?
5. Welche Unterschiede bestehen zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa?
6. Ergeben sich, nach Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur, aus den gewonnenen Erkenntnissen Konsequenzen bezüglich der Therapie der CED-Patienten?

2. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Gerinnungssystem und Zytokine

2.1. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

2.1.1. Definition und Epidemiologie

Bei der Crohn-Krankheit (Enteritis regionalis) und der Colitis ulcerosa handelt es sich um ätiologisch noch nicht vollständig geklärte, chronisch rezidivierende Entzündungen. Die Colitis be-

fällt bevorzugt das Kolon, wobei das Rektum obligat mit eingezogen ist. Im Gegensatz dazu kann der Morbus Crohn im gesamten Gastrointestinaltrakt mit der Prädisposition von Dün- und Dickdarm auftreten. Charakteristisch ist dabei ein Wechsel zwischen veränderter und normaler Mukosa mit transmuraler, granulomatöser Entzündung. Typischerweise zeichnet sich der Entzündungsprozess der Colitis ulcerosa durch einen kontinuierlichen Befall des Kolons aus, der in der Regel auf die Mukosa und Submukosa beschränkt bleibt. Darüber könnte die Erkrankung durch eine Proktokolektomie heilbar sein ^{[134], [67]}.

Im Vergleich zur Colitis ulcerosa mit einer leichten Häufung bei Frauen von 1,3-1,5 zu 1, besteht beim Morbus Crohn ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern. Die Inzidenz liegt bei der C.U. bei 2-4, beim Crohn 5-6 auf 100.000 Einwohner pro Jahr. Die Prävalenz für C.U. beträgt 40-70 und für M.C. 40 auf 100.000 Einwohner pro Jahr ^{[134], [67]}.

Bei der Colitis lässt sich ein bimodaler Verlauf mit 2 Häufigkeitsgipfeln zwischen dem 20.-30. und nach dem 50. Lebensjahr feststellen. Prinzipiell können alle Altersgruppen betroffen sein. Die häufigste Erstmanifestation für den Crohn liegt zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr.

Eine familiäre Disposition wird diskutiert, in deren Rahmen das Risiko bei Erkrankung eines Geschwisters mit Morbus Crohn um das 17 bis 35 fache gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht sein soll ^{[134], [67]}.

2.1.2. Pathophysiologie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa

Im letzten Jahrzehnt konnte das Verständnis für die Pathogenese der CED deutlich erweitert werden. Dabei steht eine Störung des homöostatischen Gleichgewichts mit einer pathologischen Aktivierung des mukosalen Immunsystems im Vordergrund. Eine zentrale Rolle spielt hier das angeborene unspezifische Immunsystem und seine Wechselwirkung mit der natürlichen Darmflora. Anschließend kommt es zu einer Aktivierung der erworbenen spezifischen Immunabwehr. Die antigenpräsentierenden Zellen des angeborenen Immunsystems stellen das wesentliche funktionelle Bindeglied zu den antigenspezifischen T-Zellen des erworbenen Immunsystems dar ^[52].

Eine eingeschränkte intestinale Barriere wird dafür verantwortlich gemacht, dass eine gestörte Immunabwehr gegen luminale kommensale Bakterien erfolgt und dass es zu einer unkontrollierten parazellulären Permeabilität teilweise pathogener oder toxischer Substanzen kommt. Die gestörte Barriere ist am ehesten Folge einer überschießenden Aktivierung intestinaler Epithelzellen sowie einer fehlerhaften Regulation der parazellulären Permeabilität auf der Ebene der Tight junction ^[52].

Eine genetische Prädisposition scheint eine zentrale Rolle zu spielen. Beim M.C. wurde eine Mutation am Suszeptibilitätsgen NOD2/CARD15 entdeckt. So scheint seine Funktion, einer physiologischen Grundstimulation des intestinalen Immunsystems zur Aktivierung gegenregulatorischer antiinflammatorischer Mechanismen durch seine Signalaktivierung, gestört zu sein. Durch das Überwiegen von proinflammatorischen Faktoren kommt es zu einer anhaltenden Aktivierung des mukosalen Immunsystems ^{[52], [16]}.

2.1.3. Pathologie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa

Makroskopisch zeigen sich im Frühstadium des M.C. apthoide, flache Geschwüre neben sonst normal erscheinender Schleimhaut. Im weiteren Verlauf bilden sich längsgestellte, oft tiefgreifende Ulzerationen mit schmierig gelblichem Grund und unterminierten Rändern bevorzugt über Lymphfollikeln gelegen, entlang der Taenien und des Mesenterialansatzes. Mikroskopisch zeigen sich transmurale fibröse Entzündungen mit zellulären Infiltraten aus Lymphozyten, Makrophagen, eosinophilen Granulozyten und in 50-60% der Fälle mit epitheloidzelligen, nicht verkäsenden Granulomen. Das fortgeschrittene Stadium ist durch ein netzartiges Zusammenschließen mit entzündlichen Schwellungen der Mukosa, was der Schleimhaut ein pflastersteinähnliches Aussehen („cobble-stone“) verleiht, gekennzeichnet. Fissuren und Fistelungen neigen dazu, in Nachbarorgane einzubrechen und den Darm mit seiner Umgebung zu verkleben. Typisch ist der diskontinuierliche Befall des Darms, welcher als „Ship-lesions“ bezeichnet wird.

Bei der Colitis ulcerosa zeigt sich die Schleimhaut vermehrt vaskularisiert, ödematös und verletzlich. Dabei zeichnet sich die Lamina propria anfangs durch eine Durchsetzung mit Granulozyten und im weiteren Verlauf durch Plasmazellen und Lymphozyten mit gleichzeitigem Schwund der Becherzellen aus ^{[134], [67]}.

Typisch für die Colitis ulcerosa sind Kryptenabszesse und Entzündungen, die auf die Mukosa beschränkt bleiben. Daher sind Stenosen und Strikturen selten. Epitheldefekte können sich bis zu großen blutenden, geschwürigen und nekrotisch-eitrigen Schleimhautveränderungen entwickeln. Nach wiederholten Schüben zeigen sich Schleimhautatrophien und ein Kryptenschwund. Als Folge einer gesteigerten Zellregeneration entwickeln sich Schleimhautinseln mit Granulationsgewebe, die als Pseudopolypen bezeichnet werden ^{[134], [67]}.

Nebenher kommt es zur Kontraktion der Längsmuskulatur, infolge dessen die Retraktionsneigung des Kolons gefördert wird, was mit einer Verkürzung des Kolons und einem Haustrenverlust einhergeht. Im Krankheitsprozess ist das Rektum immer betroffen, von dort kann es zu einer kontinuierlichen Ausbreitung über das Kolon kommen ^{[134], [67]}.

Der Krankheitsprozess beim M.C. bleibt in 30-40% ausschließlich auf den Dünndarm und in 20-30% ausschließlich auf den Dickdarm begrenzt. Die Mehrheit von 40-50% weist einen gemeinsamen Befall von Dünndarm und Kolon auf, dagegen sind eine rein anorektaler Lokalisation und der Befall von Magen und Ösophagus selten ^{[134],[67]}.

In 40-50% der Fälle der C.U. bleibt der Prozess auf das Rektosigmoid beschränkt, in 30-40% geht der Befall darüber hinaus, wobei nicht das gesamte Kolon betroffen ist. In 20% liegen eine Pankolitis und in 3% eine Proktitis vor. Äußerst selten erkrankt das terminale Ileum, im Sinne einer „Backwash-Ileitis“ ^{[134],[67]}.

2.1.4. Klinik und Verlauf beim Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Im Vordergrund beider Erkrankungen stehen Durchfälle, die besonders bei der C.U. je nach Schwere der Entzündung mit 20 bis 30 Stuhlentleerungen einhergehen. Daneben treten abdominale Schmerzen vom krampfhaft intermittierenden Charakter in Abhängigkeit von der Lokalisation des befallenen Darmabschnittes auf. Blut- und Schleimbeimengungen im Stuhl sind ein Zeichen für eine Kolonmanifestation, die im Gegensatz zur C.U. beim M.C. nicht die Regel sind. Unverdaute Nahrungsreste geben beim M.C. einen Hinweis auf eine Malabsorptionsstörung bei ausgeprägtem Dünndarmbefall oder Fistelbildung, wobei häufig ein schmerzhafter Tumor im Mittelbauch tastbar ist. Nicht selten zeichnen sich beide Erkrankungen durch Anämien und Gewichtsreduktionen in Kombination mit Fieber aus ^{[134],[67]}.

Beide Erkrankungen beginnen meistens schleichend mit einem phasischen Verlauf geringerer und höherer Aktivität. Die C.U. kann akute Verläufe mit chronisch intermittierendem Charakter aufweisen, bei denen sich Phasen der kompletten Remission und Erkrankungsaktivität von unterschiedlicher Dauer abwechseln. Dagegen ist beim M.C. eine scharfe Abgrenzung zwischen Exazerbation und Remission oft nicht möglich, wobei trotz adäquater Therapie eine chronische Aktivität persistieren kann ^{[134],[67]}.

Im akuten Schub der C.U. stellen fulminante Verläufe eine Gefahr für ein bedrohliches, septisches Krankheitsbild mit Verlust an Blut, Elektrolyte, Eiweißen und Flüssigkeit dar. Zu jeder Zeit der Erkrankung besteht die Gefahr eines toxischen Megakolons. Weitere seltene Komplikationen sind profuse perianale Blutungen und perianale Fisteln ^{[134],[67]}.

Die häufigsten Komplikationen stellen beim M.C. Stenosen mit Ileus- und Subileuszuständen, perianale, entero-enterale oder entero-vesikale Fisteln und perianale Blutungen dar. Eine lebensbedrohliche Komplikation im Rahmen eines akuten Schubes stellt das toxische Megakolon mit Gefahr einer Kolonperforation dar ^{[134],[67]}.

Extraintestinale Manifestationen zeigen sich neben Komplikationen wie thromboembolische Ereignisse bevorzugt an der Haut in Form von einer Pyoderma gangraenosum oder einer Erythema nodosum. An den Augen stellt eine Konjunktivitis, Iritis oder Episkleritis eine typische Komplikation dar. Daneben können Polyarthritiden der großen und kleinen Gelenke mit Arthralgien in Erscheinung treten. Beim Besitz des HLA B27-Merkmals erfolgt in 2/3 der Fälle des M.C. eine gleichzeitige Erkrankung mit der ankylierenden Spondylitis und Sakroileitis. Bei der C.U. zeigen sich in einigen Fällen Veränderungen der Leber, die bei längerem Verlauf in eine Fettleber und Pericholangitis münden. Eine weitere Begleiterkrankung beider Erkrankungen stellt die primär sklerosierende Cholangitis dar ^{[134], [67]}.

Im Laufe der Erkrankungsjahre des M.C.-Patienten wird häufig eine Operation erforderlich, die die Gefahr der Kurzdarmsymptomatik mit Malabsorptionsstörungen, Gallensäureverlust und chronischen Diarrhoen birgt.

Gegenüber der allgemeinen Bevölkerung besteht beim M.C. ein 5fach höheres Risiko für eine maligne Entartung ^{[134], [67]}.

Bei ausgedehnter Erkrankung der C.U. oder frühem Erkrankungsalter besteht nach 20 Jahren ein Karzinom-Risiko von 7-20%. Im Gegensatz dazu ist bei einer Begrenzung auf das Rektum und das Sigmoid das Risiko verglichen mit der Allgemeinbevölkerung nicht erhöht ^{[134], [67]}.

2.1.5. Diagnostik und Differenzialdiagnose des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa

Die Diagnostik basiert auf klinischen, endoskopischen, radiologischen und histologischen Kriterien. Die Entwicklung geht in Richtung Endoskopie und nichtinvasive bildgebende Techniken.

Der erste diagnostische Schritt beinhaltet Anamnese und körperliche Untersuchung. Zur quantitativen Erfassung der Krankheitsaktivität steht der CDAI nach Best, Crohn's Disease Activity Index und für die Colitis ulcerosa der Aktivitätsindex nach Rachmilewitz zur Verfügung.

Laborchemisch geben erhöhte Leukozyten, Thrombozyten und CRP Hinweis auf die Aktivität der Entzündung. Weitere relevante Parameter sind Hämoglobin, Hämatokrit, Vitamin B12, Eisen, Transferritin sowie Gesamteiweiß und Albumin. Für die Kontrolle der Leberfunktion eignen sich die die Cholestasewerte wie alkalische Phosphatase, Gamma-GT und Bilirubin.

Für die direkte Inspektion des oberen Gastrointestinaltraktes und des Kolon bis einschließlich des terminalen Ileums ist die Endoskopie von Bedeutung. In diesem Rahmen sollten systematisch Biopsien aus alle anatomischen Segmenten entnommen und histopathologischen untersucht werden. Regelmäßig sollten Ileocoloskopien zur Therapieverlaufskontrollen erfolgen. Dabei kor-

relieren die therapeutischen Effekte bei der C.U. mit dem endoskopischen Erscheinungsbild. Zur Früherkennung von malignen Entartungen eignet sich die Chromocoloskopie mittels Indigokarmin. Weitere diagnostische Methoden sind die Kapselendoskopie, MR-Enteroklysma und die Doppelballonenteroskopie.

CT und MRT stellen im Notfall oder zur Ermittlung von Komplikationen eine Indikation dar.

Der transabdominale Ultraschall gewinnt immer mehr in der Akutdiagnostik an Bedeutung, wobei er durch seine zunehmend hohe Auflösung präzise Hinweise auf die Lokalisation von Entzündungen in der Darmwand sowie auf Stenosen oder Fisteln geben kann. Nebenbei lässt er sich gut mit der Dopplersonographie kombinieren und stellt eine günstige und nichtinvasive Screeningmethode dar.

Ergänzend können serologische Parameter wie ASCA und pANCA zur Differenzierung von M.C. und C.U. beitragen.

Die Positronenemissionstomographie (PET) zeigt diagnostisch eine hohe Sensitivität und Spezifität, ist aber gleichzeitig mit enormen Kosten verbunden und steht nicht in allen Zentren zur Verfügung ^{[10], [141], [51], [108], [44]}.

In 10-20% der Fälle ist eine sichere Abgrenzung zwischen M.C. und C.U. nicht möglich. In diesem Zusammenhang wird von einer Colitis indeterminata gesprochen.

Differenzialdiagnostisch muss an erregerbedingte Enterokolitiden, wie Yersiniose, Tuberkulose, Salmonellose, Amöben- und Campylobacterinfektionen gedacht werden. Daneben sollten auch unspezifische Colitiden, Malignome, funktionellen Darmstörungen, ischämischen Enterokolitiden und Divertikulitiden in Betracht gezogen werden ^{[134], [67]}.

2.1.6. Therapie

Die individuelle Behandlung des M.C. erfordert die genaue Diagnostik zur Lokalisation, der Komplikationen und Krankheitsaktivität. Für den schweren Schub werden systemische Kortikosteroide empfohlen, bei leichten oder mittelschweren Schüben sind lokale Steroide hinreichend wirksam. Aminosalizylate stellen eine weniger wirksame Alternative dar. Zur Remissionserhaltung, bei chronisch aktiven und bei fistulierenden Verläufen werden Azathioprin und 6-Mercaptopurin empfohlen. Mesalazin zeigt keine ausreichende Wirksamkeit zur Remissionserhaltung. Bei schweren, fistulierenden Verläufen kommen als Alternativen Anti-TNF-Antikörper sowie Metotrexat zum Einsatz.

Eine aktive C.U. wird initial mit 5-ASA behandelt. Beim Nichtansprechen oder Zeichen höherer Aktivität sind orale Glukokortikoide Mittel der Wahl. Ein fulminanter Schub wird primär mit Steroiden therapiert. Zur Eskalation der steroidrefraktären C.U. erfolgt die Gabe von Ciclosporin A oder Tacrolimus. Bei chronisch aktiven Verläufen werden AZA, 6-MP oder IFX (Anti-TNF-alpha-Antikörper/ Influximab), letzteres auch zur Remissionsinduktion eingesetzt. Zur Remissionserhaltung kommen Aminosalizylate und als Alternative E. coli Nissle 1917 zum Einsatz ^{[52], [51], [10], [16], [165], [44]}.

Bei Versagen der konservativen Therapie mit der Gefahr des toxischen Megakolons wird eine Operation angestrebt. Zu den absoluten OP-Indikationen zählen Perforation, Ileus, unstillbare Blutungen und das toxische Megakolon. Fisteln, Konglomerattumore und septische Komplikationen stellen hingegen relativen OP-Indikationen dar. Bei der C.U. besteht die Möglichkeit der kontinenterhaltenden Kolektomie durch eine komplette Mukosektomie mit ileoanaler Anastomose unter Anlage eines Reservoirs, „J-Pouch“. Der M.C. ist nach der Operation durch eine hohe Rückfallquote geprägt, bei dem sich kein Vorteil bei einer Resektion mit großem Sicherheitsabstand zeigte. Mit sparsamer Resektion soll die Gefahr eines Kurzdarmsyndroms minimiert werden ^{[134], [67]}.

2.2. Gerinnungssystem

2.2.1. Gerinnungskaskade

2.2.1.1. Prokoagulatorische Mechanismen

Die Hämostase setzt sich aus der spontanen arteriellen Hämostase, der zellulären und plasmatischen Gerinnung zusammen. Die zelluläre Hämostase besteht aus der Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten. Weitere Thrombozyten werden aktiviert. In der Folge entsteht der weiße Thrombozytenthrampus. Durch die Ausschüttung von Thromboxan A₂ kommt es zu einer Vasokonstriktion, die einen Blutverlust minimiert.

Durch die plasmatische Hämostase entsteht der rote Thrombus. Diese sekundäre Blutgerinnung wird in 3 Phasen unterteilt: Aktivierungs-, Koagulations- und Retraktionsphase. In der Aktivierungsphase führt eine Kontaktaktivierung der Thrombozyten zur Aktivierung des Faktor XII und im Weiteren zur Aktivierung des Faktors XI. Der anschließend aktivierte Faktor XI bildet mit dem Faktor VIII einen Komplex, der den Faktor X aktiviert ^{[58], [149]}.

Durch den Tissue Factor (Faktor III), welches aus verletztem subendotheliales Gewebe freigesetzt wird, beginnt die Aktivierung des Faktor VII. Die Bildung von Thrombin wird durch den Tissue Factor Pathway Inhibitor gehemmt. Unter ausreichender Bildung von Thrombin wird der

Komplex aus aktiviertem Faktor XI und VIII aktiviert, welcher den Faktor X aktiviert. Anschließend wird Prothrombin zu Thrombin gespalten ^{[191], [192]}.

Es schließen sich die Phasen der Koagulation und Retraktion an, in der durch die Polymerisation des Fibrins der rote Thrombus gebildet wird. In der Koagulationsphase ist der aktivierte Faktor X für die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin verantwortlich, wobei die Monomere Fibrinopeptide A und B von der A-alpha- und B-beta-Kette abgespalten werden. Es bildet sich ein lösliches Aggregat aus den entstandenen Fibrinmonomeren. Durch die Faktor XIII-Wirkung erfolgt eine kovalente Vernetzung zu einem unlöslichen Fibringerinnsel ^{[186], [85], [90]}. Die aneinandergelagerten Thrombozyten werden durch das Fibrin vernetzt. Zusammen mit den Erythrozyten wird der sogenannte rote Thrombus gebildet. Das in den Thrombozyten bestehende Aktin-Myosin-Skelett kontrahiert sich unter der Wirkung von Thrombin. Durch den Platelet-derived Growth Factor wird anschließend das Eindringen von Fibrinblasten unterstützt ^{[191], [192]}.

2.2.1.2. Antikoagulatorische Mechanismen

Das Gerinnungssystem unterliegt einer strengen Regulation. Antikoagulatorisch wirken Antithrombin, Protein S und C, Tissue Factor Pathway Inhibitor und Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukte ^{[186], [85], [193]}.

Die Fibrinolyse ist ein enzymatischer und physiologischer Prozess, deren Aktivierung durch Enzyme und Proenzyme erfolgt, die eine Spaltung des inaktiven Plasminogens in das proteolytisch wirksame Plasmin bewirken. An der Aktivierung können einerseits Faktor XII, Präkallikrein und Kallikrein und andererseits Prourokinase, Urokinase und Tissue type-Plasminogenaktivator beteiligt sein.

Fibrin, Plasminogenaktivator und Plasminogen in Form eines Komplexes aktivieren die Fibrinolyse. Durch die Affinität des Plasminogens und Plasminogenaktivators zu Fibrin erfolgen eine Anreicherung innerhalb des Thrombus und anschließend eine Auflösung des Gerinnsels von innen her. Im Weiteren erfolgt eine neutralisierende Bindung des Plasmins und Plasminogenaktivators an Alpha2-Antiplasmin und Plasminogenaktivator-Inhibitoren ^[194].

2.2.2. Hämostaseologische Parameter

2.2.2.1. Thromboplastinzeit (Quick)

Die Thromboplastinzeit stellt einen Parameter dar, mit dem es möglich ist, Störungen im exogenen System der Gerinnung zu erkennen. Hierbei spielen besonders die Faktoren II, V, VII und X eine Rolle. Daneben findet der Quick seinen Einsatz bei der Überwachung der oralen Antikoagu-

lation. Veränderungen zeigen sich häufig bei Leberparenchymstörungen, Vitamin-K-Mangel oder –Resorptionsstörungen und der Cumerin-Therapie.

Mittels der Koagulometrie wird die Gerinnungszeit nach der Inkubation von Citratplasma, Gewebethromboplastin und Ca^{2+} -Ionen bestimmt. Der Messwert entspricht der normalen Gerinnungszeit in Prozent, wobei der Referenzbereich zwischen 70 und 120% liegt ^{[1], [126], [90]}. Von der WHO wurde der INR entwickelt, um eine bessere Vergleichbarkeit bei der Messung der Blutungszeit zu erreichen ^[193].

2.2.2.2. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die partielle Thromboplastinzeit stellt einen Parameter dar, mit dem Gerinnungsstörungen nachgewiesen werden können. Eine bedeutende Rolle spielen die Faktoren VIII, IX, X, XI und XII. Veränderungen zeigen sich häufig bei der Hämophilie A und B oder Faktor XI- und XII-Mangel. Die PTT findet ebenso ihren Einsatz bei der Überwachung einer Heparin- oder Fibrinolysetherapie oder auch bei der Suche nach pathologischen Inhibitoren. Die Bestimmung erfolgt mittels Koagulometrie durch Messung der Gerinnungszeit nach Inkubation von Citratplasma mit einem Oberflächenaktivator und einem Phospholipid (partielles Thromboplastin). Der Referenzbereich liegt zwischen 27 und 35 Sekunden ^{[1], [126], [90]}.

2.2.2.3. Thrombozyten

Die Blutplättchen werden von den Megakaryozyten im Knochenmark gebildet und stellen kernlose, scheibenförmig korpuskuläre Blutbestandteile von 2-3,5µm Durchmesser dar. Die wesentliche Funktion der Thrombozyten liegt in der Aufrechterhaltung der Hämostase. Durch die Einwirkung verschiedenster Substanzen wie Kollagen, Thrombin und Immunkomplexen aggregieren und degranulieren sie und setzen dabei Plättchenfaktoren frei. Auf diesem Weg wird die Blutgerinnung im endogenen System eingeleitet. Es bildet sich ein Thrombus, der sich durch Aktivierung von Thrombasthenin kontrahiert. Nach einer Lebensdauer von 8 bis 12 Tagen werden die Thrombozyten in der Milz abgebaut ^{[1], [126]}.

2.2.2.4. Fibrinogen

Fibrinogen stellt den Faktor I der Blutgerinnung dar und wird vor allem in der Leber gebildet. Es ist als großes Glykoprotein eine Vorstufe des Fibrins, dessen Referenzbereich zwischen 2 und 4g/l liegt. Bei der Bestimmung nach der Methode des abgeleiteten Fibrinogens wird während der Quickbestimmung mit optischer Messmethode anhand der erreichten Plasmatrübung die Fibrinogenkonzentration der Probe errechnet. Damit wird eine größere Abhängigkeit von der Fibrinogenkonzentration erreicht, die anhand einer Eichkurve bestimmt wird. Es existiert weiterhin

die Methode nach Clauss, bei der die Bestimmung der Gerinnungszeit von Citratplasma nach Zugabe von Thrombin in höherer Konzentration als bei der Thrombinzeit erfolgt. Bei Dysfibrinogenämie, Hyperfibrinolyse und verschiedenen Störfaktoren können jedoch Diskrepanzen zwischen diesen Bestimmungsmethoden auftreten.

Bei fortgeschrittener hepatogener Koagulopathie, einer Therapie mit Fibrinolytika oder bei einer Verbrauchskoagulopathie können verminderte Werte gemessen werden.

Dauerhaft erhöhte Werte können als Risikofaktor z.B. für arterielle Thrombosen betrachtet werden. Darüber hinaus können bei entzündlichen Erkrankungen, bei einer Cholestase oder Malignomen erhöhte Werte gemessen werden ^{[1], [126], [195], [216]}.

2.2.2.5. Antithrombin (AT)

Antithrombin wird auch als Heparin-Cofaktor bezeichnet und wird in der Leber gebildet. Es sind immunologisch unterschiedliche Antithrombine bekannt, die physiologischerweise im Plasma zirkulieren. Ihre gerinnungshemmende Wirkung besteht in der Inaktivierung von Thrombin. Durch eine Bindung am aktivierten Faktor wird ein inaktiver Komplex gebildet. Antithrombin hat dabei die stärkste Hemmwirkung auf die Blutgerinnung und hemmt neben Thrombin auch die Faktoren X, IX, XI, XII und Plasmin. In Kombination mit Heparin verzehntausendfach sich die Akzeleration der Interaktion von Thrombin. Der Referenzbereich liegt zwischen 80 und 120% ^{[186], [90], [196]}.

2.2.2.6. Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT-Komplex)

Der TAT-Komplex stellt einen Marker dar, der die Aktivierung der Gerinnung anzeigt. Dabei wird das intravasal gebildete Thrombin an Antithrombin gebunden. Durch Heparin und Glykosaminoglykane kann diese 1-zu-1-Komplexbildung beschleunigt werden. Dieser wird als TAT-Komplex bezeichnet. TAT kann immunologisch gemessen werden und wird häufig in Studien zum Nachweis einer intravasalen Thrombinbildung genutzt. Ein Anstieg kann Hinweis auf eine Verbrauchskoagulation, arterieller und venöser Thrombosen sein. Auch bei Polytraumata, Lebersversagen und nach Herzinfarkten kann TAT ansteigen ^[186].

2.2.2.7. Protein C

Protein C ist ein Glycoprotein, welches in der Leber unter Mitwirkung von Vitamin K gebildet wird. Es hat eine Halbwertszeit von 6-8 Stunden und zirkuliert im Plasma in einer Konzentration von 3-5µg/l in reiner Form als Serinprotease. Durch einen endothelständigen Thrombin-Thrombomodulin-Komplex wird es zum aktiven Protein C aktiviert. Für die Wirksamkeit hat der Cofaktor Protein S und der Faktor V große Bedeutung. Seine Hauptfunktion ist die proteolyti-

sche Spaltung von Faktor V und VIII und stellt somit in Kombination mit Protein S eines der wichtigsten Inhibitoren der plasmatischen Blutgerinnung dar ^{[1], [126], [90], [58], [149]}.

2.2.2.8. Protein S

Protein S ist ein Vitamin K-abhängiges Glykoprotein, welches in der Leber, aber auch durch Endothelzellen und Megakaryozyten gebildet wird. Im Plasma liegt es zu 40 % in freier Form und in 60% an das C4b-Bindungsprotein gebunden vor. Der freie Anteil stellt den Cofaktor für das APC und der gebundene Teil eine Verbindung zum Komplementsystem dar. Somit hat das Protein S inhibitorische Funktion auf die plasmatische Blutgerinnung ^{[1], [126], [90], [58], [149]}.

2.2.2.9. Faktor XIII

Faktor XIII ist Bestandteil der plasmatischen Blutgerinnung und wird auch als Fibrinolyse bezeichnet. Seine Aufgabe ist es, eine kovalente Vernetzung zwischen den löslichen Fibrinpolymeren zu ermöglichen. Neben der Stabilisierungsfunktion des Fibrins wirkt es ferner als Wachstumsfaktor für die in das Fibrinnetz hineinsprossenden Fibroblasten ^{[1], [126], [90]}.

2.2.3. *Thromboembolische Komplikationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen*

Als Grundlage der Thrombosen und der Thrombophilie dient die Virchow-Trias, die auf Änderungen der Eigenschaften der Gefäßwand, Blutströmung und des zellulären sowie plasmatischen Gefäßinhaltes basiert. Heute wird von Endothelläsionen, Stase und Hyperkoagulabilität gesprochen ^[1].

Dabei stellt die Thrombose eine lokalisierte Blutgerinnselbildung durch intravasale Blutgerinnung in Venen und Arterien dar ^[126].

Im venösen System ist häufig ein Ungleichgewicht von pro- und antikoagulatorischen Potential für die Entstehung von Thromboembolien ursächlich. Dabei stehen allgemeine Faktoren, wie Immobilisation, aber auch innere Erkrankungen, wie Leberzirrhose, und humorale Faktoren im Vordergrund.

Bedeutsam für die Entstehung einer arteriellen Thrombose sind Risikofaktoren, die eine Arteriosklerose fördern. Myokardinfarkte und Schlaganfälle könnten resultieren. Bei der Ätiopathogenese der venösen Thrombose haben auch humorale Faktoren einen hohen Stellenwert. Dabei liegt ein erworbener oder angeborener Mangel- oder Defektzustand von Gerinnungsinhibitoren vor, welcher eine Thrombophilie zur Folge hat. Bedeutsam sind der Antithrombin- oder Protein

S bzw. C-Mangel und die Faktor V Leiden-Mutation. Daneben muss eine Prothrombin-Mutation (G20210A), eine Hyperhomocysteinämie und Lupus-Antikörper in Betracht gezogen werden ^[1].

Viele dieser Ursachen wurden in klinischen Studien auch im Rahmen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersucht. Die Inzidenzen lagen für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien bei 10-13% ^{[66], [11], [38]} und in Autopsiestudien bei 7-39% ^{[37], [8], [148]}. In diesem Zusammenhang müssen besonders Hospitalisation mit Immobilisation ^[36] und weitere Risikofaktoren wie zentrale Venenkatheter, Exsikkose, größere Operationen, Steroidtherapien, Vitaminmangel, Hyperhomocysteinämie, Rauchen und orale Kontrazeptiva in Betracht gezogen werden ^{[166], [54], [151], [99]}. Neben erhöhten Konzentrationen von prokoagulatorischen Faktoren spielt intravasal gebildetes Thrombin und ein erhöhter Fibrinogenspiegel eine bedeutende Rolle ^[55]. In einigen Fällen können eine veränderte Funktion der Thrombozyten im Sinne einer reaktiven Thrombozytose ^{[184], [22], [68]} und eine chronische Produktion von entzündungsassoziierten Zytokinen als Folge einer aktivierten Koagulation beobachtet werden ^[58]. Ebenso stellen Phospholipid-Antikörper einen potentiellen Risikofaktor dar, was die Untersuchung einiger CED-Patienten mit thromboembolischen Komplikationen ergab ^{[125], [122]}.

Neben den typischen Lokalisationen, wie tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, wird im Einzelnen auch über Ereignisse in zentralen, mesenterialen und hepatischen Venen, aber auch der Pfortader berichtet ^{[159], [59], [167], [37]}. Im arteriellen Schenkel zeigen sich häufig Thrombosen im Bereich der Milz, Aorta, Arteria femoralis sowie Carotis interna, wobei es keinen Hinweis gibt, dass diese speziellen Lokalisationen bei CED-Patienten häufiger auftreten als bei Kontrollen ^{[159], [123]}.

So müssen den Thrombosen komplexe Prozesse zugrunde liegen, da nach Rosendaal et al ^[136] annähernd 50% und nach Solem et al ^[149] ein Drittel der Patienten mit thromboembolischer Komplikationen prothrombotische Veränderungen aufweisen. Magro et al ^[93] zeigten, dass bei CED-Patienten mit Prädisposition für Thrombosen häufiger angeborene und erworbene Defekte in Kombination vorliegen ^[136].

2.2.4. Thrombophiliediagnostik

Ziel der Thrombophiliediagnostik ist es, eine indikations- und zeitgerechte Abklärung von Risikofaktoren für eine Thromboembolie zu gewährleisten. Dabei erfolgt bei Patienten unter 45 Jahren mit thromboembolischen Erstereignis die Untersuchung nach einer Faktor-V-Leiden-Mutation (APC-Resistenz), einer Prothrombinmutation, einem Antithrombin-, Protein-C- und Protein-S-Mangel sowie eine Untersuchung auf das Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern. Bei Patienten im Alter zwischen 45 und 60 Jahren mit einem thromboembolischen

Erstereignis wird ein Basisscreening zum Nachweis einer APC-Resistenz und Prothrombinmutation vorgenommen. Darüber hinaus stellen Rezidivthrombosen, atypische Lokalisationen oder eine Häufung thromboembolischer Ereignisse in der Familienanamnese sowie Thrombosen in der Schwangerschaft oder wiederholte Aborte eine Indikation für eine erweiterte Thrombophiliediagnostik dar ^{[197], [227]}.

2.2.4.1. APC-Resistenz (Faktor V Leiden-Mutation)

Die APC-Resistenz ist der häufigste erblich bedingte Risikofaktor für die Entstehung von Thrombosen. Dabei kann eine Mutation am Faktor V nachgewiesen werden. Diese führt zu einer Resistenz gegenüber dem aktivierten Protein C. Der heterozygote dominante Erbgang erhöht das Thromboserisiko um das 5- bis 10-fache, der homozygote auf das 50- bis 100-fache ^{[193], [198], [199], [200], [201], [228], [229]}.

2.2.4.2. Prothrombin-Mutation

Die Prothrombinmutation stellt nach der APC-Resistenz den zweithäufigsten erblichen Risikofaktor für thromboembolische Komplikationen dar. Es existieren ein heterozygoter und ein homozygoter Erbgang. Durch eine Punktmutation an der Position 20210 wird Guanin gegen Adenin ausgetauscht. Die Mutation hat Auswirkungen auf die Expression des Prothrombin, wodurch ein Mehrangebot von Prothrombin vorliegt, welches die Gerinnungsneigung des Blutes erhöht. Ein unsicherer Hinweis für eine Prothrombinmutation erfolgt über die Konzentrationsbestimmung. Darüber hinaus erfolgt die molekulargenetische Diagnostik mittels PCR und RFLR ^{[202], [199], [193], [203], [230], [193]}.

2.2.4.3. MTHFR-Mutation

Die Methyltetrahydrofolatreduktase (MTHFR) stellt das Schlüsselenzym für den Folsäurestoffwechsel dar. Eine Punktmutation in Position 677 (C677T) lässt bei homozygoten Trägern eine thermolabile Variante der MTHFR mit etwa 50%igem Aktivitätsverlust entstehen. Die Prävalenz für eine heterozygote Mutation liegt bei 40%, für homozygote Träger bei 5-20% der Bevölkerung. Darüber hinaus existiert eine weitere Punktmutation an Position 1298 (A1298C), welcher mit einer Enzymaktivitätsminderung einhergeht. Für die alleinige MTHFR-Mutation konnte bisher kein eindeutig erhöhtes venöses Thromboserisiko nachgewiesen werden. Entscheidend dafür ist die Kombination mit weiteren prädisponierenden Faktoren wie z.B. einem gleichzeitigen Vitamin B12- und/oder Folsäure-Mangel. Eine Mutation im MTHFR-Gen bedingt bei einer zusätzlichen Faktor V-Leiden- oder Prothrombin G20210-Mutation eine weitere Steigerung des

Thromboserisikos. Eine homozygote Mutation im MTHFR-Gen vom Typ 677T in Kombination mit niedrigem B12- oder Folatstatus kann zu einer Hyperhomocysteinämie führen, welche ebenfalls einen Risikofaktor darstellt. Die genetische Untersuchung erfolgt mittels PCR zur Abklärung einer Thrombophilie und einer Homocysteinämie. Ein homozygoter Wildtyp stellt ein negatives Ergebnis dar. Im Weiteren wird zwischen homozygot mutierten und heterozygoten Genotyp unterschieden ^[204].

2.2.4.4. Antiphospholipid-Antikörper

Die Antiphospholipid-Antikörpern stellen eine heterogene Gruppe erworbener Autoantikörper dar. Sie richten sich gegen negativ geladene Phospholipid-Protein-Komplexe. Einer der wichtigsten Antiphospholipid-Antikörper sind die Lupusantikoagulanzen, Antikardiolipin-Antikörper und b2-Glykoprotein-I-Antikörper. Lupusantikoagulanzen können mit Systemerkrankungen wie SLE, rheumatoider Arthritis und systemischer Sklerose assoziiert seien, lassen sich aber auch bei Infektionen oder bei Malignomen nachweisen. In vitro kommt es zu einer Verlängerung phospholipidabhängiger Gerinnungstests wie der aPTT. In vivo besteht eine Thromboseneigung. Sie gehen mit einem erhöhtem Risiko von venösen und arteriellen Thrombosen, sowie Aborten einher ^{[205], [206], [207], [208], [209], [231]}.

2.3. Zytokine

Die Zytokine spielen bei der Entstehung der Immunantwort eine zentrale Rolle. Sie regulieren die Differenzierung und Teilung von hämatopoetischen Stammzellen und sind bei der Aktivierung von Lymphozyten und Phagozyten beteiligt. Nebenher unterliegt ihnen die Kontrolle und Ballancehaltung der zellvermittelten Immunantwort und der Antikörperproduktion. Zytokine sind parallel dazu Vermittler von Entzündungsreaktionen und wirken dabei als Zytotoxine. Häufig besitzen sie im Sinne einer Pleiotropie mehrere Funktionsaktivitäten gleichzeitig.

Zudem sind verschiedene Zellarten in der Lage unterschiedliche Zytokinkombinationen zu synthetisieren. Es resultiert eine Interaktion mit antagonistischer oder synergistischer Wirkung in Abhängigkeit vom Zusammenspiel der Zytokine. Außerdem sind häufig mehrere Zytokinsignale für eine Immunantwort notwendig. Sie zeichnen sich im Bezug auf ihre Produzentenzelle, z. B. T-Lymphozyten, durch parakrine und/ oder autokrine Wirkung aus. Diese setzt das Vorhandensein von spezifischen Rezeptoren voraus.

Zu den wichtigsten Vertretern dieser Gruppe zählen Interferon gamma, Migrationsinhibierender Faktor (MIF), die Tumornekrosefaktor (TNF) und Lymphotoxin, aber auch die transformierenden Wachstumsfaktoren (TGF beta) und Interleukine 1 bis 26 ^[96].

2.3.1. Interleukin 6 (IL 6)

Das Interleukin 6 wird in Makrophagen, Endothelzellen und Th1-Zellen gebildet. Zielzellen sind neben den T- und B-Zellen auch die Hepatozyten, die sie zur Produktion von Akute-Phase-Proteine stimulieren. Gleichzeitig sind sie die Initiatoren für den CRP-Anstieg. Im Vergleich zum CRP mit 6 bis 12 Stunden steigen sie bei schwerer akuter Entzündung innerhalb von 2 bis 4 Stunden rasch an. Dies erfolgt proportional zum Schweregrad der Entzündung, allerdings ohne Hinweis auf eine konkrete Ursache.

Die klinische Bedeutung liegt besonders bei der Diagnostik einer Sepsis oder schwerer Traumata in der Schnelligkeit der Nachweisbarkeit. Allerdings ist Interleukin 6 unspezifisch ^{[96], [29]}.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientengruppen und Aktivitätsbeurteilung

In dieser Arbeit wurden Daten hämostaseologischer Parameter und Interleukin 6 von 168 Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zusammengefasst und statistisch ausgewertet. Diese Daten setzen sich aus ambulant und stationär betreuten Patienten der Abteilung Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Rostock zusammen. Die Bestimmung der Parameter erfolgte sowohl innerhalb der Klinik als auch in auswärtige Laboratorien.

77 Patienten waren an einem Morbus Crohn und 91 an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Parallel zu den Gerinnungsparametern wurden Alter, Geschlecht, Krankheitsaktivität, Erkrankungsdauer, Erkrankungslokalisation und Medikation registriert.

Darüber hinaus erfolgte neben der statistischen Auswertung der 168 Patientendaten zusätzlich eine Untersuchung von 9 Patienten, bei denen es im Krankheitsverlauf z.T. im Rahmen von akuten Schüben ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu thromboembolischen Ereignissen kam. Diese 9 Patientien befanden sich ebenfalls in stationärer und ambulanter Behandlung der Abteilung Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Rostock. Bei diesen 9 Patienten wurde eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt. Diese beinhaltete die Untersuchung von Protein C und S, Homocystein, Antithrombin, die APC-Resistenz, die MTHFR- und die Prothrombin-Mutation und die Antiphospholipid-Antikörper.

3.1.1. Altersgruppen

Unter den 77 Morbus Crohn-Patienten befanden sich 47 (61%) Frauen und 30 (39%) Männer im Alter zwischen 15 und 67 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug dabei 34,32 Jahre.

<i>Morbus Crohn</i>	Anzahl der Patienten in n	
Altersverteilung in Jahre	weiblich	männlich
15- 24	8	14
25- 34	13	7
35- 44	20	3
45- 54	3	3
55- 64	2	3
> 64	1	0
gesamt	47	30

Tab. 1: Darstellung der Altersverteilung mit Unterteilung nach Geschlecht bei Patienten mit Morbus Crohn

Die Abb. 1 stellt die Verteilung der Altersgruppen nach Unterteilung des Geschlechts dar. Dabei zeigt sich eine Häufung der männlichen Patienten zwischen 15 bis 24 Jahre und der Frauen zwischen von 35 und 44 Jahren.

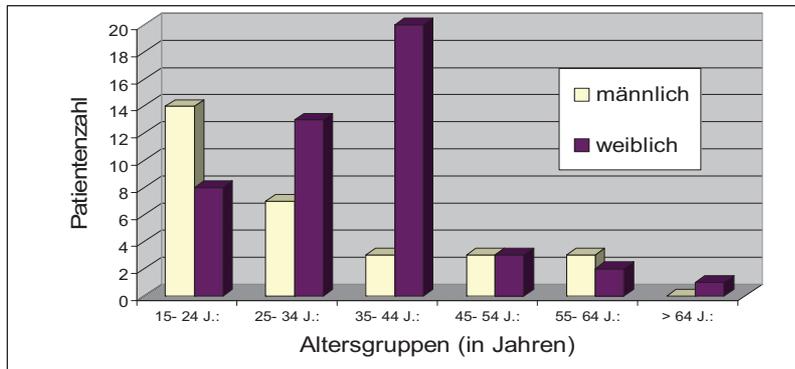


Abb. 1: Darstellung der Altersgruppen und Geschlechterverteilung bei Morbus Crohn

Unter den 91 Colitis ulcerosa-Patienten befanden sich 54 Frauen und 35 Männer. Sie waren 16 bis 78 Jahre alt. Das Durchschnittsalter liegt bei 39,32 Jahren.

<i>Colitis Ulcerosa</i>	Anzahl der Patienten (n)	
Altersgruppen in Jahren	weiblich	männlich
15-24	9	4
25-34	15	11
35-44	15	10
45-54	3	3
55-64	12	7
>64	2	0

Tab. 2: Darstellung der Altersgruppen unterteilt nach Geschlecht bei Patienten mit Colitis ulcerosa

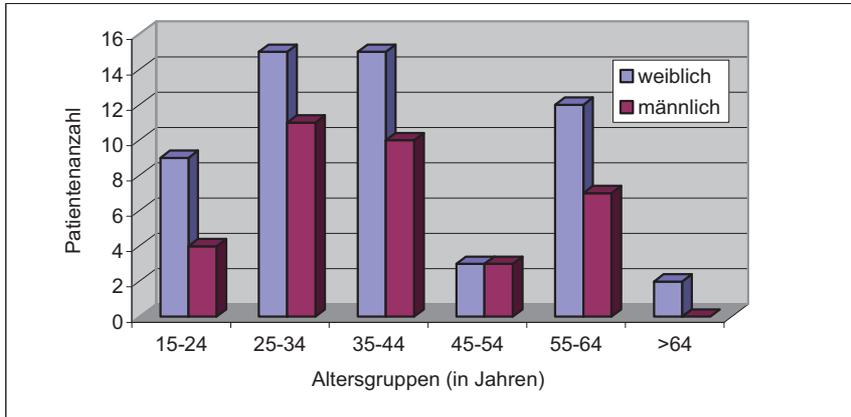


Abb. 2: Darstellung der Altersgruppen und Geschlechterverteilung bei Colitis ulcerosa

3.1.2. Krankheitsaktivität

Hinsichtlich der klinischen Diagnostik des Morbus Crohn haben sich bisher keine einheitlichen Kriterien etabliert, die einen entzündlichen Schub von einer Remission abgrenzen. Dabei spiegeln einzelne Parameter im Labor oder der alleinige Endoskopiebefund teilweise unzureichend die Aktivität der Erkrankung wider. Verlauf und Prognose sind eingeschränkt beurteilbar. Es wurden Aktivitätsparameter für die qualitative Erfassung der Aktivität und Überprüfung von Medikamentenwirkungen in Studien entwickelt. Der bekannteste ist der „Crohn’s Disease Activity Index“ nach Best (CDAI). Dabei erfolgt die Einschätzung mittels Patiententagebuchkarten, die für jeweils eine Woche geführt werden. Hier werden Allgemeinbefinden, Bauchschmerzen, Diarrhoen, Abdomenresistenzen neben Hämatokrit und Gewicht erfasst.

Die Werte werden mit speziellen Koeffizienten multipliziert und anschließend erfolgt die Summierung zum Index. Dabei wird ein Wert unter 150 als ein leichter Verlauf, ein über 150 als eine erhöhte Entzündungsaktivität und ein über 350 als ein schwerer Schub gewertet.

Die Tab.3 stellt eine Patiententagebuchkarte dar.

Variable	Wert		Koeffizient		Endwert
1. Anzahl der weichen Stühle in der letzten Wochen		x	2	=	
2. Grad der Bauchschmerzen (Summe über die Woche)		x	5	=	
3. Allgemeinbefinden (Summe über die Woche)		x	7	=	
4. Andere mit M.C. assoziierte Symptome (für ein Symptom ein Punkt) z.B.: Erythema nodosum, Iritis,		x	20	=	

Uveitis, Gelenkbeschwerden, Analfissuren, Analfisteln					
5. Symptomatische Durchfallbehandlung, wenn ja		x	30	=	
6. Resistenzen im Bauch nein=0, fraglich=2, sicher=5		x	10	=	
7. Hämatokrit (Frauen 42 minus Hk Männer 47 minus Hk)		x	6	=	
8. Gewicht Standardgewicht (1-Gew./SGew.)x100			(1-Gew./SGew.)x100	=	
Aktivitätsindex – Summe					

Tab. 3: CDAI nach Best

In ähnlicher Weise wird auch bei der Colitis ulcerosa verfahren. Die Aktivitätsindices sind hinsichtlich Validität und Reliabilität begrenzt auswertbar. Zum Einsatz kommen sie vor allem in Studien als Leitstruktur für qualitative Erhebung der Symptomatik und Abschätzung der Krankheitsaktivität ^[13]. Dabei wird der Aktivitätsindex nach Rachmilewitz verwendet. Es erfolgt eine Einschätzung mittels Variablen anhand bestimmter Parameter wie Stuhlfrequenz, Blutbeimengungen im bzw. auf dem Stuhl, krampfartige Bauchschmerzen, Allgemeinbefinden und Fieber. Die Summe ergibt den Index. Ein Wert unter 4 spricht für einen leichten Verlauf der Erkrankung, über 4 für einen akuten Schub. Die folgende Tabelle stellt die Zusammensetzung für die Errechnung des Index beim Colitis ulcerosa dar.

Komponente	Punkt
Anzahl der Stühle pro Woche	<18 = 0 18-35 = 1 35-60 = 2 >60 = 3
Blutbeimengungen im Stuhl (auf Basis des wöchentlichen Durchschnittes)	keine = 0 wenig = 2 viel = 4
Beurteilung des Untersuchers über Den Zustand des Patienten	gut = 0 mittelbeeinträchtigt = 1 schlecht = 2 sehr schlecht = 3
Temperatur, die durch die Colitis Bedingt ist	37- 38°C = 0 >38°C = 3
Extraintestinale Manifestation	für jede Manifestation 3 Punkte
Laborwerte	BSG>50mm/h = 1 BSG>100mm/h = 2 Hb<6,2mmol/l = 3

Tab. 4: Berechnung des Aktivitätsindex für C.U.

In der folgenden Tabelle und Abbildung erfolgte die Darstellung der zwei Aktivitätsgruppen für Patienten mit Morbus Crohn. Gruppe 1 beinhaltet die Patienten, deren Aktivitätsindex unter bzw. gleich 150 lag. Bei Gruppe 2 lag sie über 150.

<i>Morbus Crohn</i>		Geschlechterverteilung/ Anzahl		
Aktivitätsverteilung		männlich	weiblich	gesamt
Gruppe 1:	<=150	14	27	41
Gruppe 2:	>150	16	20	36
gesamt		30	47	77

Tab. 5: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn nach Aktivität und Geschlechterverteilung

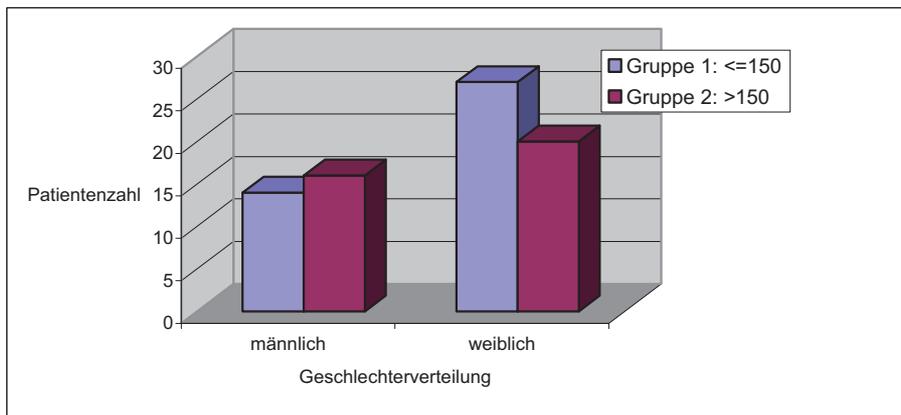


Abb. 3: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn nach Aktivitätsgruppen und Geschlechterverteilung

Bei den Patienten mit Colitis ulcerosa wurde zwischen Gruppe 1 und 2 mit der Aktivität kleiner bzw. gleich und größer 4 unterteilt.

Tab. 6 und Abb. 4 stellen die Aktivitätsgruppen für das weibliche und männliche Geschlecht dar.

<i>Colitis Ulcerosa</i>			Geschlechtsverteilung		
Aktivitätsverteilung			weiblich	männlich	gesamt
Gruppe1	<=4	Anzahl (n)	29	21	50
		Prozent (%)	58%	42%	100%
Gruppe2	>4	Anzahl (n)	27	14	41
		Prozent (%)	65,85%	34,15%	100%
gesamt		Anzahl (n)	56	35	91
		Prozent (%)	61,54%	38,46%	100%

Tab. 6: Zuordnung der Patienten mit Colitis ulcerosa nach Aktivitätsgruppen und Geschlechtsverteilung

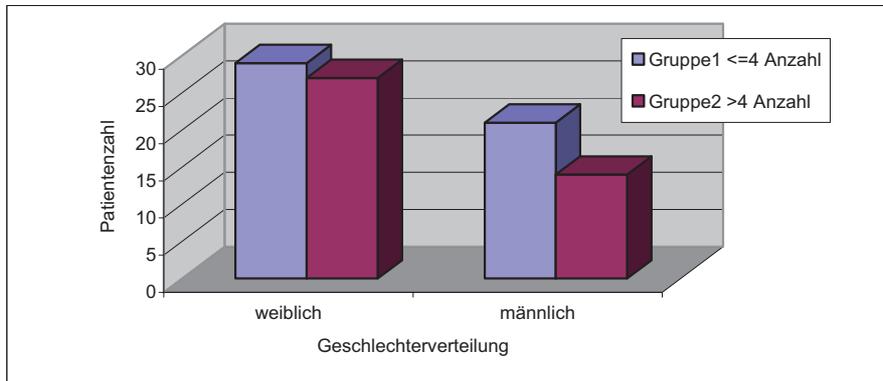


Abb. 4: Zuordnung der Patienten mit Colitis ulcerosa in Aktivitätsgruppen und Geschlechterverteilung

3.1.3. Erkrankungsdauer

Bei den 77 Patienten mit Morbus Crohn lag die Erkrankungsdauer zwischen 0 und 26 Jahren, dabei waren 19 Patienten (24,7%) 1 Jahr lang erkrankt. 54 Patienten (70,1%) waren zwischen 0 und 7 Jahren erkrankt. Die Durchschnittserkrankungsdauer betrug 6,35 Jahre.

Die 91 Patienten mit Colitis ulcerosa waren im Schnitt 6,7 Jahre erkrankt, darunter ein Patient mit 31 Jahren Erkrankungsdauer. 55 Patienten (60,4%) waren zwischen 0 und 6 Jahren erkrankt, darunter befanden sich 31 Patienten (33,7%) mit einer Erkrankungszeit von einem Jahr.

Die folgende Tab. 7 und die Abb. 5 stellen die Verteilung der Erkrankungsdauer bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa detailliert dar.

Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa					
			Erkrankung		gesamt
			Colitis Ulcerosa	Morbus Crohn	
Erkrankungszeit in Jahren	1-5	Anzahl	50	42	92
		% (Erkrankung)	54,90	54,55	54,76
		% (Gesamtzahl)	29,76	25	54,76
	6-10	Anzahl	21	20	41
		% (Erkrankung)	23,08	25,97	24,40
		% (Gesamtzahl)	12,5	11,90	24,40
	11-15	Anzahl	10	10	20
		% (Erkrankung)	10,99	12,99	11,90
		% (Gesamtzahl)	5,95	5,95	11,90
	16-20	Anzahl	6	1	7
		% (Erkrankung)	6,59	1,30	4,17
		% (Gesamtzahl)	3,57	0,60	4,17
	>20	Anzahl	4	4	8
		% (Erkrankung)	4,40	5,19	4,76
		% (Gesamtzahl)	2,38	2,38	4,76
gesamt	Anzahl	91	77	168	
	% (Erkrankung)	100	100	100	
	% (Gesamtzahl)	54,17	45,83	100	

Tab. 7: Prozentuale Verteilung der Erkrankungsdauer in Jahren bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

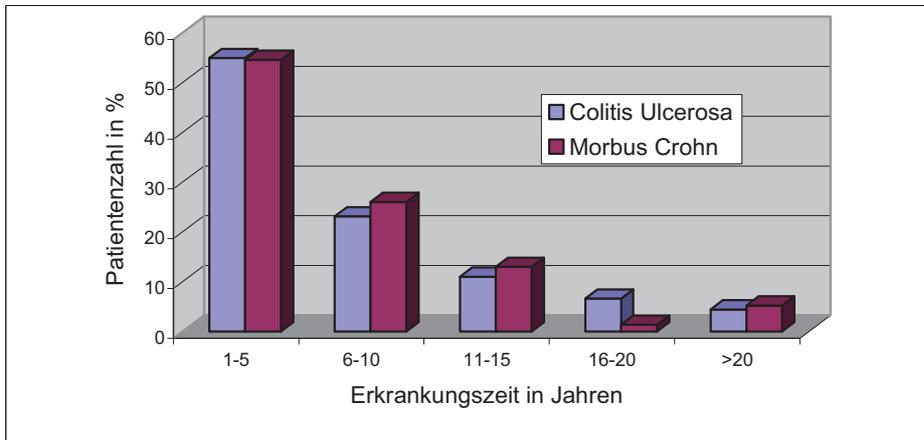


Abb. 5: Prozentuale Verteilung der Patienten auf Gruppen unterschiedlicher Erkrankungszeit mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

3.1.4. Erkrankungslokalisation

Um das Befallsmuster des Morbus Crohn darzustellen, erfolgte eine Unterteilung in Ileitis, Colitis und Ileocolitis. Unter den insgesamt 77 Patienten mit Crohn wiesen über die Hälfte (55,84%) eine Ileocolitis auf. 18 Patienten (23,38%) bzw. 16 Patienten (20,78%) erkrankten an einer Ileitis bzw. Colitis.

In der Tab. 8 und in der Abb. 6 wird die Manifestation des Morbus Crohn nach Geschlecht unterteilt.

Morbus Crohn					
			Geschlechterverteilung		
			weiblich	männlich	gesamt
Lokalisation	Ileitis	Anzahl	9	9	18
		% (Geschlecht)	19,15	30	23,38
	Colitis	Anzahl	11	5	16
		% (Geschlecht)	23,4	16,67	20,78
	Ileocolitis	Anzahl	27	16	43
		% (Geschlecht)	57,45	53,33	55,84
	gesamt	Anzahl	47	30	77
		% (Geschlecht)	100	100	100

Tab. 8: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn nach Lokalisation und Geschlecht

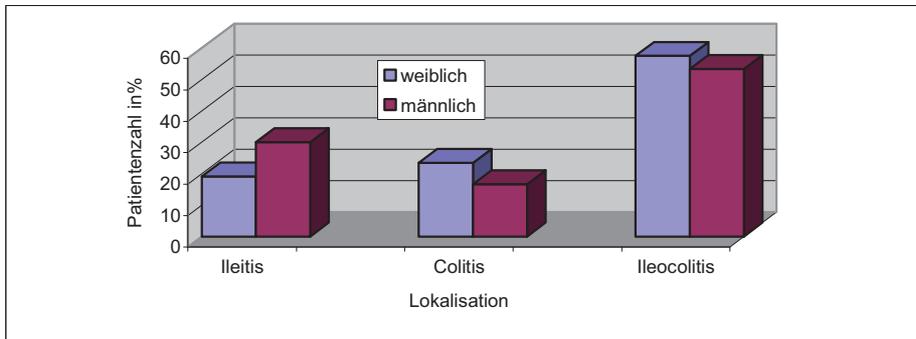


Abb. 6: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn nach Lokalisation und Geschlecht

Um das Befallsmuster bei der Colitis ulcerosa darzustellen, wurde in Proktosigmoiditis, Linkscolitis, Proktitis und Totalcolitis unterteilt. Von den insgesamt 91 Patienten wiesen 30 (32,97%) eine Totalcolitis und 37 (40,66%) eine Linkscolitis auf. Bei 11 Patienten (12,09%) lag eine Proktosigmoiditis und bei 13 Patienten (14,29%) eine Proktitis vor.

Die Darstellung der Lokalisation erfolgt nach dem Geschlecht unterteilt detailliert in der Tab. 8 und der Abb. 7. Darüber hinaus ist in der Abb. 8 die Anzahl der Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa noch einmal zusammengefasst.

Des Weiteren erfolgte für beide Erkrankungen eine Gegenüberstellung von Lokalisation und Erkrankungsaktivität (M.C.: Tab. 10; C.U.: Tab. 11).

Colitis Ulcerosa					
			Geschlecht		gesamt
			weiblich	männlich	
Lokalisation	Proktosigmoiditis	Anzahl (n) Prozent (%)	6 10,71%	5 14,29%	11 12,09%
	Linkscolitis	Anzahl (n) Prozent (%)	23 41,07%	14 40%	37 40,67%
	Proktitis	Anzahl (n) Prozent (%)	8 14,29%	5 14,29%	13 14,29%
	Totalcolitis	Anzahl (n) Prozent (%)	19 33,93%	11 31,43%	30 32,97%
	gesamt	Anzahl (n) Prozent (%)	56 100%	35 100%	91 100%

Tab. 9: Zuordnung der Patienten mit Colitis ulcerosa nach Lokalisation und Geschlecht

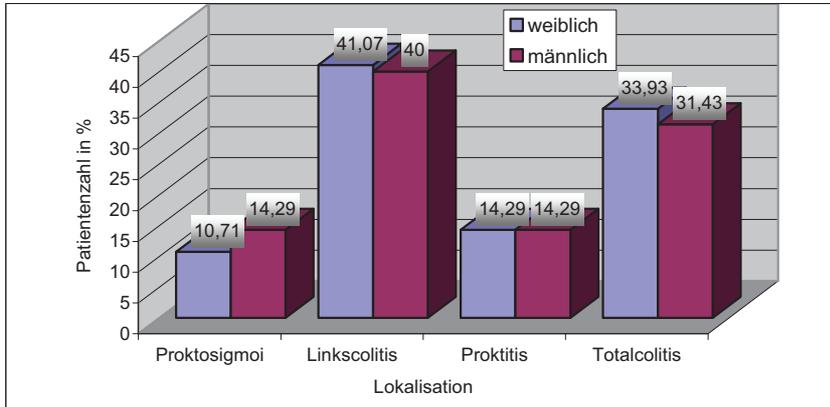


Abb. 7: Zuordnung der Patienten mit Colitis ulcerosa nach Lokalisation und Geschlecht

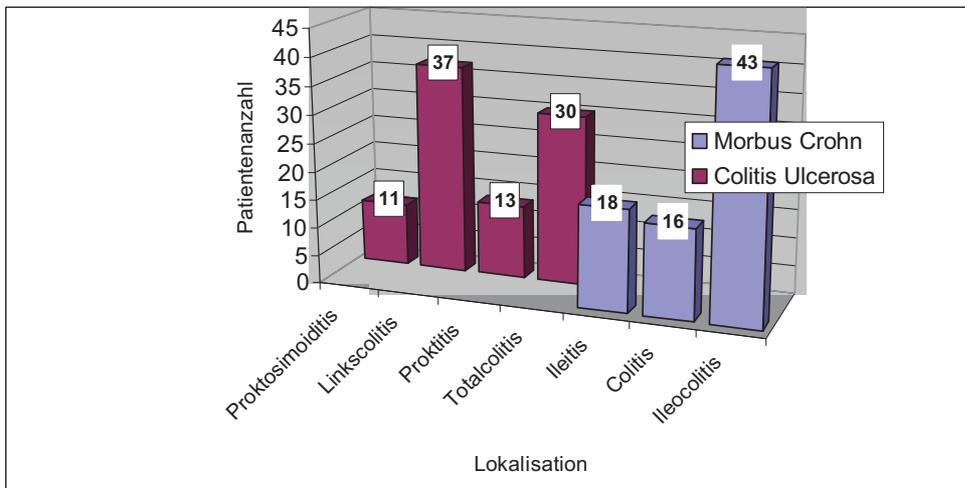


Abb. 8: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Lokalisation

<i>Morbus Crohn</i>						
Lokalisation	Aktivität			Geschlecht		gesamt
				weiblich	männlich	
Ileitis	Indexgruppe	<=150	Anzahl	7	6	13
			%	53,85%	46,15%	100%
	gesamt	>150	Anzahl	2	3	5
			%	40%	60%	100%
Colitis	Indexgruppe	<=150	Anzahl	5	2	7
			%	71,43%	28,57%	100%
	gesamt	>150	Anzahl	6	3	9
			%	66,67%	33,33%	100%
Ileocolitis	Indexgruppe	<=150	Anzahl	15	6	21
			%	71,43%	28,57%	100%
	gesamt	>150	Anzahl	12	10	22
			%	54,55%	45,45%	100%
			Anzahl	27	16	43
			%	62,79%	37,21%	100%

Tab. 10: Verteilung der Patienten nach Lokalisation, Aktivität und Geschlecht bei Morbus Crohn

<i>Colitis Ulcerosa</i>						
Lokalisation	Aktivität			Geschlecht		gesamt
				weiblich	männlich	
Proktosigmoiditis	Indexgruppe	<=4	Anzahl	3	3	6
			%	50%	50%	100%
	gesamt	>4	Anzahl	3	2	5
			%	60%	40%	100%
Linkscolitis	Indexgruppe	<=4	Anzahl	11	10	21
			%	52,38%	47,62%	100%
	gesamt	>4	Anzahl	12	4	16
			%	75%	25%	100%
Proktitis	Indexgruppe	<=4	Anzahl	6	3	9
			%	66,67%	33,33%	100%
	gesamt	>4	Anzahl	2	2	4
			%	50%	50%	100%
Totalcolitis	Indexgruppe	<=4	Anzahl	9	5	14
			%	64,29%	35,71%	100%
	gesamt	>4	Anzahl	10	6	16
			%	62,50%	37,50%	100%
			Anzahl	19	11	30
			%	63,33%	36,67%	100%

Tab. 11: Verteilung der Patienten nach Lokalisation, Aktivität und Geschlecht bei Colitis ulcerosa

3.1.5. Medikation

Bezüglich der Medikation erfolgte die Einteilung in 5 Gruppen:

1. Mesalazin bzw. Sulfasalazin
2. Prednisolon
3. Mesalazin bzw. Sulfasalazin und Prednisolon
4. Mesalazin bzw. Sulfasalazin, Prednisolon, Imurek bzw. Anti-CD4-AK
5. Keine Medikation.

Die Mehrheit der Patienten (36,36%) mit Morbus-Crohn erhielten eine Kombination aus Sulfasalazin bzw. Mesalazin und Prednisolon, gefolgt von einer Monotherapie dieser Präparate. Bei der C.U. wurden 49,45% der Patienten ausschließlich mit Sulfasalazin bzw. Mesalazin behandelt.

Die Tab. 12 und die Abb. 9 stellen die Medikation der Patienten mit M.C. und C.U. dar.

		Morbus Crohn		Colitis ulcerosa	
		Anzahl (n)	Anzahl (%)	Anzahl (n)	Anzahl (%)
Medikation	Sulfasalazin(S)/Mesalazin(M)	20	26,0	45	49,5
	Prednisolon(P)	12	15,6	2	2,2
	P+S/M	28	36,4	36	39,6
	P+S/M+Imurek/Anti-CD4-AK	8	10,4	5	5,5
	Keine Medikation	9	11,7	3	3,3
gesamt		77	100	91	100

Tab. 12: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Medikationsgruppen

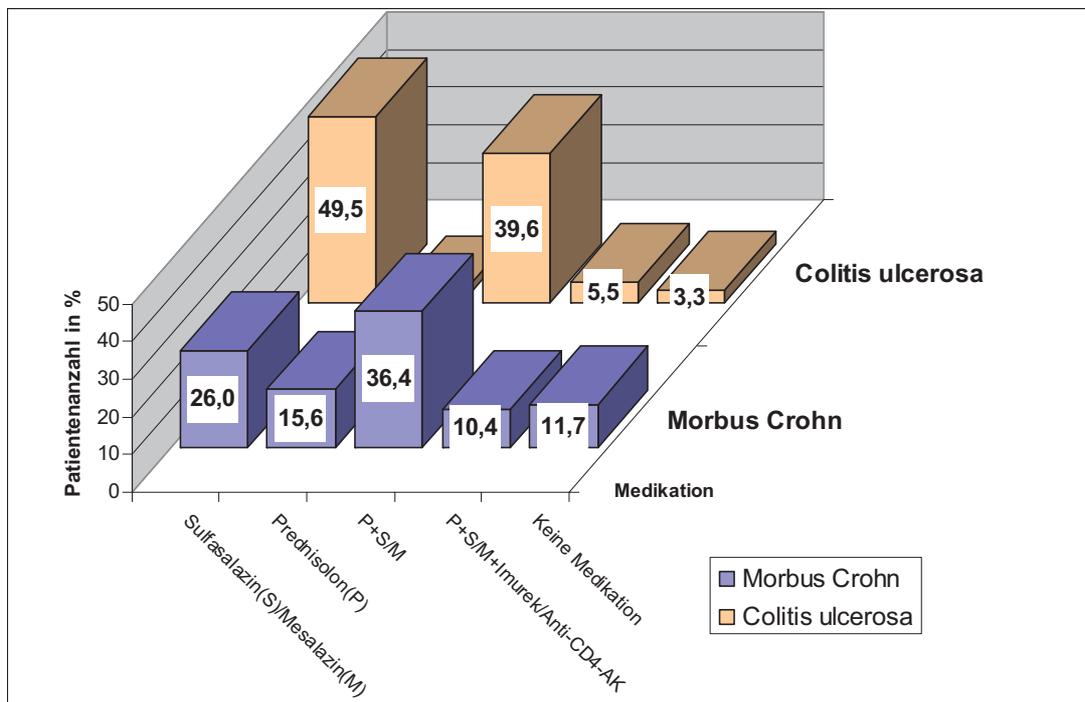


Abb. 9: Zuordnung der Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Medikamentengruppen

3.2. Hämostaseologische Parameter

Es wurden die Parameter Protein C und S, Faktor XIII, Antithrombin sowie der Thrombin-Antithrombin-Komplex ausgewertet. Parallel wurden Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und Hämatokrit, aber auch Thromboplastin und die partielle Thromboplastinzeit bestimmt. Die Bestimmung erfolgte bei den ambulant betreuten Patienten teilweise in auswärtigen Laboratorien, so dass unterschiedliche Bestimmungsmethoden gegenüber den stationär ermittelten Daten zum Einsatz kamen.

Tabelle 13 stellt die Bestimmungsmethoden und Referenzbereiche der hämostaseologischen Parameter dar ^[171].

Parameter	Bestimmungsmethode	Referenzbereiche
Quick	IL-Test PT-Fibrinogen HS	70-120%
Partielle Thromboplastinzeit	IL-Test APTT Micronized Silica (Instrumentationslaboratory, Milano, Italy)	27-35 s
Thrombozyten	Coulter STKS	150-450GpT/l
Hämoglobin	Coulter STKS	Weiblich: 7,4-9,9mmmol/l Männlich: 8,6-12,0 mmmol/l
Hämatokrit	Coulter STKS	Weiblich: 0,35-0,47 Männlich: 0,4-0,55
Leukozyten	Coulter STKS	4,0-9,0 GpT/l
Fibrinogen	Abgeleitetes Fibrinogen über die Thromboplastinzeitwertbestimmung	2,0-4,5 g/l
Antithrombin	IL-Test TM Antithrombin (Instrumentation Laboratory, Milano, Italy)	80-120%
Protein C	IL-Test Proclot (Instrumentationslaboratory, Milano, Italy), Aktivierung des Protein C mittels Protein C-Aktivator Protac, Zusatz des Protein C-Mangelplasma, Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung durch PTT-Bestimmung	70-140%
Protein S	IL-Test Proclot Protein S (Instrumentation Laboratory, Milano, Italy), Zusatz von Rinderthromboplastin, Calcium-Ionen und aktiviertes Protein C, Bestimmung der Protein S-Aktivität mittels Messung der Thromboplastinzeitverlängerung	60-140%
Faktor XIII	Berichrom FXIII-Test (Behring, Marburg), Verknüpfung mit speziellem Peptidsubstrat mit Glycerinester, Freisetzung von NH ₃ , Bestimmung des NH ₃ mittels enzymatischer Reaktion	70-140%
TAT-Komplex	Enzygnost TAT (Behring, Marburg) Enzymimmunoassy	1,0-4,1 µg/l

Tab. 13: Darstellung der Bestimmungsmethoden und Referenzbereiche der hämostaseologischen Parameter

3.3. Zytokine

Die Bestimmung des Interleukin 6 erfolgte mittels ELISA-Test (R and D System, Minneapolis, USA) nach dem Prinzip der Sandwich-Enzymimmunoassay-Technik.

3.4. Statistik

Aus den ermittelten Daten wurden Mittelwert und Standardabweichung errechnet. Es konnte trotz Streuung, auf Grund der Variabilität der Messwerte, eine Auswertung der Daten erfolgen. SPSS (Statistical Product and Service Solution), ein Programm für die statistische Auswertungen, übernahm die Durchführung der Berechnungen. Da der Verteilungstyp nicht der Normalverteilung entsprach, kam der U-Test von Mann und Whitney zur Anwendung, bei dem die Normalverteilung zur Untersuchung der Parameter keine Voraussetzung darstellt. Dabei handelt es sich um einen Rangsummentest, der zwei unabhängige Stichproben miteinander vergleicht. Es erfolgte eine Überprüfung der Irrtumswahrscheinlichkeit, um einen Unterschied mit entsprechendem Signifikanzniveau $\leq 5\%$ feststellen zu können. Auf diesem Niveau konnte der Unterschied als statistisch signifikant angesehen werden, so dass sich eine Korrelationsanalyse anschloss. Diese erfolgte mit der Rangkorrelation nach Spearman, die auf Rangzahlen von Beobachtungspaaren beruht. Der entstehende Korrelationseffizient stellt ein Maß für die Stärke des Zusammenhanges mit dem Betrag zwischen 0 und 1 dar. Er gibt keinen Hinweis auf die Ursache des Zusammenhanges, so dass im Weiteren die Überprüfung der Kausalzusammenhänge erfolgte [78].

3.5. Thrombophiliediagnostik

Neben der statistischen Auswertung der 168 Patientendaten erfolgte zusätzlich bei 9 Patienten, bei denen im Krankheitsverlauf ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankungen thromboembolische Ereignisse aufgetreten waren, eine Thrombophiliediagnostik. Diese 9 Patientien befanden sich in stationärer und ambulanter Behandlung der Abteilung Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Rostock. Die Untersuchung beinhaltete die Bestimmung von Protein C und S, Antithrombin, Antiphospholipid-AK, die APC-Resistenz, die MTHFR- und die Prothrombin-Mutation.

3.5.1. Protein C

Ein Mangel an Protein C kann erworbener oder hereditärer Genese mit autosomal-dominantem Erbgang sein. Bei letzterer existieren ein heterozygoter und ein seltener homozygoter Erbgang. Es werden nach Aktivitäts- und Antigenkonzentrationserniedrigung, auch Typ I genannt und nach einer Aktivitätserniedrigung mit normaler Antigenkonzentration, Typ II, unterschieden. Es erfolgt eine Aktivitätsmessung am Citratblut durch eine koagulatorische Messung der gerinnungshemmenden Wirkung von aktiviertem Protein C über die PTT [197], [232].

3.5.2. Protein S

Ein Protein S-Mangel kann erworben zum Beispiel durch eine Cumarin-Therapie sein. Ebenfalls existiert ein hereditärer Mangelzustand mit mehreren Subtypen. Typ I beinhaltet die Reduktion der Aktivität und des gesamten Protein S-Antigens, Typ II eine Aktivitätsminderung bei normaler Konzentration des gesamten sowie des freien Protein S und Typ III eine Minderung der Aktivität und der Konzentration des freien Protein S. Zur Bestimmung erfolgt eine Aktivitätsmessung mittels koagulometrische Messung durch die vermittelte Kofaktoraktivität für das aktivierte Protein C mit anschließender weiterer Differenzierung durch die Bestimmung des freien Protein S [197], [233], [234].

3.5.3. Antithrombin

Es existiert eine autosomal dominant vererbte hereditäre und erworbene Minderung der Antithrombinaktivität z.B. durch eine Leberfunktionsstörung oder durch eine Verbrauchskoagulopathie. Der Typ I-Mangel geht mit einer 50%igen Reduktion des AT einher. Beim Typ II ist die Aktivität durch verschiedene konfigurable Änderungen am AT-Molekül eingeschränkt. Es wird zwischen Typ IIa bis c differenziert. Die Bestimmung erfolgt über eine Aktivitätsmessung von Citratblut mittels chromogenem Substrats [197], [235], [236], [237].

3.5.4. APC-Resistenz (Faktor V Leiden-Mutation)

Zur Thrombophiliediagnostik gehört ein Screening auf die Resistenz gegenüber Protein C (Faktor V-Leiden). Die Bestimmung erfolgt als Aktivitätsmessung an Citratblut mittels Koagulometrie über die Messung der PTT ohne und mit Zugabe einer standardisierten Menge aktivierten Protein C. Die Angabe erfolgt als Ratio PTT. Bei einer APC-Ratio $> 1,8$ kann eine Faktor V Leiden Mutation weitestgehend ausgeschlossen werden. Der Referenzbereich liegt zwischen 1,8-3,5. Bei einer APC-Ratio von 1,7 bis 1,4 ist das Vorliegen einer heterozygoten Faktor V-Leiden Mutation wahrscheinlich. Bei einer APC-Ratio 1,3 bis 1 wäre eine homozygote Faktor V-Leiden Mutation möglich. Sollte der Verdacht auf eine pathologische APC-Ratio bestehen, sollte eine Faktor-Genotypisierung zum direkten Nachweis einer Punktmutation erfolgen. Eine erniedrigte Ratio kann ebenfalls bei einem Protein S-Mangel vorliegen, was in der Befundbeurteilung berücksichtigt werden muss [197], [228], [229].

3.5.5. Prothrombinmutation

Die Prothrombinmutation stellt nach der APC-Resistenz den zweithäufigsten erblichen Risikofaktor für thromboembolische Komplikationen dar. Es existieren ein heterozygoter und ein ho-

mozygoter Erbgang. Durch eine Punktmutation an der Position 20210 wird Guanin gegen Adenin ausgetauscht. Die Mutation hat Auswirkungen auf die Expression des Prothrombin, wodurch ein Mehrangebot von Prothrombin vorliegt, welches die Gerinnungsneigung des Blutes erhöht. Ein unsicherer Hinweis für eine Prothrombinmutation erfolgt über die Konzentrationsbestimmung. Darüber hinaus erfolgt die molekulargenetische Diagnostik mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) und Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLR) ^{[199], [203], [202], [230], [193]}.

3.5.6. MTHFR-Mutation

Die Untersuchung ist eine molekulargenetische Diagnostik und erfolgt mittels PCR und RFLP zur Abklärung einer Thrombophilie und einer Homocysteinämie. Die Interpretation des MTHFR-Genotyps erfolgt zusammen mit der Homocystein-Konzentration sowie mit der Bestimmung von Folsäure und Vitamin B12. Ein homozygoter Wildtyp stellt ein negatives Ergebnis dar. Im Weiteren wird zwischen homozygot mutierten und heterozygoten Genotyp unterschieden ^[204].

3.5.7. Lupus-Inhibitoren

Die Diagnostik von Lupusantikoagulanzen umfasst 2 Screeningtests. Bei einem positiven Befund folgen 2 Bestätigungstests ^{[211], [208]}. Dabei handelt es sich um koagulometrische PTT-Messungen mit 2 verschiedenen Phospholipidkonzentrationen. Die Angabe erfolgt in Ratio. Bei 1-2 % der Normalbevölkerung und bei 5 bis 15 % der Patienten mit venösen Thromboembolien können Antiphospholipid-Antikörper nachgewiesen werden ^{[212], [213], [214]}.

4. Ergebnisdarstellung

4.1. Hämostaseologische Parameter und Zytokine

4.1.1. Darstellung der einzelnen Parameter unterteilt nach Entzündungsaktivität

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse für die einzelnen Parameter nach Unterteilung in Aktivitätsgruppen ≤ 150 bzw. > 150 für Morbus Crohn und ≤ 4 bzw. > 4 für Colitis ulcerosa dargestellt. In den Abbildungen spiegeln sich Mittelwerte, Minima und Maxima, sowie die Standardabweichungen als statistische Maßzahlen wider.

Des Weiteren kommen die signifikanten Unterschiede bei der Annahme einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ zur Darstellung.

4.1.1.1. Thromboplastinzeit

Bei den 77 Patienten mit Morbus Crohn und den 91 Patienten mit Colitis ulcerosa lagen die ermittelten Quickwerte zum größten Teil im Normbereich zwischen 70 und 120%. Nur 2 Patienten mit M.C. wiesen einen Quickwert von minimal 46% und 3 Patienten mit C.U. von 56% auf.

Über dem Normbereich befanden sich 4 Patienten mit maximal 127% bei M.C. und 2 mit 124% bei der C.U. Signifikante Unterschiede waren weder für Morbus Crohn mit $p=0,135$ noch für Colitis ulcerosa mit $p=0,285$ festzustellen (siehe Abb. 37 im Anhang).

4.1.1.2. Partielle Thromboplastinzeit

Die partielle Thromboplastinzeit lag bei der Mehrheit der Patienten im mittleren Normbereich von 27 bis 35 Sekunden. 12 der 76 Patienten mit Morbus Crohn wiesen eine PTT unterhalb der Norm auf. Der niedrigste Wert lag bei 22,3 Sekunden. Bei der Colitis ulcerosa lag die PTT bei 13 von 91 Patienten unterhalb der Norm. Der niedrigste Wert betrug hier 23,7 Sekunden. Über der Norm lagen beim M.C. 14 Werte bis maximal 57,4 Sekunden. Bei der C.U. war die PTT bei 16 Patienten auf bis zu 44,9 Sekunden verlängert. Signifikante Unterschiede mit $p=0,987$ für M.C. und $p=0,576$ für C.U. ließen sich nicht feststellen (siehe Abb. 38 im Anhang).

4.1.1.3. Thrombozyten

Die Thrombozyten lagen für die Aktivitätsgruppe ≤ 150 für M.C. und ≤ 4 für C.U. durchschnittlich im oberen Normbereich bei 150 bis 450Gpt/l, darüber hinaus wurde bei den Aktivitätsgruppen >150 bzw. >4 diese Grenze überschritten. Beim Morbus Crohn hatten 2 Patienten einen Minimalwert bis 123Gpt/l unterhalb der Norm, 24 hingegen bis maximal 986Gpt/l oberhalb dieser. Dabei konnte zwischen den Aktivitätsgruppen kein signifikanter Unterschied mit $p=0,08$ festgestellt werden.

Bei der Colitis ulcerosa lag der Minimalwert für 2 Patienten Werte bis 124Gpt/l unterhalb, für 24 Patienten bis 949Gpt/l oberhalb der Normgrenze. Hier zeigte sich, wie in der Abb. 10 dargestellt, ein signifikanter Unterschied mit $p=0,001$ zwischen den Aktivitätsgruppen

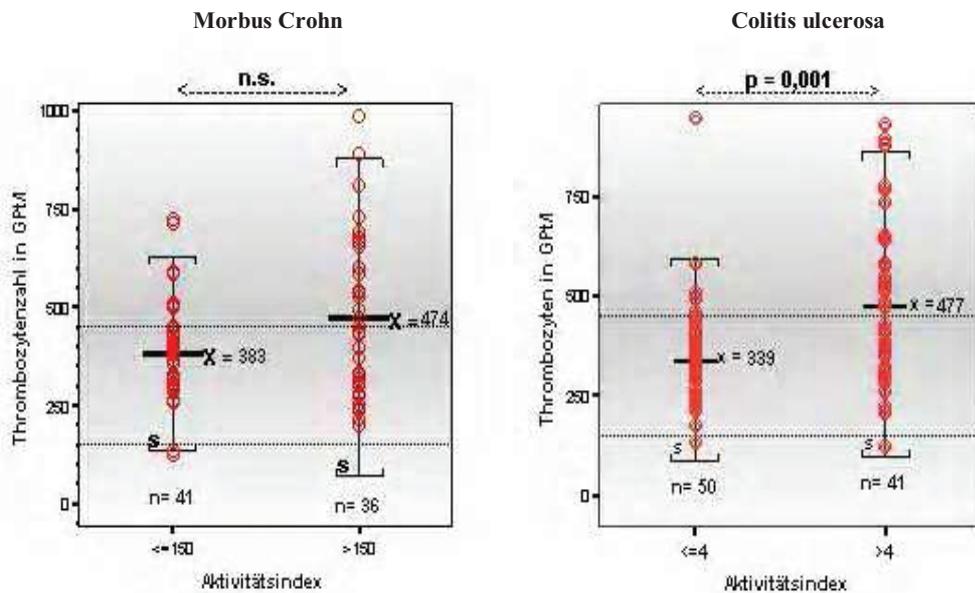


Abb. 10: Darstellung der Thrombozytenzahlen in Streudiagrammen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (\bar{x}), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschied (p) und des Normalbereiches (.....)

Im Anschluss an diese Untersuchung wurden die einzelnen Index-Werte beider Erkrankungen mit der Thrombozytenzahl verglichen, um Veränderungen dieser bei steigenden Aktivitätsindices zu ermitteln. Diesbezüglich konnten signifikante Unterschiede für M.C. mit $p=0,004$ und für C.U. mit $p=0,0003$ festgestellt werden, welche Anlass zur Durchführung einer Rangkorrelation gaben. Für Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa resultierten Rangkorrelationskoeffizienten von $R=0,32$ bzw. $R=0,37$, die einen positiven Zusammenhang widerspiegeln. Dies wird in Abb. 11 verdeutlicht.

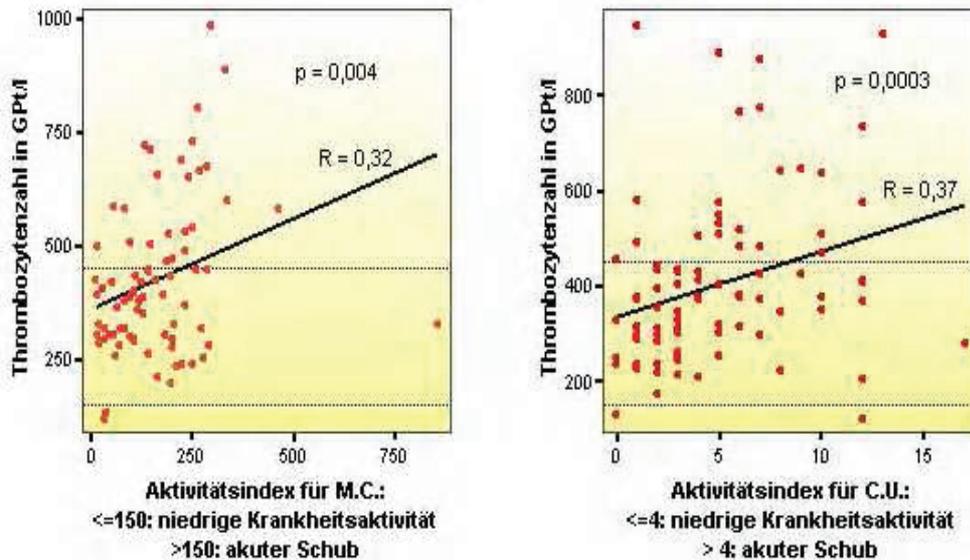


Abb. 11: Darstellung der positiv signifikanten Korrelationen beim Vergleich von Thrombozyten mit dem Einzelwerten Aktivitätsindex bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unter Angabe des Korrelationskoeffizient (R), der Irrtumswahrscheinlichkeit (p), der Regressionsgraden (—) und dem Referenzbereich (....) für die Thrombozyten

4.1.1.4. Fibrinogen

Beim Morbus Crohn lag der Durchschnitt der Fibrinogen-Werte bei der Aktivitätsgruppe ≤ 150 im oberen Abschnitt bzw. der Aktivitätsgruppe > 150 dagegen knapp oberhalb des Normbereiches von 2,0 bis 4,5g/l. Dabei befanden sich 2 Patienten unterhalb, aber 27 bis maximal 9,88g/l oberhalb der Normgrenze, sodass sich ein signifikanter Unterschied mit $p=0,041$ zeigte.

Bei der Colitis ulcerosa lagen mehrheitlich die Patienten der Aktivitätsgruppe ≤ 4 im mittleren Bereich und bei der Gruppe > 4 an der oberen Grenze der Norm. Dabei stellten sich 2 Werte unterhalb, darüber hinaus 28 Werte mit einem Maximum von 7,8g/l oberhalb dieser dar. Auch hier ergab sich ein signifikanter Unterschied mit $p=0,001$. Die Ergebnisse sind in Abb. 12 graphisch veranschaulicht.

Anschließend erfolgte eine Rangkorrelationsprüfung der einzelnen Aktivitätsindex-Werte mit dem Fibrinogen, wobei sich beim Morbus Crohn ein positiver Zusammenhang bei $R=0,32$ mit einer statistischen Signifikanz von $p=0,005$ ermitteln ließ.

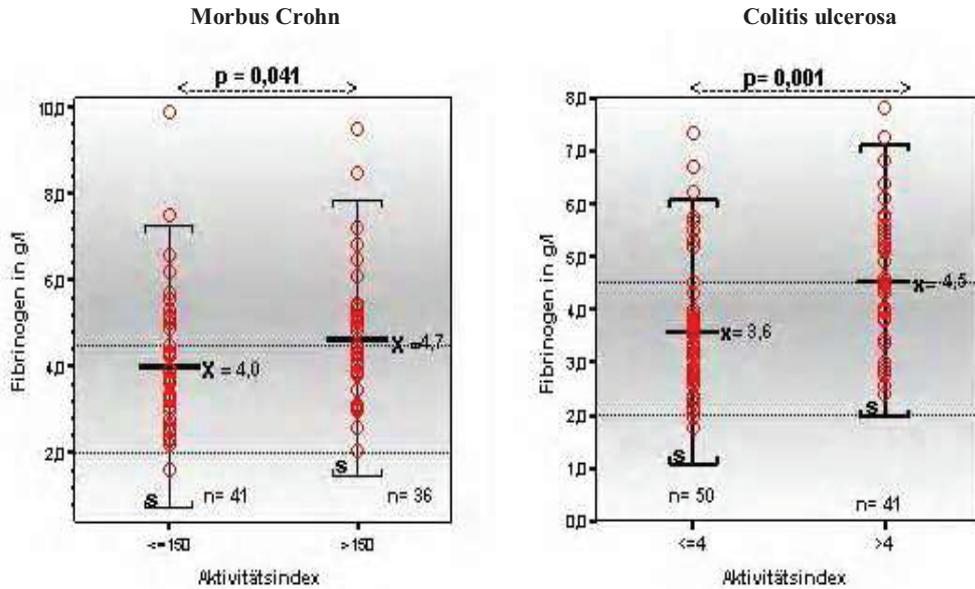


Abb. 12: Darstellung der Fibrinogenwerte in Streudiagrammen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), der signifikanten Unterschiede (p) und des Normalbereiches (.....)

4.1.1.5. Antithrombin

Bei Antithrombin befand sich die Mehrheit beider Aktivitätsgruppen sowohl des Morbus Crohn als auch der Colitis ulcerosa im mittleren Normbereich von 80 bis 120%. 12 Patienten mit M.C. lagen mit einem Minimalwert bis 38% und 13 mit C.U. bis zu 61% unterhalb der Grenze. Oberhalb davon befanden sich beim M.C. 9 Werte bis 134% und 14 bei C.U. bis 149%. Es konnten keine signifikanten Unterschiede mit $p=0,717$ für M.C. und $p=0,35$ für C.U. festgestellt werden (siehe Abb. 39 im Anhang).

4.1.1.6. Thrombin-Antithrombin-Komplex

Bei den TAT-Werten der Morbus Crohn-Patienten lag der Durchschnitt für die Aktivitätsgruppe ≤ 150 im Mittelbereich, hingegen der der Gruppe >150 an der oberen Grenze der Norm von 1,0 bis $4,1 \mu\text{g/l}$. Ein Patient mit $0,2 \mu\text{g/l}$ befand sich unterhalb und im Gegensatz dazu 19 bis $23,1 \mu\text{g/l}$ oberhalb der Grenze. Dabei zeigte sich mit $p=0,217$ kein signifikanter Unterschied.

Bei der Colitis ulcerosa stellten sich die Werte bei der Aktivität ≤ 4 an der Normgrenze und bei der Gruppe >4 deutlich darüber dar. Bei der Aktivitätsgruppe >4 befand sich der Mittelwert bei $7,0 \mu\text{g/l}$, wobei 39 Patientenwerte bis $31,0 \mu\text{g/l}$ oberhalb, 2 unterhalb der Normgrenze lagen, so dass sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Aktivitätsgruppen bei der Colitis ulcerosa mit $p=0,009$ zeigte. Die Ergebnisse sind in Abb. 13 dargestellt.

Anschließend wurden die einzelnen Index-Werte hinsichtlich des TAT-Komplexes verglichen, wobei sich bei der Colitis ulcerosa ein Korrelationskoeffizient von $R=0,29$ ($p=0,005$) ermitteln ließ.

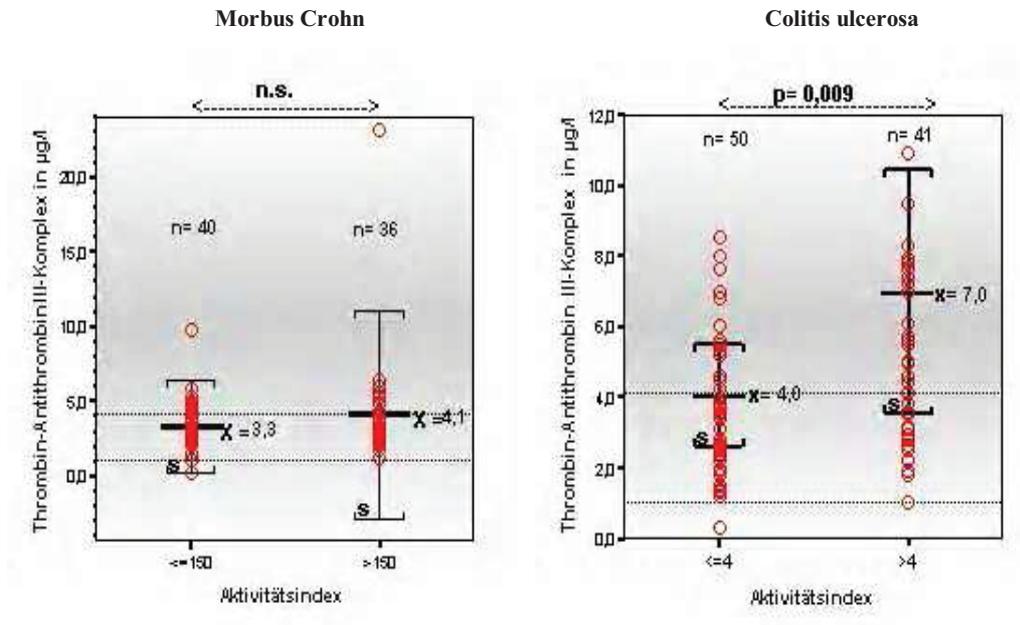


Abb. 13: Darstellung der Thrombin-Antithrombin-Komplex-Werte für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (\bar{x}), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschiedes (p) und des Normalbereiches (.....)

4.1.1.7. Protein C

Das Protein C stellte sich für die Mehrheit der Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa im mittleren Normbereich von 70 bis 140% dar. Bei 8 Patienten mit M.C. lag das Protein C mit 45% und 10 Patienten mit C.U. bis 36% unterhalb der Grenze. Oberhalb lagen beim M.C. 7 Patienten mit einem Maximalwert von 195%. Bei der C.U. war das bei 8 Patienten der Fall, darunter ein Patient mit einer Protein C-Aktivität von 181%. Insgesamt konnten keine signifikanten Unterschiede verzeichnet werden (siehe Abb. 40 im Anhang).

4.1.1.8. Protein S

Für das Protein S lagen die Werte zum größten Teil sowohl für Morbus Crohn als auch für die Colitis ulcerosa im mittleren Bereich der Norm von 60 bis 140%. Dabei befanden sich beim M.C. 4 von 76 Werten (5,3%) bis minimal 50% und bei der C.U. 3 von 91 (3,3%) bis 42% unterhalb der Norm. Darüber lagen beim M.C. 6 Patienten bis 145% bzw. 7 der C.U.-Patienten mit bis zu 141%. Es konnten keine signifikanten Unterschiede für M.C. ($p=0,495$) und für C.U. ($p=0,299$) festgestellt werden (siehe Abb. 41 im Anhang).

Aus der anschließenden Prüfung der Rangkorrelation für die Colitis ulcerosa ließ sich $R=0,23$ ($p=0,03$) ermitteln.

4.1.1.9. Faktor XIII

Für den Morbus Crohn stellte sich der Faktor XIII für beide Aktivitätsgruppen im mittleren Bereich der Norm von 70 bis 140% dar, wobei sich 19 der 77 Untersuchten (24,7%) bis minimal 26% unterhalb bzw. 6 (7,8%) bis maximal 185% oberhalb dieser Grenze befanden. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht.

Bei der Colitis ulcerosa lag der Mittelwert für die Aktivität ≤ 4 eher im Mittelbereich, für die Gruppe >4 dagegen an der unteren Grenze. Dabei ließen sich 22 von 91 Werten (24,2%) unterhalb und 6 (6,7%) oberhalb der Norm ermitteln. Daraus ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Aktivitätsgruppen der Colitis ulcerosa mit $p=0,001$ (siehe Abb. 14).

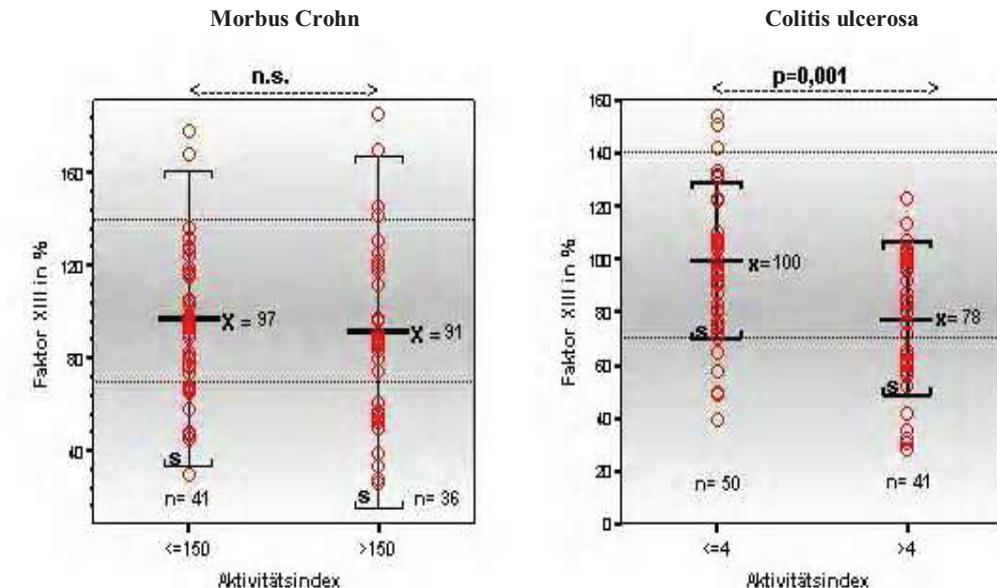


Abb. 14: Darstellung der Faktor XIII-Werte für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschiedes (p) und des Normalbereiches (.....)

Bei der anschließenden Korrelationsprüfung der einzelnen Index-Werte mit dem FXIII ließ sich ein negativer Zusammenhang mit einem Rangkorrelationskoeffizienten von $R=-0,4$ ($p=0,00008$) ermitteln. Die nachfolgende Graphik verdeutlicht dieses Ergebnis.

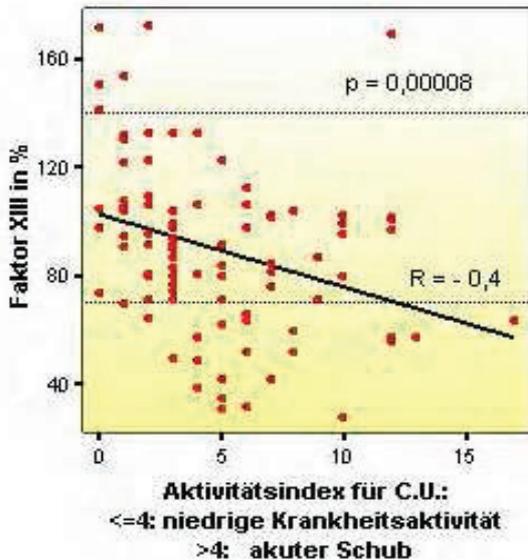


Abb. 15: Darstellung der negativen signifikanten Korrelation beim Vergleich von Faktor XIII mit den Einzelwerten des Aktivitätsindex der Colitis ulcerosa-Patienten unter Angabe des Korrelationskoeffizienten (R), der Irrtumswahrscheinlichkeit (p), der Regressionsgraden (—) und dem Referenzbereich (...) für Faktor XIII

4.1.1.10. Leukozyten

Die Leukozyten befanden sich beim M.C. in der Aktivitätsgruppe ≤ 150 an der Obergrenze der Norm. Für die Gruppe >150 lag der Mittelwert mit 10,8Gpt/l oberhalb der Norm. Dabei befand sich kein Wert unterhalb, dagegen 36 Werte bis 27,5Gpt/l oberhalb der Norm. Ein signifikanter Unterschied mit $p=0,118$ für Morbus Crohn bestand nicht.

Im Fall der Colitis ulcerosa lag die Mehrheit der Patienten für die Aktivitätsgruppe ≤ 4 im mittleren bis oberen Referenzbereich. Bei einer Aktivität >4 befand sich der Durchschnitt annähernd an der Normobergrenze, 28 Patienten mit maximal 22,9 Gpt/l überschritten diese. Ein Wert lag mit 1,0 Gpt/l unterhalb der Norm. Ein signifikanter Unterschied konnte mit $p=0,022$ festgestellt werden (siehe Abb. 16).

Bei dem Vergleich der einzelnen Index-Werte mit der Leukozytenzahl ergab sich eine Korrelation für den Morbus Crohn mit $R=0,28$ ($p=0,014$) und der Colitis ulcerosa mit $R=0,31$ ($p=0,003$).

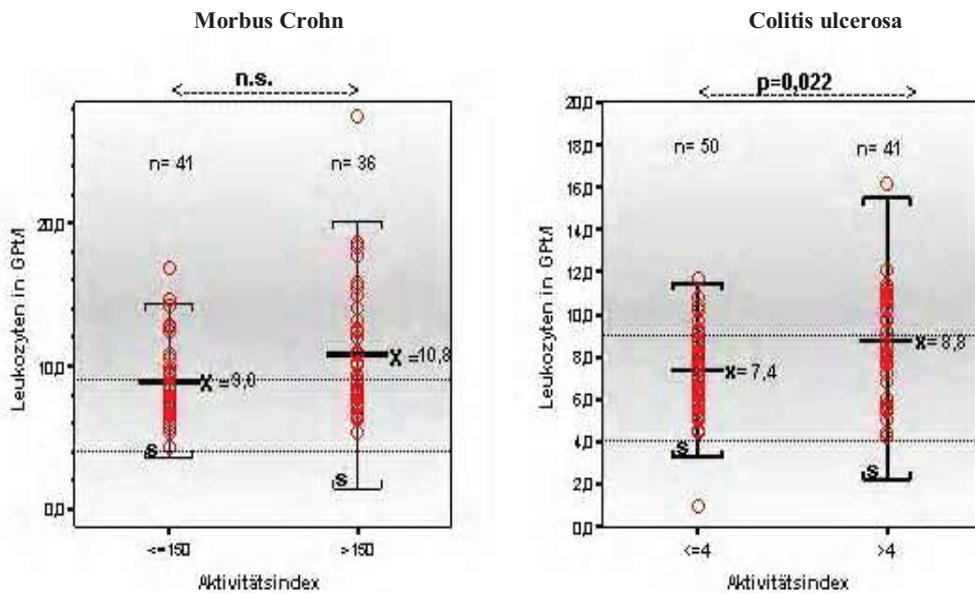


Abb. 16: Darstellung der Leukozyten-Werte für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (\bar{x}), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschiedes (p) und des Normalbereiches (.....)

4.1.1.11. Hämatokrit

Beim M.C. befand sich die Mehrzahl der Hämatokrit-Werte bei niedriger Aktivität im mittleren, bei höherer Aktivität im unteren Normbereich von 0,35 bis 0,55 (Referenzbereiche der Frauen und Männer wurden zusammengefasst). Ein Patient lag mit 0,56 oberhalb, dagegen 14 von 77 Untersuchten (18,2%) bis 0,21 unterhalb der Grenze. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden.

Bei der C.U. lag der größte Teil der Hämatokrit-Werte für die Aktivität ≤ 4 im mittleren bis unteren Referenzbereich, dagegen befand sich in der Gruppe > 4 der Mittelwert mit 0,33 knapp unterhalb der Norm. Insgesamt unterschritten 26 von 91 Patienten (28,6%) die Grenze mit einem Minimalwert von 0,23, woraus sich ein signifikanter Unterschied mit $p=0,0001$ ergab. Abb. 17 stellt dies dar.

Hinsichtlich der Colitis ulcerosa korrelierten die einzelnen Index-Werte mit den Hämatokrit-Werten mit $R=-0,48$ ($p=,000001$) negativ.

4.1.1.12. Hämoglobin

Im Falle des Morbus Crohn näherten sich die Hb-Werte dem unteren Niveau der Norm an. 24 der 77 M.C.-Patienten (31,2%) unterschritten mit minimal 4,2mmol/l diese Grenze. Dennoch bestand kein signifikanter Unterschied.

Bei der Colitis ulcerosa hingegen stellte sich der Mittelwert mit 6,86 mmol/l für die Aktivitätsgruppe >4 unterhalb der Norm dar. Insgesamt lagen 35 der 91 Werte (38,5%) mit einem Minimalwert von 4,5mmol/l nicht in der Norm. Auch hier wurden die Referenzbereiche beider Geschlechter zusammengefasst (7,4 bis 12mmol/l). Für die Colitis ulcerosa ergab sich mit $p=0,0001$ ein signifikanter Unterschied, was Abb. 18 verdeutlicht.

Im Anschluss erfolgte die Korrelationsprüfung der Index-Einzelwerte und dem Hämoglobin, wobei sich ein Rangkorrelationskoeffizient von $R=-0,49$ ($p=0,000001$) bei der C.U. ergab.

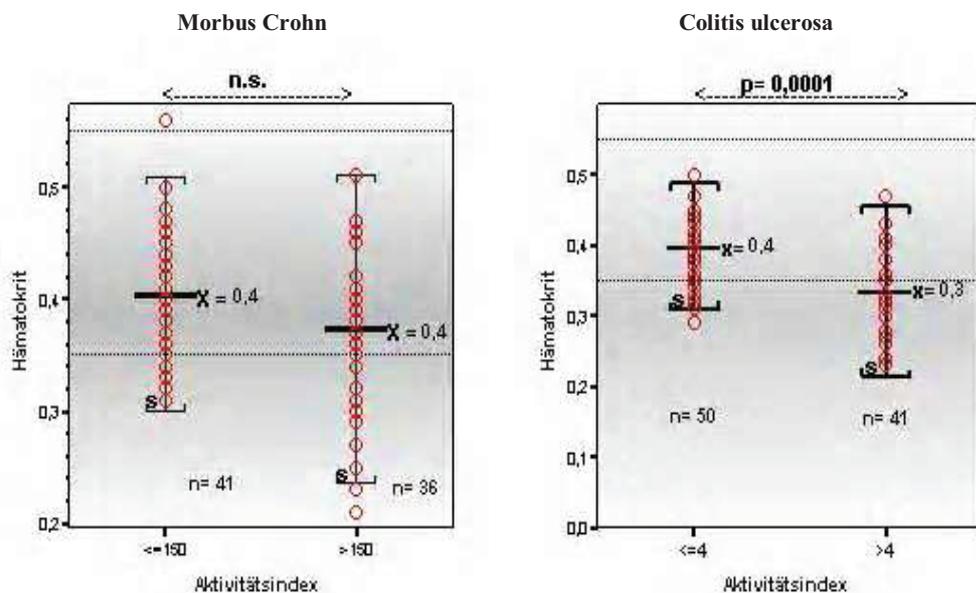


Abb. 17: Darstellung der Hämatokrit-Werte für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschiedes (p) und des Normalbereiches (....)

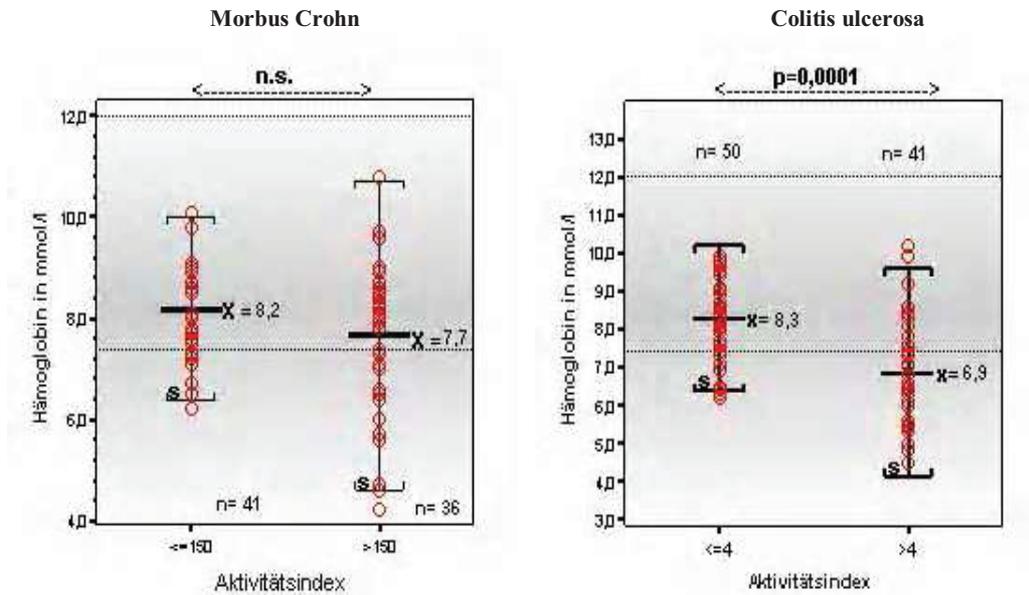


Abb. 18: Darstellung der Hämoglobin-Werte für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (\bar{x}), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschiedes (p) und des Normalbereiches (.....)

4.1.1.13. Darstellung des Interleukin 6

Bei 64 der M.C.- bzw. 76 der C.U.-Patienten konnte Interleukin 6 ermittelt werden. Es folgte eine Unterteilung in die Indexgruppen (Abb. 19). Insgesamt fiel eine Erhöhung des IL6 bei erhöhter Entzündungsaktivität beider Erkrankungen auf. Hier lagen für den M.C. der Mittelwert bei 5,9 pg/ml und der Maximalwert bei 35,96 pg/ml. Bei der C.U. fielen bei erhöhter Entzündungsaktivität ein Mittelwert von 5 pg/ml und ein Maximalwert von 14,61 pg/ml auf. Dabei ergab sich für die C.U. mit $p=0,008$ zwischen den Aktivitätsschweregraden ein statistisch signifikanter Unterschied.

Es folgte eine Korrelationsprüfung, die sich hinsichtlich der Index-Einzelwerte mit dem Interleukin 6 bei der Colitis ulcerosa mit einem Rangkorrelationskoeffizienten von $R=0,28$ bei $p=0,01$ als statistisch signifikant erwies.

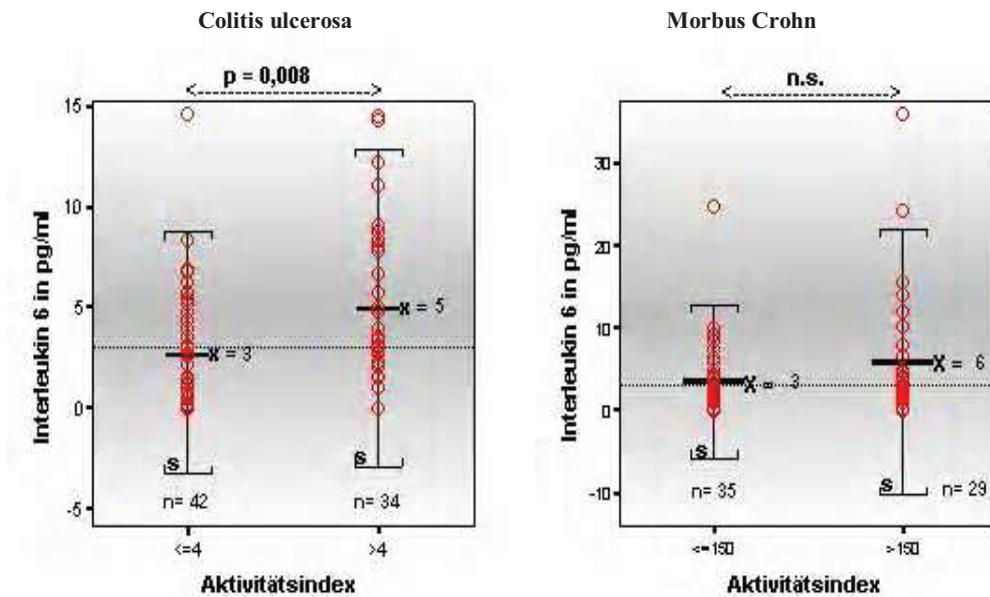


Abb. 19: Darstellung der Interleukin 6-Werte für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), des nicht signifikanten Unterschiedes (n.s.), des signifikanten Unterschiedes (p) und des Normalbereiches (.....)

4.1.2. Beziehung zwischen den hämostaseologischen Parametern und Interleukin 6

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Korrelation zwischen hämostaseologischen Parametern und den Interleukin 6 zusammengefasst. Dabei wurde der Rangkoeffizient R nach Spearman für die signifikanten Unterschiede berechnet, da die Untersuchungsdaten nicht der Normalverteilung folgten. So konnten statistisch auswertbare Zusammenhänge hergestellt werden.

4.1.2.1. Tabellarische und graphische Darstellung der Zusammenhänge zwischen den hämostaseologischen Parametern und Interleukin 6 bei Patienten mit Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität ≤ 150

Die Untersuchungen erbrachten mehrere signifikante Korrelationen unter anderem für Quick mit den Thrombozyten, Leukozyten, Fibrinogen und dem Faktor XIII, sowie dem Hb und dem Hk (siehe Anhang). Darüber hinaus zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen PTT und den Leukozyten, dem Fibrinogen sowie dem Interleukin 6. Wichtige Korrelationen sind der Tabelle 14 zu entnehmen. Hier sind für M.C. mit einer Erkrankungsaktivität von ≤ 150 die Patientenanzahl, die signifikanten Korrelationen und die Irrtumswahrscheinlichkeit ($p < 0,05$) für die hämostaseologischen Parameter und Interleukin 6 dargestellt.

Morbus Crohn				
Aktivitätsindex: ≤ 150	Parameter (Referenzbereich)	R	p	Patientenzahl (n)/ Mittelwert (x)
	Thrombozyten - Fibrinogen	0,48	0,001	n=41 x=383,15GPT/l x=3,98g/l
	150-450GPT/l 2,0-4,5g/l			
	Thrombozyten - Leukozyten	0,46	0,002	n=41 x=383,15GPT/l x=8,98GPT/l
	150-450GPT/l 4,0-9,0GPT/l			
	Fibrinogen - IL6	0,49	0,003	n=35 x=3,98g/l x=3,48pg/ml
	2,0-4,5g/l <10 pg/ml			

Tab. 14: Vergleich der Mittelwerte (x) der Parameter und Darstellung signifikant korrelierender Parameter für Morbus Crohn mit dem Aktivitätsindex ≤ 150 mit der Irrtumswahrscheinlichkeit p und dem Korrelationskoeffizienten R unter Angabe der Patientenanzahl (n)

Bei der Untersuchung der Daten für Patienten mit einer Entzündungsaktivität ≤ 150 bei M.C. ergaben sich signifikante Unterschiede für den Vergleich von Fibrinogen und Thrombozyten mit $p=0,001$ bzw. für Fibrinogen und Interleukin 6 mit $p=0,003$. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergaben für Fibrinogen und Thrombozyten $R=0,48$ bzw. für Fibrinogen und Interleukin 6 $R=0,49$. In den folgenden graphischen Darstellungen werden diese Zusammenhänge verdeutlicht.

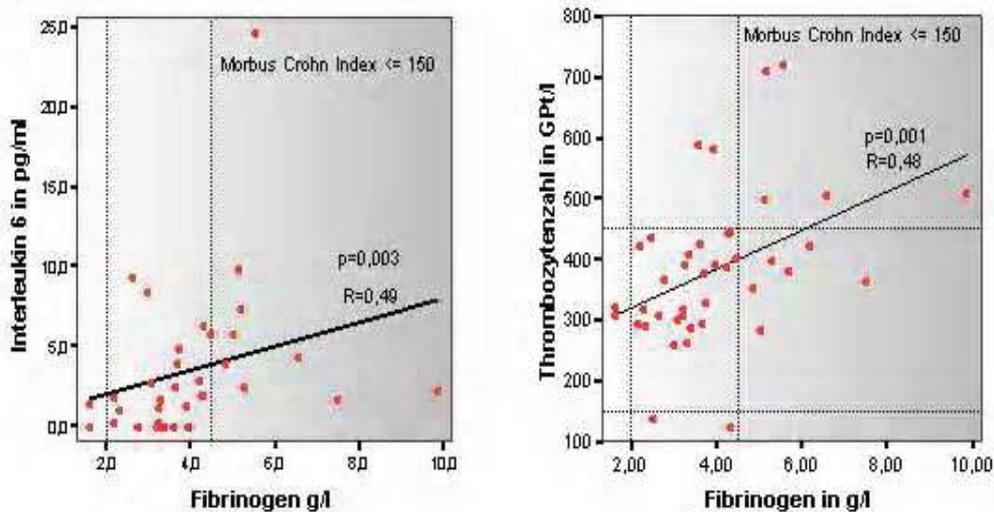


Abb. 20: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Thrombozyten bzw. Interleukin 6 und Fibrinogen anhand von Streudiagrammen bei Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität ≤ 150 unter Verwendung von Regressionslinien (—) unter Angabe der Signifikanzen (p), der Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (...) für Thrombozyten und Fibrinogen

Im Vergleich von Leukozyten und Thrombozyten konnte eine statistische Signifikanz von $p=0,002$ und eine signifikante Korrelation von $R=0,46$ nachgewiesen werden. Dieser Zusammenhang ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

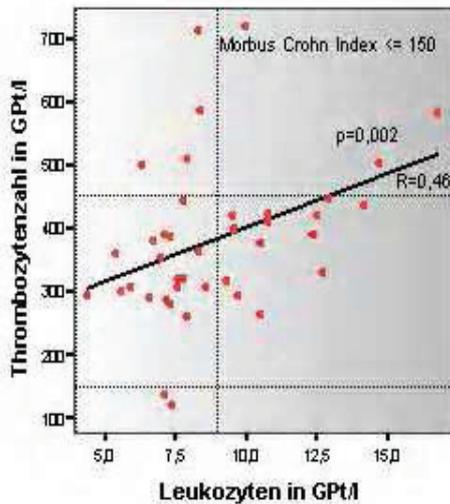


Abb. 21: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Thrombozyten und Leukozyten anhand eines Streudiagramms bei Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität ≤ 150 unter Verwendung einer Regressionslinie (—) und unter Angabe der Signifikanz (p), dem Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (....) für Thrombozyten und Leukozyten

4.1.2.2. Tabellarische und graphische Darstellung der Zusammenhänge zwischen den hämostaseologischen Parametern und Interleukin 6 bei Patienten mit Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität >150

Bei der Untersuchung der Daten von Patienten mit Morbus Crohn und einer Entzündungsaktivität >150 ergaben sich signifikante Zusammenhänge, die in ihrer Gesamtheit dem Anhang und in Auszügen der folgenden Tabelle zu entnehmen sind. Neben der Patientenanzahl (n) sind die Rangkorrelationen (R) bei der Irrtumswahrscheinlichkeit ($p < 0,05$) für die hämostaseologischen Parameter und Interleukin 6 dargestellt.

Morbus Crohn					
Aktivitäts-Index: >150	Parameter	Mittelwerte (x)	R	p	n
	Thrombozyten - Fibrinogen	473,7Gpt/l - 4,65g/l	0,48	0,003	36
	Thrombozyten - ProteinC	473,7Gpt/l - 109,5%	-0,34	0,04	36
	Thrombozyten - Leukozyten	473,7Gpt/l - 10,78Gpt/l	0,5	0,002	36
	Fibrinogen - IL6	4,65g/l - 5,87pg/ml	0,38	0,04	29
	Fibrinogen - Leukozyten	4,65g/l - 10,78Gpt/l	0,46	0,005	36
	FaktorXIII - IL6	91,1% - 5,87pg/ml	-0,65	0,0001	29

Tab. 15: Vergleich der Mittelwerte (x) der Parameter und Darstellung signifikant korrelierender Parameter (R) für Morbus Crohn mit dem Aktivitätsindex >150 unter Angabe der Patientenanzahl (n) und Signifikanz (p)

Bei dem Vergleich von Thrombozyten und Protein C bzw. Thrombozyten und Fibrinogen ergaben sich Signifikanzen von $p=0,04$ bzw. $p=0,003$. Die Berechnung der Rangkorrelation zeigte eine negative Korrelation mit $R=-0,34$ für Thrombozyten und Protein C, dagegen eine positive

Korrelation mit $R=0,48$ für Fibrinogen und Thrombozyten. Die folgenden Abbildungen verdeutlichen diese Zusammenhänge.

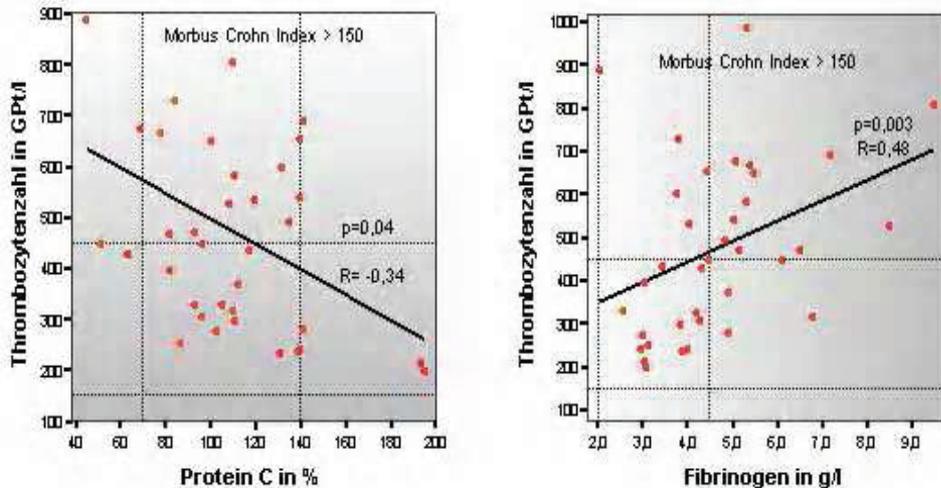


Abb. 22: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Thrombozyten und Protein C bzw. Fibrinogen anhand von Streudiagrammen bei Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität >150 unter Verwendung von Regressionslinie (—) und unter Angabe der Signifikanzen (p), der Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (....) für Thrombozyten und Protein C bzw. Fibrinogen

Der Vergleich von Leukozyten und Thrombozyten bzw. Fibrinogen ergab eine positive Korrelationen für Leukozyten und Thrombozyten mit $R=0,5$ ($p=0,002$) bzw. Leukozyten und Fibrinogen mit $R=0,46$ ($p=0,005$). Die Zusammenhänge sind in der Abbildung 23 dargestellt.

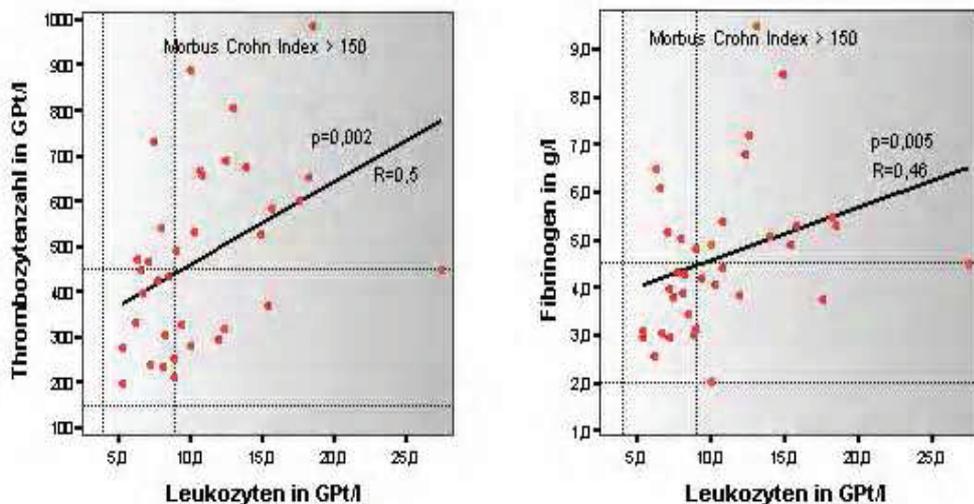


Abb. 23: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Thrombozyten bzw. Fibrinogen und Leukozyten anhand von Streudiagrammen bei Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität >150 unter Verwendung von Regressionslinien (—) und unter Angabe der Signifikanzen (p), der Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (....) für Thrombozyten bzw. Fibrinogen und Leukozyten

Die Untersuchung von Interleukin 6 mit Faktor XIII ergab eine negative Korrelation mit der Rangkorrelation $R=-0,65$ ($p=0,0001$). Für Interleukin 6 und Fibrinogen ließ sich dabei ein Korrelationskoeffizient $R=0,38$ ($p=0,04$) ermitteln (siehe Abb. 24).

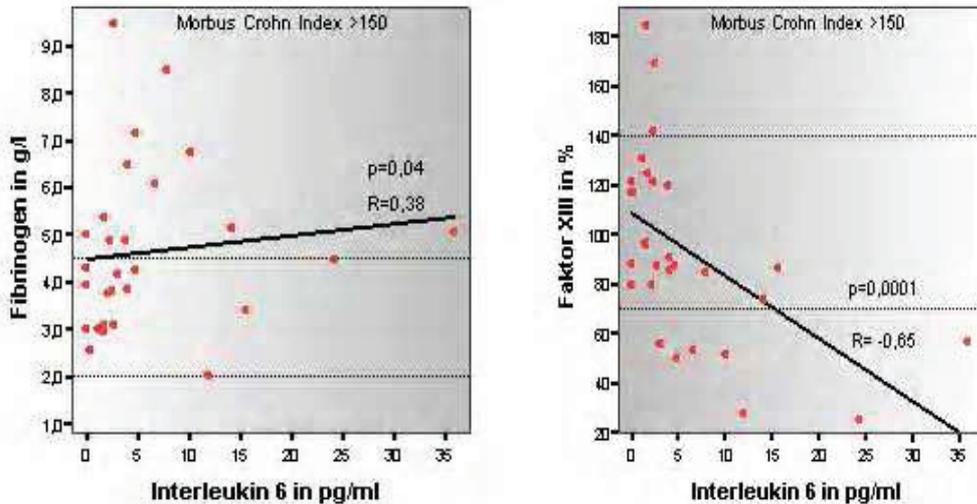


Abb. 24: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Fibrinogen bzw. Faktor XIII und Interleukin 6 anhand von Streudiagrammen bei Morbus Crohn mit der Entzündungsaktivität >150 unter Verwendung von Regressionslinien (—) und unter Angabe der Signifikanzen (p), der Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (....) für Fibrinogen und Faktor XIII

4.1.2.3. Tabellarische und graphische Darstellung der Zusammenhänge zwischen den hämostaseologischen Parametern und Interleukin 6 bei Patienten mit Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität ≤ 4

In diesem Abschnitt sind signifikante Korrelationen tabellarisch unter Einbeziehung der Patientenzahl (n), der Rangkorrelationskoeffizienten (R) und deren Signifikanzen ($p < 0,05$) zusammengefasst worden. Dabei handelt es sich um Daten von Patienten mit Colitis ulcerosa mit einer Entzündungsaktivität ≤ 4 . Während in diesem Kapitel gesondert einige Konstellationen aufgeführt werden, sind dem Anhang die gesamten signifikanten Korrelationen zu entnehmen.

Colitis Ulcerosa					
Aktivitätsindex: ≤ 4	Parameter	R	p	n	Mittelwerte (x)
	Thrombozyten-Fibrinogen	0,44	0,001	50	338,68GpT/l - 3,58g/l
	Thrombozyten-Leukozyten	0,37	0,009	50	338,68GpT/l - 7,38GpT/l
	Faktor XIII- Leukozyten	-0,33	0,02	50	99,6% - 7,38GpT/l

Tab. 16: Vergleich der Mittelwerte (\bar{x}) und Darstellung signifikant korrelierender Parameter (R) für Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex ≤ 4 unter Angabe der Patientenzahl (n) und der Signifikanz (p)

Bei der Colitis ulcerosa niedriger Aktivität korrelierten die Thrombozyten mit Fibrinogen ($p=0,001$, $R=0,44$) und darüber hinaus mit den Leukozyten ($p=0,009$, $R=0,37$). Der Faktor XIII zeigte gegenüber den Leukozyten einen negativen Zusammenhang ($p=0,02$, $R= -0,33$) (siehe Tab.: 42 im Anhang).

4.1.2.4. **Tabellarische und graphische Darstellung der Zusammenhänge zwischen den hämostaseologischen Parametern und Interleukin 6 bei Patienten mit Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität >4**

Die Auswertung der Daten von Patienten mit Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität >4 erbrachte einige Zusammenhänge, die in der folgenden Tabelle zusammengefasst wurden. Die Gesamtheit aller Tabellen und Abbildungen befinden sich zum Nachlesen im Anhang. Neben der Anzahl der Patienten beinhaltet diese ebenfalls die Korrelationskoeffizienten (R) und Irrtumswahrscheinlichkeiten ($p<0,05$).

Colitis Ulcerosa						
Aktivitätsindex: >4	Parameter	R	p	n	Mittelwerte (x)	
	Thrombozyten- Fibrinogen	0,588	0,00005	41	476,88GPt/l	4,55g/l
	Thrombozyten- Protein C	0,33	0,04	41	476,88GPt/l	112,12%
	Thrombozyten- Faktor XIII	-0,44	0,004	41	476,88GPt/l	77,73%
	Thrombozyten- IL6	0,41	0,02	34	476,88GPt/l	4,97pg/ml
	Thrombozyten- Leukozyten	0,43	0,005	41	476,88GPt/l	8,84GPt/l
	PTT - TAT	-0,38	0,02	41	30,89s	6,99µg/l
	PTT - Faktor XIII	0,31	0,05	41	30,89s	77,73%
	Fibrinogen - TAT	0,34	0,03	41	4,55g/l	6,99µg/l
	Fibrinogen - Leukozyten	0,36	0,02	41	4,55g/l	8,84GPt/l
	Faktor XIII - IL6	-0,42	0,01	34	77,73%	4,98pg/ml

Tab. 17: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung signifikant korrelierender Parameter (R) für Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex >4 unter Angabe der Patientenzahl (n) und der Signifikanz (p)

Es ließen sich Zusammenhänge im Sinne einer positiven Korrelation für den Vergleich der Thrombozyten und des Fibrinogen mit $R=0,59$ ($p=0,00005$) (Abb.: 25) bzw. Thrombozyten und Protein C mit $R=0,33$ ($p=0,04$) (Anhang Abb.: 43) bei Colitis ulcerosa erhöhter Entzündungsaktivität ermitteln. Der Vergleich der Thrombozyten mit Interleukin 6 erbrachte eine positive Korrelation mit $R=0,41$ ($p=0,02$) (Abb.: 26), dem gegenüber ergab sich für die Thrombozyten verglichen mit Faktor XIII ein negativer Zusammenhang von $R= -0,44$ ($p=0,04$) (siehe Abb.: 25).

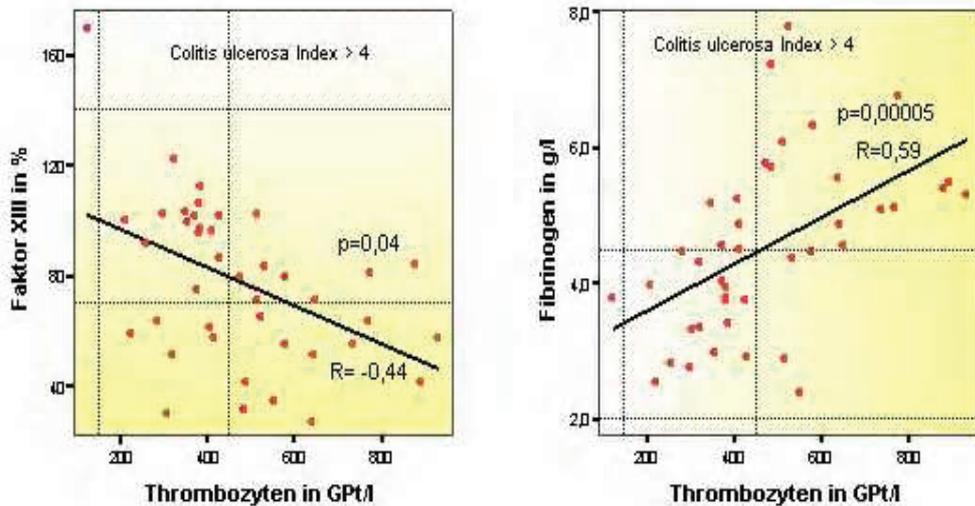


Abb. 25: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Thrombozyten und Faktor XIII bzw. Fibrinogen anhand eines Streudiagramms bei Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität >4 unter Verwendung einer Regressionslinie (—) und unter Angabe der Signifikanz (p), dem Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (....)

Es ließen sich Zusammenhänge bei der Untersuchung des TAT-Komplexes mit dem Fibrinogen bzw der partielle Thromboplastinzeit ermitteln. Dabei präsentierte sich für den Vergleich mit der PTT eine negative Korrelation mit $R=-0,38$ ($p=0,02$), für Fibrinogen eine positive mit $R=0,34$ ($p=0,03$) (Anhang Abb.: 44). Bei der Untersuchung des Interleukin 6 mit Faktor XIII ergab sich eine negative Korrelation mit einem Rangkorrelationseffizient $R=-0,42$ ($p=0,01$) (siehe Abb. 26).

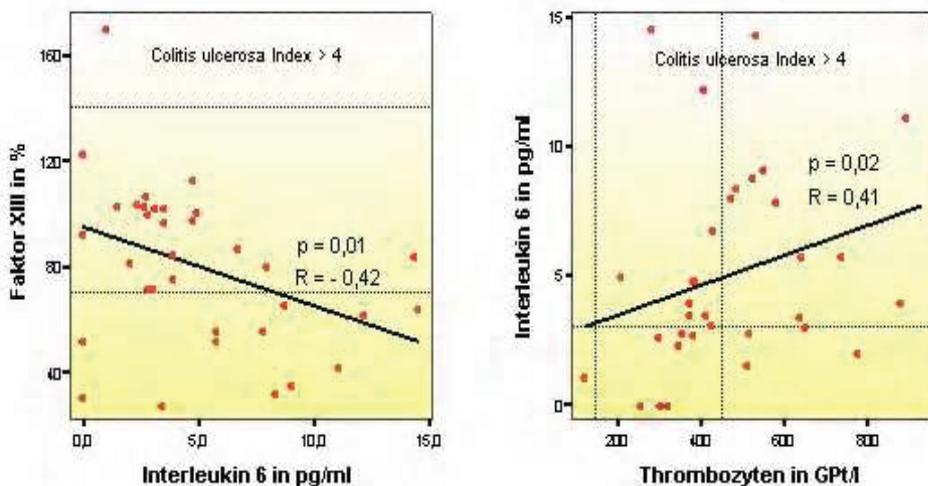


Abb. 26: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Interleukin 6 und Faktor XIII bzw. der Thrombozyten anhand von Streudiagrammen bei Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität >4 unter Verwendung einer Regressionslinie (—) und unter Angabe der Signifikanz (p), dem Korrelationskoeffizienten (R) und des Referenzbereiches (....) für Faktor XIII und Thrombozyten

4.1.3. Vergleich der Parameter nach der Lokalisation der Erkrankung

Im folgenden Kapitel wurden die Ergebnisse der Datenuntersuchung von hämostaseologischen Parametern in Abhängigkeit von der Ausdehnung der jeweiligen Erkrankung tabellarisch und graphisch zusammengefasst. Dabei konnte nach Art der Erkrankung, Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa, und nach der Entzündungsaktivität, ≤ 150 bzw. >150 und ≤ 4 bzw. >4 , unterteilt werden. Es ließen sich signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) der einzelnen Parameter in Abhängigkeit von der Lokalisation ermitteln. Diese Einordnung erfolgte gemäß Kapitel 3 beim Morbus Crohn nach Ileitis, Colitis und Ileocolitis bzw. bei der Colitis ulcerosa nach Proktitis, Proktosigmoiditis, Linkscolitis und Totalcolitis. Darüber hinaus beinhaltet die jeweilige Tabelle die Anzahl (n) der Patienten.

Für Interleukin 6 konnte keine Abhängigkeit von der Lokalisation der Erkrankung nachgewiesen werden.

Für Morbus Crohn mit einer Entzündungsaktivität ≤ 150 ergab sich eine erhöhte Thrombozytenzahl bei einer Ileitis gegenüber der Colitis mit einem signifikanten Unterschied von $p = 0,03$. Die Mittelwerte befanden sich überwiegend im Referenzbereich (siehe Anhang Tab. 34).

Bei den Patienten mit Morbus Crohn und einer Entzündungsaktivität von >150 ergaben sich für Ileocolitis im Vergleich zur Ileitis signifikante Unterschiede mit einer Erhöhung der Thrombozyten- und des Fibrinogenwerte und eine Erniedrigung des Faktor XIII. Beim M.C. zeigte das Protein S bei einer Colitis signifikant niedrigere Werte als bei der Ileocolitis. In der Tabelle 18 wurden die Ergebnisse zusammengefasst dargestellt.

<i>Morbus Crohn</i>				
Aktivitätsindex: >150	Parameter	Lokalisation		p
		Anzahl (n)/	Mittelwert (x)	
		Ileitis	Ileocolitis	
	Thrombozyten (150-450GPT/l)	n=5 x=300,4	n=22 x=514,8	0,02
	Fibrinogen (2,0-4,5g/l)	n=5 x=3,434	n=22 x=5,213	0,02
	Faktor XIII (70-140%)	n=5 x=115,6	n=22 x=84,5	0,04
		Colitis	Ileocolitis	
	Protein S (60-140%)	n=9 x=94	n=22 x=120	0,01

Tab. 18: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung der signifikanten Unterschiede ($p =$ Irrtumswahrscheinlichkeit) bei verschiedenen Lokalisationen des Morbus Crohn mit dem Aktivitätsindex >150 unter Angabe der Patientenanzahl (n)

Bei der Betrachtung der Mittelwerte zeigte sich eine deutlich niedrigere Aktivität des Protein S im Falle einer Colitis gegenüber einer Ileocolitis, wobei diese im mittleren Normbereich lagen. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,01$) feststellen.

In den folgenden Abbildungen sind die signifikanten Unterschiede für Thrombozyten mit $p=0,02$, für Fibrinogen mit $p=0,02$ und für Faktor XIII mit $p=0,04$ beim Vergleich der Lokalisationen, Ileitis und Ileocolitis, graphisch dargestellt. Dabei fällt bei der Ileocolitis ein Überschreiten der Normgrenze für die Mittelwerte der Thrombozyten und des Fibrinogen im Vergleich zur Ileitis auf. Der Mittelwert des Faktor XIII tendiert beim gleichzeitigen Befall von Ileum und Colon zum unteren Bereich der Norm verglichen mit einer alleinigen Entzündung des Ileums.

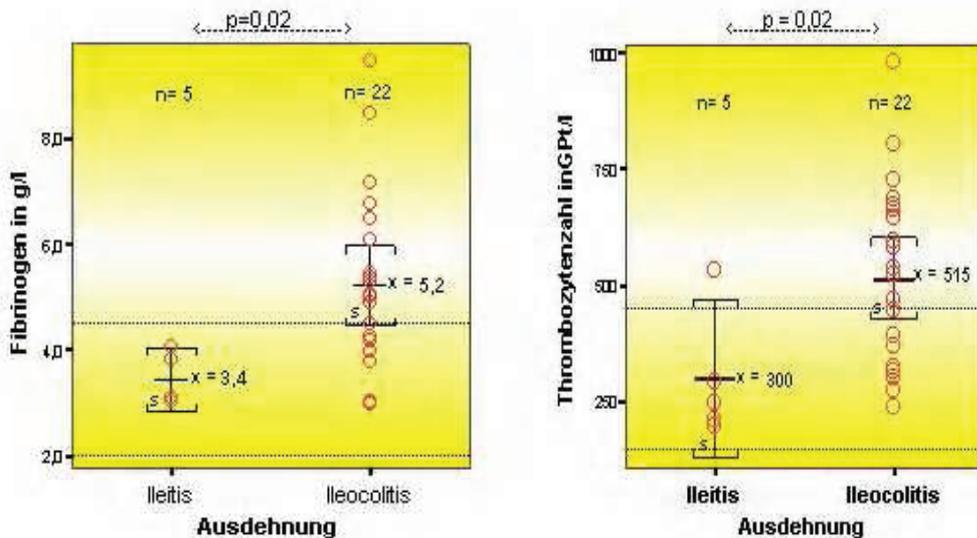


Abb. 27: Darstellung der signifikanten Unterschiede der Thrombozytenzahl bzw. des Fibrinogen bei unterschiedlicher Lokalisation des Morbus Crohn bei der Entzündungsaktivität >150 unter Angabe von Mittelwerten (x), Anzahl der Patienten (n), Standardabweichung (s), der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und der Referenzbereiche (...)

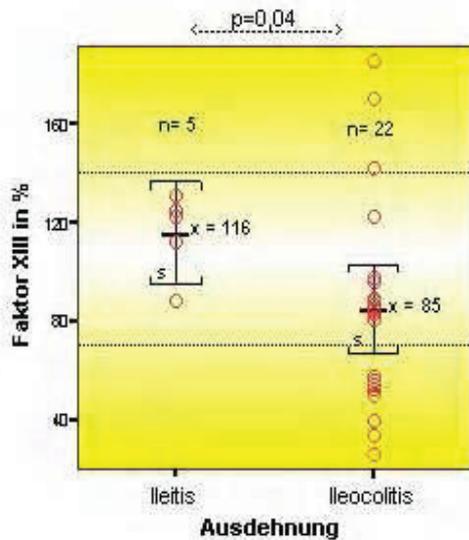


Abb. 28: Darstellung des signifikanten Unterschiedes des Faktor XIII bei unterschiedlicher Lokalisation des Morbus Crohn bei der Entzündungsaktivität >150 unter Angabe von Mittelwerten (x), Anzahl der Patienten (n), Standardabweichung (s), der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und des Referenzbereiches für Faktor XIII (....)

Bei der Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität ≤ 4 zeigten sich deutliche Unterschiede speziell für den TAT-Komplex und Protein S in verschiedenen Konstellationen der Lokalisation. In der Tabelle 19 werden Mittelwerte, Referenzbereiche, Patientenzahl (n) und Irrtumswahrscheinlichkeit (p) zusammengestellt.

Signifikant niedrige Mittelwerte der Protein S-Aktivität ergaben sich im Falle der Totalcolitis gegenüber der Proktosigmoiditis ($p=0,006$) bzw. Proktitis ($p=0,02$). Dennoch befanden sich die Werte durchschnittlich im Referenzbereich (siehe nachfolgende Tabelle 19).

Zur Verdeutlichung der Unterschiede bei den verschiedenen Lokalisationen wurde der TAT-Komplex detailliert in den folgenden Abbildungen dargestellt. Dabei ergaben sich signifikant erhöhte Mittelwerte beim Totalbefall des Colon gegenüber der Proktosigmoiditis ($p=0,02$), der Linkscolitis ($p=0,006$) und der Proktitis ($p=0,01$). Im Falle der Totalcolitis lagen die Werte weit oberhalb der Normgrenze (siehe nachfolgende Abbildungen 29 und 30).

Colitis Ulcerosa				
Aktivitätsindex: <=4	Parameter (Referenzbereich)	Lokalisation		p
		Anzahl (n)/ Mittelwerte (x)		
		Proktosigmoiditis-Totalcolitis		
	TAT (1,0-4,1µg/l)	n=6 x=2,97	n=14 x=6,49	0,02
	Protein S (60-140%)	n=6 x=128,2	n=14 x=100,1	0,006
		Linkscolitis- Totalcolitis		
	TAT (1,0-4,1µg/l)	n=21 x=3,22	n=14 x=6,5	0,006
	IL6 (pg/l)	n=17 x=1,59	n=14 x=3,37	0,02
		Proktitis- Totalcolitis		
	TAT (1,0-4,1µg/l)	n=9 x=2,9	n=14 x=6,49	0,01
	Protein S (60-140%)	n=9 x=120,8	n=14 x=100,1	0,02

Tab. 19: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung der signifikanten Unterschiede (p) bei verschiedenen Lokalisationen bei Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex <=4 unter Abgabe der Patientenzahl (n)

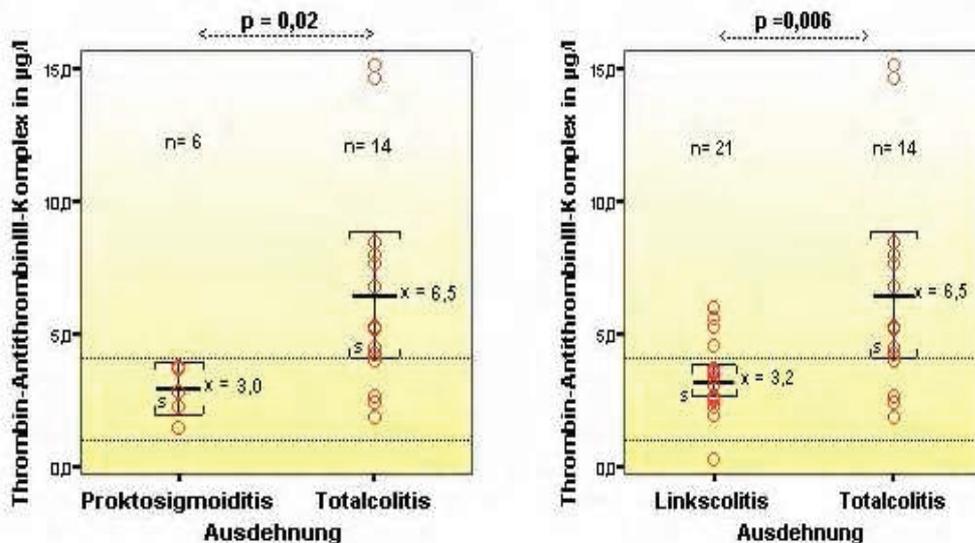


Abb. 29: Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede der Thrombin-Antithrombin-Komplex-Werte bei unterschiedlicher Lokalisation der Colitis ulcerosa bei der Entzündungsaktivität <=4 unter Angabe der Mittelwerte (x), Patientenzahl (n), Standardabweichung (s), Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und dem Referenzbereich (...) für TAT

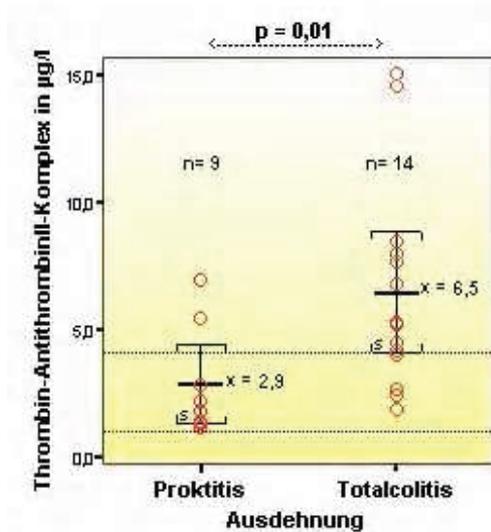


Abb. 30: Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede der Thrombin-Antithrombin-Komplex-Werte bei unterschiedlicher Lokalisation der Colitis ulcerosa bei der Entzündungsaktivität ≤ 4 unter Angabe der Mittelwerte (x), Patientenzahl (n), Standardabweichung (s), Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und dem Referenzbereich (...) für TAT

Für die Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität >4 ergaben sich eine Reihe signifikanter Unterschiede (Anhang Tab.: 35). In der folgenden Tab. 20 wurden die signifikanten Unterschiede von Thrombozyten und Faktor XIII mit $p=0,03$ mit der Erkrankungsausdehnung, Linkscolitis und Totalcolitis, zusammengefasst. Darüber hinaus stehen Angaben zur Patientenzahl (n) und der Mittelwerte zur Verfügung.

Colitis Ulcerosa				
Aktivitätsindex: >4	Parameter (Referenzbereich)	Lokalisation Anzahl (n)/ Mittelwerte (x)		p
		Linkscolitis	Totalcolitis	
	Thrombozyten (150-450Gp/l)	n=16 x=417,94	n=16 x=585	0,03
Faktor XIII (70-140%)	n=16 x=83,4	n=16 x=63,5	0,03	

Tab. 20: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung der signifikanten Unterschiede (p) bei verschiedenen Lokalisationen bei Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex >4 unter Angabe Patientenzahl (n)

Die Abb. 31 soll die Signifikanzen mit $p=0,03$ für Thrombozyten und Faktor XIII der Lokalisation Linkscolitis und Totalcolitis graphisch veranschaulichen. Im Falle der Totalcolitis lagen die Mittelwerte der Thrombozyten deutlich oberhalb und die des Faktor XIII dagegen diskret unterhalb der Normgrenze.

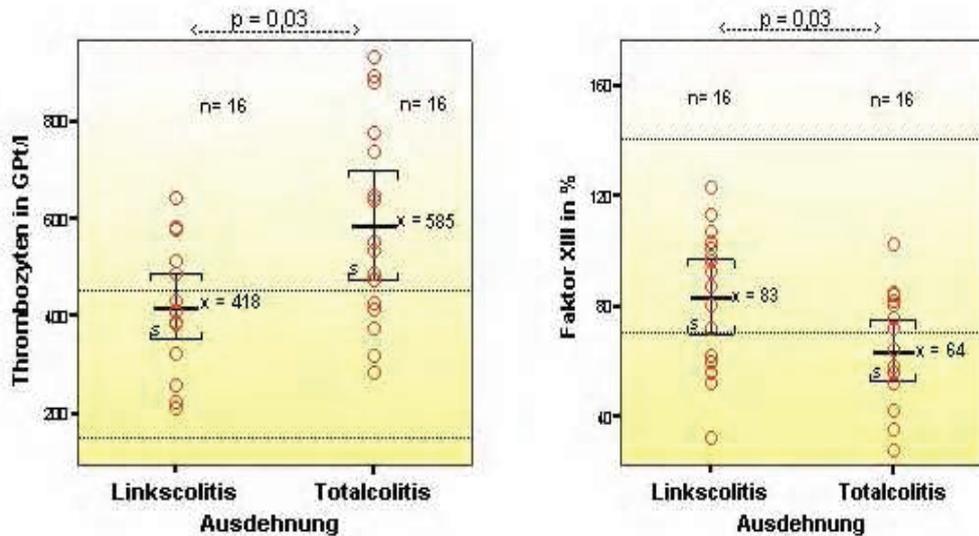


Abb. 31: Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede der Thrombozyten bzw. des Faktor XIII bei unterschiedlicher Lokalisation der Colitis ulcerosa bei der Entzündungsaktivität >4 unter Angabe der Mittelwerte (x), Patientenzahl (n), Standardabweichung (s), Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und der Referenzbereiche (....) für die Thrombozyten bzw. des Faktor XIII

4.1.4. Vergleich der Parameter nach der Medikation

In diesem Abschnitt wurden die Daten der hämostaseologischen Parameter und dem Interleukin 6 mit der jeweiligen Medikationsgruppe verglichen. Die Einteilung der 6 Medikationsgruppen erfolgte gemäß Kapitel 3.1.5.

Dabei erfolgte das jeweilige Behandlungsregime in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung.

Auf Grund der niedrigen Fallzahl in den Einzelgruppen wurde auf eine Unterteilung der Patienten nach Aktivitätsindex verzichtet.

Bei der Untersuchung der Daten ergaben sich einige Unterschiede (Anhang Tab.: 36, 37). Einige ausgewählte Parameter wurden detailliert betrachtet und in den folgenden Tabellen mit signifikanten Unterschieden (p), Patientenzahl (n) und den Mittelwerten der Parameter zusammengefasst.

Morbus Crohn					
Parameter	Medikation unter Angabe der Anzahl (n) und Mittelwerte (x)			p	
	Sulfasalazin--- Prednisolon				
Fibrinogen	n=20	x=3,7g/l	n=12	x=5,04g/l	0,02
Leukozyten	n=20	x=8,7GPt/l	n=12	x=11,1GPt/l	0,03
	Sulfasalazin--- Sulfasalazin+Prednisolon				
Leukozyten	n=20	x=8,7GPt/l	n=28	x=10,55GPt/l	0,004
	Sulfasalazin--- Keine Medikation				
Thrombozyten	n=20	x=389,95GPt/l	n=9	x=291,22GPt/l	0,05
	Prednisolon--- Keine Medikation				
Thrombozyten	n=12	x=542,1GPt/l	n=9	x=291,22GPt/l	0,007
Fibrinogen	n=12	x=5,05g/l	n=9	x=3,77g/l	0,05
Leukozyten	n=12	x=11,1GPt/l	n=9	x=7,53GPt/l	0,01
	Sulfasalazin+Prednisolon--- Keine Medikation				
Thrombozyten	n=28	x=449,86GPt/l	n=9	x=291,22GPt/l	0,003
Leukozyten	n=28	x=10,55GPt/l	n=9	x=7,53GPt/l	0,005
	Sulfasalazin+Prednisolon+Imurek--- Keine Medikation				
Leukozyten	n=6	x=11,68GPt/l	n=9	x=7,53GPt/l	0,008

Tab. 21: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung signifikanter Unterschiede der Parameter (p) bei den Patienten (n) der einzelnen Medikationsgruppen bei Morbus Crohn

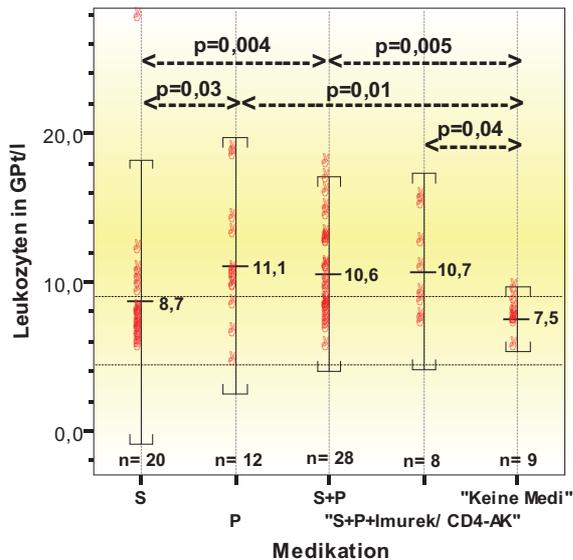


Abb. 32: Darstellung der signifikanten Unterschiede bei der Leukozytenzahl in den einzelnen Medikationsgruppen des Morbus Crohn unter Angabe der Patientenanzahl (n), der Mittelwerte, der Signifikanzen (p), des Referenzbereiches (...), dabei entsprechen S: Sulfasalazin/ Mesalazin, P: Prednisolon, S+P: Sulfasalazin/ Mesalazin+Prednisolon, S+P+Imurek/CD4-Ak: Sulfasalazin/ Mesalazin+Prednisolon+Imurek/ CD4-AK und Keine Medi: keine Medikation

Bei der Betrachtung der Leukozyten der M.C.-Patienten fiel auf, dass die Mittelwerte der übrigen Gruppen im Vergleich zu der Patientengruppe, die keine Medikamente erhielt, deutlich oberhalb der Norm lagen.

Die Leukozyten lagen im Mittel bei der alleinigen Sulfasalazin-/Mesalazin-Medikation im oberen Normdrittel. Dem gegenüber ließen sich statistisch signifikant höhere Leukozytenwerte bei einer Behandlung mit Prednisolon ($p=0,03$) und der Kombination aus 5-ASA mit Prednisolon ($p=0,004$) nachweisen. Die Abb.: 32 soll dies verdeutlichen.

Auffällig war eine statistisch signifikante Erhöhung der Thrombozytenzahl bei den Medikationsgruppen 5-ASA ($p=0,046$), Prednisolon ($0,007$) und der Kombination aus beiden ($p=0,003$) gegenüber der ohne Medikation (Abb.: 33). Die Mittelwerte der Gruppe 5 lagen innerhalb des Referenzbereiches, während sich die Werte der Gruppen mit medikamentöser Behandlung an der Grenze bzw. knapp oberhalb der Norm befanden.

In der Prednisolon-Gruppe verglichen mit der 5-ASA-Gruppe und der Gruppe ohne Medikation war das Fibrinogen signifikant erhöht. Dabei lagen die Mittelwerte der Gruppe 1 und 5 innerhalb der Norm (Abb.: 33).

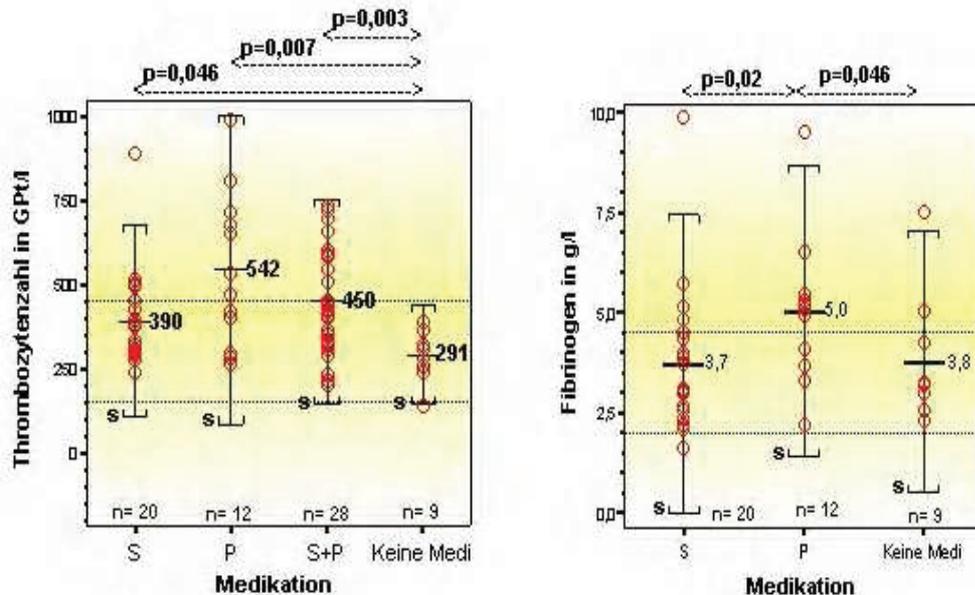


Abb. 33: Darstellung der signifikanten Unterschiede bei den Thrombozyten und dem Fibrinogen in den einzelnen Medikationsgruppen des Morbus Crohn unter Angabe der Patientenzahl (n), der Mittelwerten, der Signifikanz (p), der Standardabweichung (s), des Referenzbereiches (...), dabei entsprechen S: Sulfasalazin/ Mesalazin, P: Prednisolon, S+P: Sulfasalazin/ Mesalazin+Prednisolon, und Keine Medi: keine Medikation.

In der nachfolgenden Tabelle wurden wichtige Signifikanzen für Colitis ulcerosa zusammengefasst (vollständige Werte siehe Anhang Tab. 36).

Colitis Ulcerosa					
Parameter	Medikation/ Patientenanzahl (n)/ Mittelwerte (x)				P
	Sulfasalazin --- Sulfasalazin+Prednisolon				
Thrombozyten	n=45	x=351,82GPT/l	n=36	x=430,17GPT/l	0,03
PTT	n=45	x=32,46s	n=36	x=29,96s	0,004
Fibrinogen	n=45	x=3,61g/l	n=36	x=4,34g/l	0,03
Faktor XIII	n=45	x=99,13%	n=36	x=79,69%	0,003
IL6	n=35	x=2,4pg/ml	n=31	x=5,5pg/ml	0,0007
Hb	n=45	x=8,04mmol/l	n=36	x=7,29mmol/l	0,009
Hk	n=45	x=0,38	n=36	x=0,36	0,03
Leukozyten	n=45	x=7,47GPT/l	n=36	x=8,89GPT/l	0,05

Tab. 22: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung signifikanter Unterschiede der Parameter (p) bei den Patienten (n) der einzelnen Medikationsgruppen bei Colitis ulcerosa

Bei der Untersuchung der Parameter von Colitis ulcerosa-Patienten konnten für die Medikationsgruppe 5-ASA plus Prednisolon eine statistisch signifikante Erhöhungen für die Thrombozyten, Leukozyten, Fibrinogen und IL6, daneben eine signifikante Erniedrigung für FXIII gegenüber der 5-ASA-Gruppe nachgewiesen werden. Dabei lagen die Mittelwerte mit Ausnahme vom IL6 im Normbereich (siehe Abb.: 34 und Abb.: 45 im Anhang).

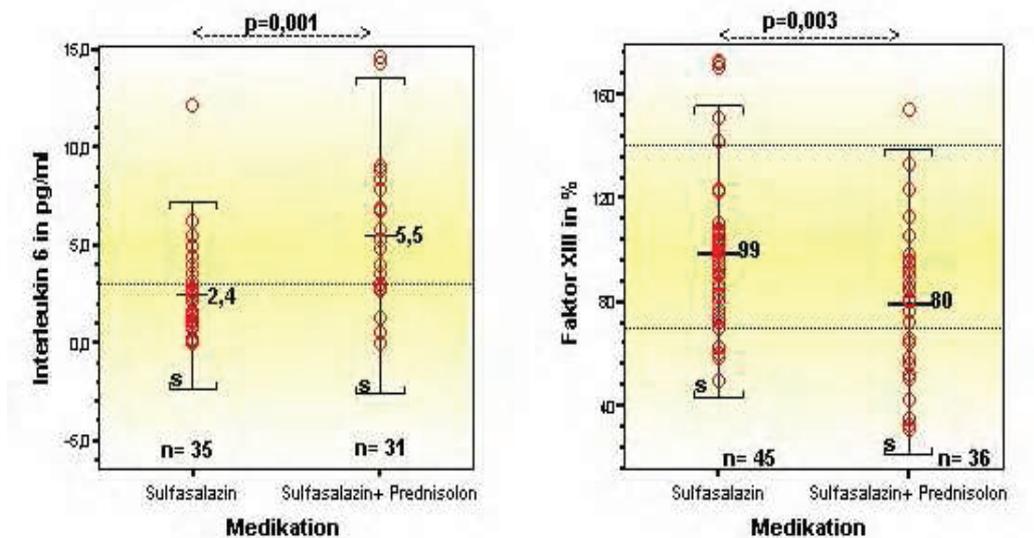


Abb. 34: Darstellung der signifikanten Unterschiede des Interleukin 6 und des Faktor XIII in den einzelnen Medikationsgruppen des Colitis ulcerosa unter Angabe der Patientenanzahl (n), der Mittelwerten, der Signifikanzen (p), der Standardabweichung (s), des Referenzbereiches (...), dabei entsprechen S: Sulfasalazin/ Mesalazin, P: Prednisolon, S+P: Sulfasalazin/ Mesalazin+Prednisolon, und Keine Medi: keine Medikation.

4.1.5. Vergleich der hämostaseologischen Parameter unter Berücksichtigung des Geschlechtes bzw. des Alters und der Krankheitsaktivität

In diesem Abschnitt wurden die Patienten mit CED unter Berücksichtigung des Alters bzw. des Geschlechtes und den hämostaseologischen Parametern verglichen. Dabei wurde nach Erkrankung Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa und deren Entzündungsaktivität, ≤ 150 und >150 bzw. ≤ 4 und >4 , unterteilt.

Es ergaben sich für den M.C. beider Indexgruppen und bei der C.U. der Gruppe mit niedriger Aktivität signifikante Unterschiede beim Vergleich der Geschlechter im Bezug auf Hämatokrit (Hk) und Hämoglobin (Hb) (Anhang Tab.: 37, 38, 39). Dabei lagen die Werte im Mittel für Hb und Hk bei weiblichen Patienten signifikant niedriger als bei männlichen Patienten.

Daneben zeigten sich signifikant niedrigere Protein S-Werte sowohl für M.C.- ($p=0,04$) als auch für C.U.-Patientinnen ($p=0,02$) mit niedriger Entzündungsaktivität. Dabei lagen die Mittelwerte der Frauen für M.C. mit 102,4% bzw. C.U. mit 103,9% und der Männer mit 118,1% bzw. 118,6% im Referenzbereich.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Untersuchungen für Colitis ulcerosa-Patienten mit erhöhter Entzündungsaktivität dargestellt.

Dabei zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Protein C bei weiblichen Patienten mit dem Mittelwert von 118,9% gegenüber den männlichen mit 99,1% ($p=0,03$).

Colitis Ulcerosa					
Aktivitätsindex: >4	Parameter	Geschlecht/ Anzahl (n)/ Mittelwerte (x)		P	
		weiblich	männlich		
	Protein C	n=27 x=118,89%	n=14 x=99,1%		0,03
Leukozyten	n=27 x=8,11GpT/l	n=14 x=10,25GpT/l	0,03		

Tab. 23: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung der signifikanten Unterschiede (p) der Parameter nach Geschlechterverteilung mit der Aktivität >4 bei Colitis ulcerosa unter Angabe der Patientenzahl (n)

Signifikante Unterschiede ($p=0,03$) zeigten sich bei der Untersuchung der Leukozyten. Dabei lagen im Mittel die Werte bei den Frauen bei 8,11GpT/l, bei den Männern hingegen knapp oberhalb der Norm bei 10,25GpT/l. Die folgende Abbildung veranschaulicht dieses.

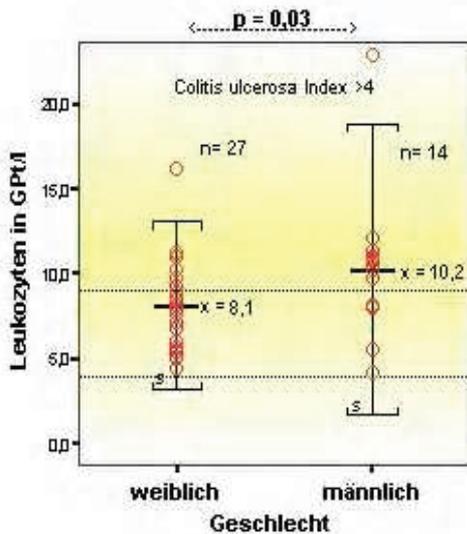


Abb. 35: Graphische Darstellung der signifikanten Unterschiede der Leukozyten bei Unterteilung des Geschlechtes bei Colitis ulcerosa bei der Entzündungsaktivität >4 unter Angabe der Mittelwerte (x), Patientenzahl (n), Standardabweichung (s), Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und des Referenzbereiches (....) für Die Leukozyten

Bei der Untersuchung der Parameter in Abhängigkeit vom Alter korrelierten beim M.C. die Thrombozyten ($R=-0,48$; $p=0,002$) und Leukozyten ($R=-0,43$; $p=0,006$) negativ bei niedriger bzw. bei der C.U. der TAT-Komplex ($R=0,45$; $p=0,003$) positiv bei hoher Entzündungsaktivität. Die folgende Abbildung verdeutlicht dieses.

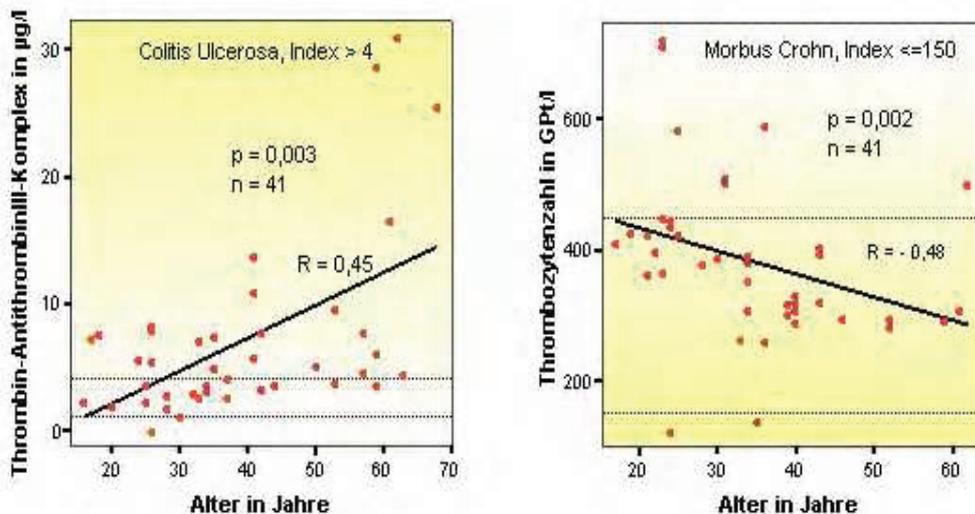


Abb. 36: Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Alter und TAT-Komplex bei C.U.; Index >4 bzw. Thrombozyten beim M.C.; Index <=150 anhand von Streudiagrammen unter Verwendung von Regressionslinien (—) und unter Angabe der Signifikanzen (p), der Korrelationskoeffizienten (R), Patientenzahl (n) und der Referenzbereiche (....) für TAT bzw. Thrombozyten

4.1.6. Vergleich von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unter Berücksichtigung der Aktivitätsbeurteilung

Es wurden die Erkrankungen, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, unter Berücksichtigung der Entzündungsaktivität miteinander verglichen. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Morbus Crohn mit dem Index ≤ 140 und Colitis ulcerosa mit ≤ 4 im Hinblick auf Thrombozyten, Protein C und Leukozyten. Dabei ließen sich jeweils statistisch signifikant höhere Mittelwerte für die Parameter Thrombozyten, Leukozyten und Protein C beim M.C. gegenüber der C.U. nachweisen. Dennoch befanden sich die Mittelwerte in den Normgrenzen (siehe Tab.: 24).

Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn				
Aktivitätsindex:	Parameter	Erkrankung/ Anzahl (n)/ Mittelwerte (x)		p
Colitis Ulcerosa: ≤ 4		Colitis Ulcerosa		
Morbus Crohn: ≤ 150		Morbus Crohn		
	Thrombozyten	n=50 x=338,68GpT/l	n=41 x=383,15GpT/l	0,03
	Quick	n=50 x=97,86%	n=41 x=105,63%	0,01
	Protein C	n=48 x=103,6%	n=41 x=117,32%	0,01
	Leukozyten	n=50 x=7,38GpT/l	n=41 x=8,98GpT/l	0,005

Tab. 24: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung der signifikanten Unterschiede der Parameter (p) der Erkrankung Colitis ulcerosa (C.U.) und Morbus Crohn (M.C.) unter Berücksichtigung der Entzündungsaktivität ≤ 4 bzw. ≤ 150 unter Angabe der Patientenanzahl (n)

In der Tabelle 25 werden die signifikanten Unterschiede bei erhöhter Entzündungsaktivität dargestellt. Es ließen sich für die Thrombozyten ($p=0,02$), das Protein S ($p=0,02$) höhere, dagegen für Hämatokrit ($p=0,002$) und Hämoglobin ($p=0,006$) niedrigere Mittelwerte für die C.U. im Vergleich zum M.C. ermitteln.

Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn				
Aktivitätsindex:	Parameter	Erkrankung/ Anzahl (n)/ Mittelwerte (x)		p
Colitis Ulcerosa: > 4		Colitis Ulcerosa		
Morbus Crohn: > 150		Morbus Crohn		
	Thrombozyten	n=47 x=476,88GpT/l	n=30 x=473,69GpT/l	0,02
	Protein S	n=47 x=114%	n=30 x=111,28%	0,02
	Hb	n=47 x=6,86mmol/l	n=30 x=7,65mmol/l	0,006
	Hk	n=47 x=0,33	n=30 x=0,37	0,002

Tab. 25: Vergleich der Mittelwerte (x) und Darstellung der signifikanten Unterschiede der Parameter (p) der Erkrankung Colitis ulcerosa (C.U.) und Morbus Crohn (M.C.) unter Berücksichtigung der Entzündungsaktivität > 4 bzw. > 150 unter Angabe der Patientenanzahl (n)

4.2. CED-Patienten mit thromboembolischen Komplikationen in der Krankengeschichte

Neben der statistischen Auswertung der 168 Patientendaten erfolgte zusätzlich eine Untersuchung von 9 Patienten, bei denen es im Krankheitsverlauf z.T. im Rahmen von akuten Schüben ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu thromboembolischen Ereignissen kam. Diese 9 Patienten befanden sich ebenfalls in stationärer und ambulanter Behandlung der Abteilung

Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin der Universitätsklinik Rostock. Bei diesen 9 Patienten wurde eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt. Diese beinhaltete die Untersuchung von Protein C und S, Homocystein, Antithrombin, die APC-Resistenz, die MTHFR- und die Prothrombin-Mutation und Antiphospholipid-Antikörper.

Patient	Erstdiagnose	CED	Thrombosen (n)	Art d. Thrombosen	Gerinnungsdiagnostik
1.	80ziger Jahre	Morbus Crohn	1	Beinvenenthrombose	erhöhtes Homocystein, erhöhtes Lupus-Antikoagulanz, erhöhte Faktor VIII-Aktivität, erniedrigte Antithrombin III-Aktivität
2.	1989	Morbus Crohn	1	Pfortaderthrombose, Thrombose im Bereich des Konfluenz der V. lienalis & V. mesenterica	keine Mutation (Wildtyp)
3.	1999	Colitis ulcerosa Pancolitis	2	1. Beinvenenthrombose im akuten Schub 2. Rezidiv mit persistierender Stenose	C677T MTHFR 677TT-Mutation: heterozygot
4.	2004	Proktitis des Morbus Crohn DD: Colitis ulcerosa	2	1. Beinvenenthrombose & Lungenembolie 2. Beinvenenthrombose	Protein S-Mangel, erhöhtes Homocystein
5.	1994	Colitis ulcerosa Totalcolitis	2	1. Beinvenenthrombose & Lungenembolie im akuten Schub 2. Beinvenenthrombose	C677T MTHFR 677TT-Mutation: homozygot G20210A Prothrombin-Mutation: heterozygot
6.	2003	Morbus Crohn	2	1. Beinvenenthrombose 2. Beinvenenthrombose im akuten Schub	heterozygote APC-Resistenz mäßige Protein S-Erniedrigung
7.	2001	Colitis ulcerosa Pancolitis	rezidivierend, anamnestisch 4	Rezidivierende Beinvenenthrombose	diskrete Protein C-Erniedrigung MTHFR-Variante, APC-Resistenz
8.	1990	Morbus Crohn	1	Thrombosen der V. jugularis externa dextra, V. jugularis interna dextra & V. brachiocephalica dextra nach ZVK-Anlage	C677T MTHFR 677TT-Mutation: heterozygot
9.	2002	Colitis ulcerosa Pancolitis	2	1. Beinvenenthrombose 2. Beinvenenthrombose	keine Mutation (Wildtyp)

Tab. 26: CED-Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in der Krankengeschichte tabellarisch zusammengefasst

4.2.1. Patient 1

Ende der 80ziger Jahre wurde die Diagnose Morbus Crohn gestellt. Auf Grund rezidivierender Stenosen in den Jahren zwischen 1990 und 2000 erfolgten mehrere operative Eingriffe wie eine Rechtshemikolektomie und eine Ileumresektion mit anschließender Ileotransversostomie.

Anschließend befand sich die Pat. bei weitestgehendem Wohlbefinden in Remission.

Im September 2005 wurde erstmalig eine tiefe Venenthrombose im rechten Unterschenkel diagnostiziert. Die Thrombophiliediagnostik erfolgte am 27.10.2005. Homocystein und Lupus-Antikoagulans waren mäßig und die Faktor VIII-Aktivität deutlich erhöht. Die Antithrombin-Aktivität war mäßig erniedrigt.

4.2.2. Patient 2

1989 wurde erstmals ein Morbus Crohn im Bereich des Colon und des terminalen Ileums diagnostiziert. Im März 2006 erfolgte im Rahmen eines akuten Schubes die stationäre Behandlung mit Kortison. Im Weiteren entwickelte der Pat. ein septisches Krankheitsbild. In der bildgebenden Diagnostik zeigten sich eine Pfortaderthrombose sowie ein Thrombus im Bereich des Konfluenzes der V. lienalis und V. mesenterica. Mehreren Stenosen im Bereich des Kolon wurden mittels Hemikolektomie links und anschließender End-zu-End-Transversosigmoideostomie versorgt. Die Thrombophiliediagnostik ergab keinen pathologischen Befund. Die Antikoagulation erfolgte mit einem LMW-Heparin in therapeutischer Dosierung.

4.2.3. Patient 3

Die Erstdiagnose einer Colitis ulcerosa mit einer Pancolitis wurde im Mai 1999 gestellt. In den Untersuchungen im Rahmen des schweren Schubes wurde eine linksseitige Beinbeckenvenenthrombose diagnostiziert. Diese wurde mittels einer Thrombektomie und einer AV-Fistel-Anlage im Bereich der linken Leiste versorgt. Die anschließende Antikoagulationstherapie erfolgte mit LMW-Heparin. In Duplex-sonographischen Kontrollen konnte eine Restenose nachgewiesen werden, so dass die Antikoagulationstherapie fortgeführt wurde. Die Duplex-Kontrolle vom März 2001 bestätigte den Befund einer persistierenden Stenose durch die linke Beckenvenenthrombose mit einem kompensatorischen Kollateralfloss über die linken oberflächlichen Leistenvenen. In der weiterführenden ambulanten Betreuung erfolgte 2005 die Thrombophiliediagnostik, die den Befund einer C677T MTHFR 677TT-Mutation ergab.

4.2.4. Patient 4

Während eines Krankenhausaufenthaltes im Herbst 2004 wurde nach histologischer Untersuchung der dringende Verdacht auf eine Proktitis granulomatosa Crohn geäußert. Eine Proktitis entsprechend einer Colitis Ulcerosa konnte nicht ausgeschlossen werden. Von 2002 war eine Lungenembolie nach linksseitiger Mehretagenthrombose bekannt. Im Rahmen der Untersuchungen von 2004 erfolgte diesbezüglich eine Thrombophiliediagnostik, deren Befund einen Protein S-Mangel neben deutlich erhöhten Homocysteinwerten ergab.

Ein Monat nach Entlassung erfolgte erneut die stationäre Einweisung mit einer Thrombose. In der Duplex-Sonographie zeigten sich komplette Verschlüsse sowohl der rechten V. femoralis superficialis, der V. poplitea als auch der rechtsseitigen Unterschenkelvenen. Die Antikoagulationstherapie erfolgte mit Heparin.

4.2.5. Patient 5

Im August 1994 erfolgte die notfallmäßige stationäre Aufnahme auf Grund des dringenden Verdachtes auf ein toxisches Megakolon. Erstmals wurde die Diagnose Pancolitis einer Colitis Ulcerosa gestellt. Darüber hinaus konnte eine tiefe Beinvenenthrombose der rechten Seite mit multiplen kleinen Lungenembolien diagnostiziert werden. Seit 1998 befand sich der Patient in ambulanter Betreuung. Die Thrombophiliediagnostik ergab eine homozygote G677T MTHFR 677TT-Mutation und eine heterozygote G20210A Prothrombin-Mutation.

Im November 2004 wurde erneut eine Thrombose im Bereich der Vena poplitea diagnostiziert werden. Es schloss sich eine Antikoagulationsbehandlung mit LMW-Heparin an.

4.2.6. Patient 6

Im Oktober 2003 wurde die Erstdiagnose eines Morbus Crohn gestellt. Einen Monat nach Entlassung wurde ambulant eine Thrombose der rechten Vena fibularis diagnostiziert. Die Antikoagulation erfolgte mit Heparin. Im Weiteren erfolgte die ambulante gastroenterologische Betreuung. Die dort veranlasste Thrombophiliediagnostik ergab eine heterozygote APC-Resistenz sowie eine mäßige Erniedrigung des Protein S.

4.2.7. Patient 7

Die Diagnose, Colitis Ulcerosa, wurde erstmalig im Juli 2001 gestellt. Darüber hinaus befand sich der Patient im Juli 2001 mit einer Unterschenkelthrombose des rechten Beines in stationärer Behandlung. Neben frischen Thrombosen ließen sich ebenfalls ältere nachweisen. Die Antikoagulation erfolgte mit Heparin. Im März 2002 erfolgte die Thrombophiliediagnostik, die eine mäßige Erniedrigung des Protein C, eine MTHFR-Mutation und ein APC-Resistenz ergab. Im April 2002 wurde erneut eine tiefe Beinvenenthrombose des rechten Unterschenkels diagnostiziert. Im Oktober 2002 befand sich der Patient im Rahmen eines akuten Schubes seiner Colitis ulcerosa in stationärer Behandlung. Auch hier konnte erneut eine Thrombose im linken Unterschenkel nachgewiesen werden. Im Anschluss begab sich der Patient in die ambulante gastroenterologische Betreuung. Die Antikoagulation wurde mit LMW-Heparin fortgeführt.

4.2.8. Patient 8

Die Erstdiagnose eines Morbus Crohn wurde 1990 während eines stationären Aufenthaltes gestellt. Es folgten rezidivierende stationäre Behandlungen im Rahmen von akuten Schüben. 1998 wurden teilweise endoskopisch unüberwindbare Stenosierungen im Bereich des Colon transversum, des Sigmas und des Rektums diagnostiziert. Für die Umstellung auf die parenterale Ernäh-

ung erfolgte die Anlage eines zentralen Venenkatheters. Darunter entwickelten sich Thrombosen im Bereich der Vena jugularis externa dextra und der Vena brachiocephalica dextra. Es folgte eine Antikoagulation mit Heparin.

Auch in den folgenden Jahren machten höhergradige Stenosen im Bereich des Rektum und des terminalen Ileum stationäre Eingriffe mit Resektionsoperationen bishin zu einer subtotalen Kolektomie und Ileosigmoideostomie notwendig. Parallel wechselte die immunsuppressive Therapie von Azathioprin über Methotrexat auf Infliximab. Im Rahmen der ambulanten Betreuung erfolgte die Thrombophiliediagnostik, die eine heterozygote C677T MTHFR 677TT-Mutation ergab.

4.2.9. Patient 9

Im Dezember 2002 wurde erstmals eine Pancolitis einer Colitis ulcerosa diagnostiziert. Parallel trat eine Thrombose des linken Unterschenkels auf. Im Juli 2003 erfolgte eine erneute stationäre Behandlung auf Grund einer Rezidivthrombose der Vena femoralis superficialis und der Vena poplitea des linken Beines. Die Antikoagulation erfolgte mit LMW-Heparin. Ambulant erfolgte die Thrombophiliediagnostik 2005, die keinen pathologischen Befund ergab.

5. Diskussion

5.1. Hämostaseologische Parameter

5.1.1. Diskussion der einzelnen Parameter

5.1.1.1. Thromboplastinzeit und partielle Thromboplastinzeit

Bei den 77 Patienten mit M.C. und den 91 Patienten mit C.U. lagen Quick und der PTT sowohl bei niedriger als auch bei hoher Entzündungsaktivität im Normbereich (Anhang Abb. 37, 38). Hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung konnte keine Signifikanz festgestellt werden, was mit den Aussagen in der Literatur übereinstimmte^{[49], [185]}.

Bei 14 Patienten mit M.C. und 16 mit C.U. konnte eine Verlängerung der PTT, eine Verkürzung dagegen bei 14 bzw. 7 für C.U. bzw. M.C. festgestellt werden (Anhang Abb. 38).

Guédon et al^[42] untersuchte 70 Patienten mit CED, 58 ohne und 12 mit vorausgegangener Thrombose. Bezüglich der Thromboplastin- und der partiellen Thromboplastinzeit erbrachte der Vergleich der zwei Gruppen zwar eine leichte Verlängerung zugunsten der Patienten mit Thrombose. Dennoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Auch einige weitere Untersucher fanden eine Verlängerung des Quick und der PTT^{[79], [76], [152], [27]}.

Dagegen berichteten Leardi et al ^{[83], [95]} bzw. Swiatkowski et al ^[157] bei ihren Untersuchungen von einer erniedrigten Thromboplastinzeit bzw. einer verkürzten aPTT. Dies konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Die hier ermittelten geringen Veränderungen der untersuchten Quick- und PTT-Werte erweisen sich nicht als aussagekräftig, um hinsichtlich der Entzündungsaktivität der CED einen relevanten Hinweis auf eine Gerinnungsaktivierung zu geben und um ein mögliches Risiko für thromboembolische Ereignisse abschätzen zu können.

5.1.1.2. Thrombozyten

Die Thrombozyten sind wesentlich an der Aufrechterhaltung der Hämostase beteiligt und zeigen bei Entzündungen eine erhöhte Konzentration im Plasma. So stellte sich uns die Frage, ob sich anhand einer Thrombozytose eine geringe von einer stärkeren Entzündung abgrenzen ließe und darüber hinaus bei steigender Plättchenzahl nicht mit einer Erhöhung der Gerinnbarkeit und einem entsprechenden Risiko thromboembolischer Art zu rechnen sei.

Trotz einer breiten Streuung der ermittelten Werte zeigte sich bei zunehmender Entzündungsaktivität ein deutlicher Anstieg der Thrombozytenzahl sowohl bei M.C. als auch bei der C.U. Dabei befanden sich die Mittelwerte beider Erkrankungen für die niedrigere Aktivitätsgruppe im oberen Normbereich, für die höhere hingegen oberhalb der Normgrenze (Abb. 10). So lagen bei niedrigem Schweregrad 17,1% der 41 Morbus Crohn-Patienten bzw. 10% der 50 mit Colitis ulcerosa eine Thrombozytose mit zum Teil deutlich erhöhten Thrombozytenzahlen vor. Bei hoher entzündlicher Aktivität befanden sich von den 36 Crohn-Patienten 47,2% bzw. von den 41 Colitis-Patienten 46,3% oberhalb der Normgrenze. Signifikante Unterschiede bezüglich der Entzündungsaktivität ließen sich nur für die Colitis ulcerosa verzeichnen, wobei sowohl bei M.C. als auch bei C.U. eine positive Korrelation bezüglich der Aktivitätsindexwerte gefunden werden konnte (Abb. 11).

Mit dem gleichen Hintergrund, erhöhter thromboembolischer Risiken bei Patienten mit CED, erfolgte eine Untersuchung durch Larsen et al ^[82]. Untersucht wurden 49 Colitis ulcerosa- und 50 Morbus Crohn-Patienten, deren Ergebnisse mit unseren übereinstimmten. Dabei konnte bei beiden Erkrankungen bezüglich eines erhöhten Schweregrades der Entzündung ein Anstieg der mittleren Plättchenzahl nachgewiesen werden, bei der sich nur bei der Colitis ulcerosa signifikante Unterschiede ergaben. Es wird darauf hingewiesen, dass die Thrombozytose im Rahmen einer Entzündungsreaktion ein entsprechendes Risiko für thromboembolische Komplikation darstellen könnte. Ähnliche Haltungen ließen sich bereits in der Literatur finden ^{[145], [15], [88] [170], [174], [22], [21], [184], [63], [80], [160], [118]}

Papa et al ^[118] untersuchten neben 71 CED-Patienten zusätzlich 11 weitere mit vorangegangenen thromboembolischen Komplikationen. Außer einem Anstieg der Plättchenzahl ließ sich kein signifikanter Unterschied mit und ohne frühere Thrombosen ermitteln.

Davon abweichend berichtete eine griechische Arbeitsgruppe von Kouroumalis et al ^[69] über eine deutlich höhere Signifikanz der ermittelten Thrombozytenzahl bei Morbus Crohn gegenüber der Colitis ulcerosa in Exazerbation der Entzündung. Ähnliche Ergebnisse erzielten Collins et al ^[21], wobei sie nicht nur einen Anstieg der Thrombozytenzahl im peripher venösen Blut bei 13 Patienten mit CED im Vergleich zu den 6 Kontrollen beobachteten, sondern gleichzeitig vermehrte Thrombozytenaggregation nachwies. Diese Ergebnisse unterstützte ihre Hypothese einer veränderten Plättchenaktivität, bei denen Entzündungsmediatoren wie Thromboxan und Plättchenaktivierungsfaktoren, welche vermehrt im entzündlichen Darmgewebe anzutreffen sind, maßgeblich an der Aktivierung beteiligt sind. Dabei scheinen die aktivierten Thrombozyten eine entscheidende Rolle bei der Thrombogenese mit entsprechenden Mikrothrombosen und bei dem Erhalt und dem Voranschreiten des entzündlichen Geschehens zu spielen ^[28]. Nicht zuletzt ist das von den aktivierten Thrombozyten vermehrt exprimierte CD40 mit seinen proinflammatorischen Eigenschaften an der Stabilisierung der Thromben beteiligt ^{[25], [26], [3], [140]}.

Insgesamt konnte übereinstimmend festgestellt werden, dass sich bei erhöhter Entzündungsaktivität der CED sowohl quantitative als auch qualitative Veränderungen an den Blutplättchen durch Interaktion mit immunregulatorischen Zellen und Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren zu vollziehen scheinen, die mit einer reaktiven Thrombozytose und einer verstärkten Plättchenaggregation einhergehen. Darüber hinaus normalisiert sich zum einen die Thrombozytenzahl und zum anderen die Thrombozytenfunktion bei klinischer Regredienz der Entzündungsaktivität nach erfolgreichem Ansprechen auf die Therapie ^{[58], [149]}. Dennoch sind die Thrombozyten nicht als alleinige Parameter aufgrund der breiten Streuung und bei fehlender Signifikanz für Morbus Crohn in unserer Untersuchung betrachtet werden, sondern sollten bei ihrer Ermittlung ergänzend mit anderen Entzündungsparametern bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität mit einfließen.

5.1.1.3. Fibrinogen

Fibrinogen ist ein Glykoprotein, welches als Faktor I der Gerinnung an der Wundheilung und an der Entwicklung von Thrombosen involviert ist und stellt somit einen Risikofaktor für die Thrombophilie dar. Weiterhin spielt es eine Rolle bei der Plättchenaggregation und als Akute-Phase-Protein bei Entzündungsprozessen im Rahmen der Zelladhäsion, Vasokonstriktion und chemotaktischen Aktivität ^[215]. So war es uns in dieser Arbeit ein besonderes Anliegen, sein Verhalten bei der CED zu untersuchen.

Bei der Bestimmung nach der Methode des abgeleiteten Fibrinogens können sich bei der Anwesenheit von Fibrin(ogen)-Spaltprodukten auf Grund der daraus resultierenden verstärkten Trübung durch eine Aggregation mit den Fibrinfäden höhere Werte ergeben als bei der Methode nach Clauss. Darüber hinaus kann Heparin je nach Heparinabhängigkeit des verwendeten Thromboplastinreagenzes die Testung beeinflussen. Im Weiteren ist die Bestimmung nur bei einer Thromboplastinzeit von über 25% zulässig. Bei der Bestimmung nach Clauss wiederum bewirken die Fibrin(ogen)-Spaltprodukte eine Hemmung der Fibrinbildung, wodurch die Gerinnungszeit verlängert wird, so dass falsch-niedrige Werte vorgetäuscht werden könnten^[216]. Während der Untersuchung der 168 Patienten erfolgte die Bestimmung des Fibrinogen teilweise in auswärtigen Laboratorien, so dass nicht auszuschließen ist, dass die Bestimmungsmethoden variiert haben könnten, womit die Vergleichbarkeit der Werte eingeschränkt sein könnte. Im Regelfall besteht eine ausreichende Übereinstimmung mit den Ergebnissen beider Methoden.^[217].

Trotz breiter Streuung der Werte ließ sich tendenziell ein Anstieg des Fibrinogens bei erhöhter entzündlicher Aktivität verzeichnen, was sich am Verhalten der Mittelwerte der Aktivitätsindices beider Erkrankungen widerspiegelte. Sowohl für Morbus Crohn als auch für Colitis ulcerosa lagen die Werte im Durchschnitt bei geringer Aktivität im oberen Drittel des Normbereiches. Bei einem höheren Grad der Entzündung verschoben sie sich auf ein Niveau knapp oberhalb der Norm, wobei die Unterschiede statistisch signifikant waren (Abb. 12). Von ähnlichen Ergebnissen wurde bereits von mehreren Arbeitsgruppen berichtet^{[189], [145], [185], [49], [175]}.

Die Arbeitsgruppe von Koutroubakis et al^[71] verglichen die Fibrinogenwerte von 48 C.U.- und 36 M.C.-Patienten mit 61 gesunden Probanden und kamen zu analogen Ergebnissen, wobei eine Unterteilung mittels Indices in 2 Aktivitätsgruppen erfolgte. Abweichend von unseren Ergebnissen erwiesen sich die Unterschiede für den Morbus Crohn stärker statistisch signifikant als bei der Colitis ulcerosa.

Obwohl davon auszugehen ist, dass die entzündliche Aktivität im Verlauf der Erkrankung einen wesentlichen Einfluss auf die Konzentration des Fibrinogens zu haben scheint, gibt es hinsichtlich der Aussagekraft Einschränkungen. Schließlich waren die Werte sowohl bei niedriger als auch bei hoher Aktivität von einer großen Streuung geprägt, aus der sich bei unserer Untersuchung für den Morbus Crohn mit $p=0,041$ und für die Colitis ulcerosa mit $p=0,001$ eine Signifikanz ergab. Trotz niedrigem Index wiesen einige Patienten Fibrinogenkonzentrationen im Blut weit über der Norm auf, die trotz der klinisch ruhenden Erkrankung auf entzündliche Aktivität hindeuteten.

Payzin et al untersuchten neben zahlreichen Thromboserisikofaktoren und Entzündungsparametern auch die Fibrinogenkonzentration in Patienten mit aktiver und inaktiver CED sowie von ge-

sunden Probanden. Sie stellten fest, dass der Fibrinogenspiegel gegenüber den gesunden Probanden signifikant höher bei Patienten mit aktiver Erkrankung war. Fibrinogen ist ein Akute-Phase-Protein, deren Plasmakonzentration während einer Entzündung ansteigt. Diese hohe Plasmafibrinogenkonzentration ist an einer steigenden Plasmaviskosität und an der Aktivierung von Thrombozyten beteiligt. Die könnte die Mikrozirkulation in den Gefäßen des entzündeten Intestinum beeinträchtigen ^{[218], [219], [220]}.

Die Arbeitsgruppe um Ingram et al ^[57] stellten bei der Untersuchung von rauchenden C.U.-Patienten fest, dass Fibrinogen nicht ausreichend sensitiv für eine klinisch-praktische Beurteilung ist. Sie bezogen 48 Patienten in die Betrachtung mit ein, indem sie Fibrinogen initial, nach 6 bzw. 10 Wochen und begleitend die Aktivität anhand des U.C. Disease Activity Index (UCDAI) in Kombination mit Sigmoidoskopie und rektaler Biopsie ermittelten. Es ergaben sich signifikante Unterschiede, wenn gleich sich keine eindeutige Korrelation zwischen Fibrinogen dem Schweregrad der Entzündung nachweisen ließ. Dieser Aspekt konnte in unserer Arbeit bestätigt werden. Darüber hinaus zeigte sich bei unseren Untersuchungen von Morbus Crohn-Patienten eine positive signifikante Korrelation des Fibrinogens bezüglich der Entzündungsaktivität.

Fraglich bleibt, ob hinsichtlich anderer Untersuchungen und unseren ermittelten Veränderungen des Fibrinogens allein eine Aussage über einen möglichen hämostatischen Status und deren thromboembolischen Risiken getroffen werden darf.

Hayat et al ^[46] berichteten über eine signifikante Erhöhung des Fibrinopeptid A bei aktivierter Erkrankung gegenüber der ruhenden Erkrankung, welches durch das aktivierte Thrombin vom Fibrinogen abgespalten wird. Es ließ sich dabei eine gesteigerte Thrombinproduktion mit einem gleichzeitigen Anstieg der Prothrombin-Fragmente 1+2 als Gegenstand einer systemischen Aktivierung der Gerinnung erkennen, der mit einem prokoagulatorischen Zustand einhergeht. Während akuter Schübe sind hyperkoagulatorische Zustände zu erwarten. In diesem Zusammenhang ist Fibrinogen häufig erhöht. Mit einem Fibrinogenanstieg kann keine Aussage hinsichtlich einer Thrombose getroffen werden. Dauerhaft erhöhte Werte stellen aber einen Risikofaktor dar. Eine vorübergehende Erhöhung ist häufig nachzuweisen und bleibt ohne diagnostische und therapeutische Konsequenzen. Daher ist eine Bestimmung nur ergänzend bei klinischem Verdacht sinnvoll.

5.1.1.4. Antithrombin

Antithrombin III stellt, physiologisch im Plasma vorkommend, einen der bedeutsamsten Inhibitoren der Blutgerinnung dar. Sein Mangel ist Risiko für thrombotische Komplikationen.

Bei den meisten Patienten beider Schweregrade und Erkrankungen befanden sich die Antithrombin-Werte im mittleren Normbereich und zeigten kaum eine tendenzielle Veränderung bei erhöh-

ter Entzündung. Es konnte von uns diesbezüglich keine statistische Signifikanz festgestellt werden (Abb. 39).

Ähnliche Resultate erzielte Koutroubakis et al ^[71]. Es wurden 48 C.U.- und 36 M.C.-Patienten, nach Aktivitätsindex unterteilt, und 61 gesunde Probanden hinsichtlich Veränderungen der hämostatischen Parameter betrachtet. Dabei konnte bei 9 Patienten (10,7 %) mit CED und bei 4 der Probanden (6,5%) ein AT-Mangel ermittelt werden, was sich mit $p=0,558$ nicht als statistisch signifikant erwies. Darüber hinaus konnten auch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Aktivitätsindices beider Erkrankungen gefunden werden. Die AT-Aktivitätswerte befanden sich zum Einen innerhalb des Referenzbereiches, lagen zum Anderen bei aktivem entzündlichen Verlauf verglichen mit der ruhenden Erkrankung in einem mäßig niedrigerem Niveau.

Im Ergebnis mehrerer Studien ließen sich keine Veränderungen hinsichtlich eines AT-Mangels feststellen ^{[151], [176], [23], [163], [180], [59], [185]}.

Dagegen berichteten Jorens ^[61] et al, Heneghan et al ^[49] und andere ^{[145], [84], [23]} über ein Abfallen der Mittelwerte des Koagulationsinhibitor AT. Heneghan et al ^[49] untersuchten 37 Patienten mit CED unterteilt nach Aktivitätsindex und 37 Kontrollen, wobei sich der Unterschied im Rahmen der aktiven Erkrankung als statistisch signifikant erwies. Dabei lässt der erniedrigte AT-Spiegel auf einen sekundär anhaltenden Verbrauch bei aktiver Entzündung schließen, was gleichzeitig als eine intensive Aktivierung des Koagulationssystems zu verstehen ist. Außerdem scheint die Antithrombin-Konzentration noch weit darüber hinaus bis in die Phase der Remission signifikant vermindert zu bleiben.

Es muss angemerkt werden, dass das AT in der Leber gebildet wird und folglich von ihrer Funktion bezüglich der Syntheseleistung abhängig ist. So stellen schwere Lebererkrankungen mit Reduktion des AT als physiologisches Antikoagulanzen ein zusätzliches Risiko für die Entwicklung von thromboembolischen Komplikationen dar, wovon auch Junge et al ^[63] und andere Untersucher ^{[95], [121]} berichteten. Er beschrieb den Krankheitsverlauf einer Colitis ulcerosa-Patientin, die im Rahmen schwerster Gerinnungsstörung auf Grund von Antiphospholipid-Antikörper und einem Protein C-Mangel ein akutes Budd-Chiari-Syndrom, von einer Pfortader- und Milzvenenthrombose begleitet, ausbildete. Dabei ließen sich neben anderen Synthesedefiziten der Leber auch ein erniedrigter Spiegel an AT ableiten. Bei anhaltender Progredienz der Leberschädigung mit rezidivierenden thrombotischen Komplikationen, erfolgte eine Lebertransplantation, deren Funktion partiell die Synthesedefizite zu kompensieren vermochte. Neben zunehmendem Wohlbefinden erholte sich auch u. a. der physiologische AT-Spiegel im Blut.

Bei einer Vielzahl an Studien, so auch bei unserer, konnte keine signifikante Veränderung der AT-Aktivitätsmittelwerte ermittelt werden. Insgesamt sind in dieser Arbeit 12 Patienten beider

Aktivitätsindices mit erniedrigten AT-Werten zwischen 37 und 75% Aktivität beim Morbus Crohn und 13 bei der Colitis ulcerosa mit Werten zwischen 61 und 79% von 168 Untersuchten auffällig geworden. So scheint der physiologische Gerinnungshemmer AT eine untergeordnete Rolle bei der Entstehung CED assoziierter Hyperkoagulabilität gegenüber der Gesamtbevölkerung zu spielen.

5.1.1.5. Thrombin-Antithrombin-Komplex

Für den Morbus Crohn ergaben sich beim Vergleich der unterschiedlichen Aktivitätsindices der CED für den TAT-Komplex keine statistisch signifikanten Unterschiede, obwohl sich bei niedriger Aktivität die Mittelwerte im mittleren Normbereich, hingegen bei höherer Aktivität an der oberen Normgrenze befanden. Bei der Colitis ulcerosa fanden sich im Mittel die Werte mit einem deutlichen signifikanten Unterschied zwischen den Aktivitätsgruppen an der Normgrenze bzw. darüber wieder (Abb. 13), wobei sich eine schwache Korrelation bezüglich der Krankheitsaktivität zeigte. Bei 8 von 40 (20%) bzw. 16 von 50 Patienten (32%) mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa der niedrigen Indexgruppe, zudem 11 von 36 (30,6%) bzw. 23 von 41 (56,1%) der höheren wiesen TAT-Werte über der Norm auf.

In der Literatur lassen sich vergleichbare Ergebnisse finden ^{[103], [80], [177]}.

Vrij et al ^[180] untersuchten 20 Patienten mit Morbus Crohn, 18 mit Colitis ulcerosa, unterteilt nach Entzündungsaktivität, und 51 gesunde Probanden. Als Resultat zeigten sich signifikante Unterschiede für den TAT-Komplex aktiver und inaktiver Erkrankung sowohl bei der Colitis ulcerosa als auch beim Morbus Crohn. Letzteres konnte unsererseits nicht bestätigt werden. Ihrer Hypothese zur Folge scheint der Thrombin-Antithrombin-Komplex als Marker einer aktivierten Hyperkoagulation gleichzeitig neben Parametern der Fibrinolyse im Zusammenhang mit einer Chronifizierung der Krankheit zu stehen. Darüber hinaus ließ sich innerhalb von 3 bis 6 Monaten bei den Patienten beider Erkrankungen ein Abfall angleichend an die Plasmakonzentrationen gesunder Probanden beobachten. So stellte sich die Frage nach dem Nutzen der klinischen Bestimmung dieses Parameters. Vrij et al schlagen TAT als nützliche Ergänzung vor, bei der ein Fortschreiten der Entzündung in der Darmmukosa auf inadäquate Therapie und auf eine systemische Beteiligung und mögliche thromboembolische Komplikationen hinweisen könnte.

Van Bodegraven et al ^[176] unterstützten diese Ergebnisse nach Untersuchung hämostatischer Parameter wie z.B. TAT von 19 Colitis ulcerosa-Patienten mit anfänglich schwerer Entzündungsaktivität im therapeutischen Verlauf von 48 Wochen. Dabei sanken initial die ermittelten signifikant erhöhten TAT-Werte nach 24 Wochen in die Grenzen des Referenzbereiches.

Zu abweichenden Resultaten kam hingegen Linskens et al^[88], indem sie 27 bzw. 23 Colitis ulcerosa-Patienten im Verlauf ihrer initial schweren bzw. niedrigen Entzündungsaktivität mehrfach auf das Verhalten von Koagulation- und Entzündungsparameter untersuchten. Dabei zeigte sich bei der aktiven, verglichen mit der ruhenden Erkrankung, während dreimonatigem Therapieverlauf kein signifikantes Absinken der gemessenen TAT-Werte, die darüber hinaus oberhalb des Referenzbereiches verblieben. Insgesamt kamen Linskens et al zu dem Schluss, dass mit dem TAT-Komplex keine effektive Aussage hinsichtlich des Verlaufes der Erkrankungsaktivität getroffen werden könnte, da keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden, die diagnostische Genauigkeit demonstrierten. Lediglich bei Patienten mit einer aktiven Colitis ulcerosa ließen sich Veränderungen der hämostatischen Parameter identifizieren, so dass die TAT-Konzentrationsbestimmung zusätzlich in Kombination mit der Endoskopie nützlich beim Erfassen der klinischen Allgemeinzustandes erscheint.

Anthoni et al^[5] untersuchte experimentell in einem Maus-Versuch mit künstlich induzierter Kolitis den Einfluss von Gewebefaktoren auf das Zusammenspiel von Entzündung und Koagulationssystem. Dabei zeigte sich ein signifikanter Anstieg der TAT-Komplex-Konzentration im Plasma bei Mäusen mit hoher Entzündungsaktivität ihrer Kolitis im Vergleich zu Kontrollen. Darüber hinaus ließen sich parallel vermehrt Thromboseformationen in Muskelarteriolen beobachten. Die Autoren gehen in diesem Zusammenhang von einer Interaktion von Entzündung und Koagulationsaktivität in der CED aus.

Die vermehrte Anwesenheit des Thrombin-Antithrombin-Komplexes bei erniedrigter Aktivität lässt darauf schließen, dass auch im Intervall entzündliche Zustände mit erhöhter Gerinnungsneigung vorliegen.

5.1.1.6. Protein C

Protein C zirkuliert im Plasma und stellt in aktivierter Form einen der wichtigsten Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung dar. Da ein Mangel, erworben oder angeboren, mit einer erhöhten Koagulabilität und somit ursächlich als ein Risiko für thromboembolischer Komplikationen gesehen wird, wurde in dieser Arbeit auf die Aktivität des Protein C Bezug genommen.

In unseren Untersuchungen befanden sich die ermittelten Werte der Mehrheit der Patienten mit breiter Streuung im mittleren Normbereich. Lediglich 8 der Crohn-Patienten (10,4%) bzw. 10 mit Colitis ulcerosa (11,2%) in gleichmäßiger Verteilung der Entzündungsaktivität lagen unterhalb der Grenze, dabei ein Colitis-Patient mit einer Aktivität von nur 36% mit dem Index ≤ 4 . Gleichzeitig ließen sich erhöhte Aktivitäten bezüglich des M.C. bei 7 (9,1%) bzw. der C.U. bei 8 Patienten (9%) ermitteln, wobei auch hier das Verhältnis relativ ausgeglichen bezüglich beider Aktivitätsindices vorlag. Hinsichtlich der 2 Aktivitätsgruppen zeichneten sich kaum eine Ten-

denz bei denen im Referenzbereich befindlichen Mittelwerten der Protein C-Aktivität und keine statistisch signifikanten Unterschiede beider Erkrankungen ab (Abb. 40).

Koutroubakis et al ^[71], Larsen et al ^[82] und andere ^{[42], [54], [23], [151], [59]} kamen zum gleichen Ergebnis.

Koutroubakis et al ^[71] untersuchten 48 Colitis ulcerosa- und 36 Morbus Crohn-Patienten, unterteilten sie nach Aktivitätsindex in zwei Gruppen und stellte ihnen 61 gesunde Probanden gegenüber. Weder für den Vergleich mit den Entzündungsaktivitäten beider Erkrankungen noch für den mit den gesunden Probanden ließ sich bezüglich der Protein C-Aktivität ein statistisch signifikanter Unterschied ermitteln. Sie konnten einen Protein C-Mangel als einzelne Anomalität in der Pathogenese der thrombotischen Manifestation bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nicht bestätigen und schlugen stattdessen eine ursächlich multifaktorielle Genese als Möglichkeit vor, die weiterer Studien bedarf.

Larsen et al ^[82] unterteilten ihre untersuchten Patienten neben den zwei Indexgraden zusätzlich in Gruppen normaler und erhöhter IL6-Werte, welche ebenso mit der Erkrankungsaktivität assoziiert sind. Sie konnten signifikante Unterschiede feststellen. Dabei zeigte sich eine erniedrigte Protein C-Aktivität der Morbus Crohn-Patienten bei erhöhter IL6-Konzentration verglichen mit Patienten mit normwertigen Konzentrationen unter 3,1 µg/l. Ein Unterschreiten des Aktivitätsnormbereichs für Protein C konnte dennoch nicht beobachtet werden, sodass sich lediglich eine Tendenz beobachten ließ. Diese würde möglicherweise ohne klinische Tragweite bleiben.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Heneghan et al ^[49]. Dabei gehen sie nicht davon aus, dass eine Coinzidenz zwischen einem Protein C-Mangel und dem erhöhten Risiko thromboembolischer Komplikationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bestehe.

Die Studienergebnisse von Jorens et al ^[61], Boulière et al ^[12], Hägel et al ^[43] und Korsten et al ^[68] hingegen konnten einen Protein C-Mangel bei CED-Patienten nachweisen.

5.1.1.7. Protein S

Protein S steht in gebundener Form mit dem Komplementsystem in Verbindung und stellt im Plasma, frei zirkulierend, einen Kofaktor des aktivierten Protein C dar. Mit seiner inhibitorischen Funktion auf die plasmatische Gerinnung ergibt sich bei einer Aktivitätsminderung ein hyperkoagulatorischer Zustand mit einem erhöhten Risiko für Thrombosen, weshalb es in die Untersuchungen dieser Arbeit miteinbezogen wurde.

Die meisten der ermittelten Werte für beide Erkrankungen befanden sich innerhalb der Normgrenzen, lediglich 4 (5,3%) beim M.C. und 3 (3,3%) bei der C.U. lagen unterhalb bzw. 6 (7,9%) beim M.C. und 7 (7,7%) bei der C.U. hingegen oberhalb der Norm. Dabei fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Indices der Erkrankungen (Abb. 41).

Es ließen sich bezüglich der Schweregrade der Entzündung keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Aktivität des Protein S ermitteln.

Larsen et al ^[82] untersuchten pro- und antikoagulatorische Marker bei 99 Patienten mit CED, nachdem sie in Aktivitätsgruppen aufgeteilt wurden, um hämostatische Veränderungen aufzudecken. Dabei konnten weder beim M.C. noch bei der C.U. statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Schweregradgruppen festgestellt werden. Diese Ergebnisse deckten sich mit unseren.

Zu diesem Resultate kamen auch Guédon et al ^[42] und andere Untersucher ^{[151], [23], [49], [54], [59]}. Auch sie fanden bei ihren Untersuchungen von Patienten mit CED mit und ohne vorangegangene Thrombosen kein gehäuftes Auftreten eines Protein S-Mangels. Ein direkter Zusammenhang des Protein S-Mangels mit der CED erscheint zunächst nicht sehr wahrscheinlich ^{[49], [59]}.

Dagegen wurden in einigen Studien auch erniedrigte Protein S-Spiegel gefunden ^{[61], [84]}.

Koutroubakis et al ^[71] untersuchten 48 Colitis ulcerosa- und 37 Morbus Crohn-Patienten und unterteilten sie in 2 Gruppen aktiver und inaktiver Erkrankung. Anschließend erfolgte der Vergleich untereinander und mit gesunden Probanden. In ihren Ergebnissen kam zum Ausdruck, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied für freies Protein S zwischen den Entzündungsaktivitäten, wohl aber mit den gesunden Probanden gebe. Der erniedrigte, aber noch im Normbereich befindliche, freie Protein S-Spiegel stelle eine Diskrepanz zu anderen Studien dar. Dies würde sich mit einer uneinheitlichen Messung des freien oder totalen Protein S begründen lassen. Dabei könne der totale, z.T. am C4b-Bindungsprotein gebundene Anteil fehlerhaft sein.

Vaezi et al ^[172] berichteten über eine 29 Jahre alte Colitis ulcerosa-Patientin, die eine cerebrale Venenthrombose mit Folge eines Schlaganfalls erlitt. Untersuchungen eines möglicherweise hyperkoagulativen Status haben Befunde einer vorübergehenden, nicht familiären Protein S-Mangel ergeben. Dabei wird als Interpretation auf eine bis zu vierfach erhöhte C4bBP-Konzentration im Plasma im akuten Prozess der Entzündung hingewiesen, an welche das Protein S im Komplex gebunden und an der Regulation der Komplementaktivität beteiligt sei ^[9]. So scheint eine Verschiebung von der freien zur gebundenen Form des Protein S während eines akuten Schubes eine mögliche Erklärung für ein Defizit zu sein, sodass eine Normalisierung der Konzentration bei Regredienz der Entzündung und des C4bBP-Spiegels anzunehmen ist.

5.1.1.8. Faktor XIII

Im Zusammenhang von Gerinnungsstörungen in Form von intestinalen Blutungen sollte ein besonderes Augenmerk auf den Faktor XIII gelegt werden. Dieser ist als ein Bestandteil der plasmatischen Gerinnung an der kovalenten Vernetzung der noch löslichen Fibrinpolymeren im Sinne einer Stabilisierung beteiligt.

Während der Untersuchung stellten sich die Werte der Faktor XIII-Aktivität breit gestreut dar, wobei sich beim Morbus Crohn 19 (24,7%) von 77 Werten unterhalb und 6 (7,8%) oberhalb der Norm wieder fanden. Dagegen lagen bei der Colitis ulcerosa 22 (24,2%) der insgesamt 91 Werte unterhalb und 6 (5,5%) oberhalb des Referenzbereiches. Insgesamt verlagerten sich die Mittelwerte vom mittleren bei niedrigen Entzündungsgrad ins untere Drittel des Normbereiches bei gesteigerter Entzündungsaktivität, dabei resultierte für die Colitis ulcerosa ein signifikanter Unterschied (Abb. 14).

Über ähnliche Resultate berichteten mehrere Autoren ^{[88], [176], [175], [153], [185]}, wobei Van Bodegraven et al ^[175], über-einstimmend mit unseren Ergebnissen, eine signifikant negative Korrelation zwischen dem FXIII und der Entzündungsaktivität bei der Colitis ulcerosa feststellten (Abb. 15). Der Abfall des Fibrinstabilisierungsfaktors könnte mit einem vermehrten Verbrauch im Rahmen von Blutungen und einem Albuminverlust über die entzündliche Darmschleimhaut in Zusammenhang gebracht werden ^[185].

Hayat et al ^[46] untersuchten den Faktor XIII an Patienten mit aktiver und ruhender CED und an gesunden Probanden. Dabei zeigten sich signifikant erniedrigte Spiegel der Untereinheiten A und des A2B2 Tetramers innerhalb der beiden Entzündungsaktivitätsgruppen sowohl bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa als auch gegenüber gesunden Testpersonen. Dabei soll der Abfall, insbesondere der Untereinheit FXIIIa, ein Marker für den Thrombinentstehung darstellen. Gleichzeitig gebe sie einen prokoagulatorischen Zustand während aktiver Entzündung, darüber hinaus bei einigen Patienten mit klinisch ruhender Erkrankung, an. Die disproportional mäßigere Reduktion der Untereinheit B im Gegensatz zu A wird damit erklärt, dass sie nach proteolytischer Spaltung des FXIII weniger stark im Prozess der Koagulation verbraucht werde. Insgesamt scheint der Abfall mit dem des Serumalbumin zu korrelieren, so dass ein Zusammenhang mit den entzündlichen Veränderungen der Darmschleimhaut angenommen werde.

Darüber hinaus konnte Hayats Arbeitsgruppe ^[46] keine Minderung der FXIII-Aktivität bei dem Vergleich mit aktivierter und ruhender Erkrankung, als auch mit gesunden Probanden, feststellen, wie es bei vielen Untersuchungen zuvor der Fall war. Ferner sei von einer Aktivitätszunahme des FXIII bei erhöhter Entzündungsaktivität der Patienten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen auszugehen, indem Thrombin Aktivierungspeptide von der Untereinheit A mittels eines noch nicht vollständig geklärten Mechanismus abspalte. Sie kamen, wie auch Seitz et al ^[143] und andere ^{[185], [70]} zu der Annahme, dass die Veränderungen beim FXIII auf einer multifaktoriellen Ursache beruhen. Ein Teil davon könnte das Resultat einer vermehrten Mikrothrombusbildung und einem erheblichen Verbrauch des Faktors sein.

Udvardy et al ^[170] wiesen bei ihrer Beobachtung eines erniedrigten Faktor XIII-Spiegel darauf hin, dass FXIII mit einer Schleimhautregeneration korrelieren würde, welche therapeutische Konsequenzen haben könnte.

5.1.1.9. Leukozyten

Die Veränderung der Leukozytenzahl kann einen Hinweis auf den Verlauf einer entzündlichen Erkrankung geben und fand auf Grund dessen in dieser Arbeit vermehrt Beachtung.

Während unserer Untersuchungen zeichnete sich bei beiden Erkrankungen eine Erhöhung der Leukozytenzahl bei aktiver gegenüber ruhender Entzündung ab. Dabei fiel dieser Unterschied bei der Colitis ulcerosa besonders deutlich auf, sodass hier statistische Signifikanz vorlag (Abb. 16).

Viele Werte lagen oberhalb der Norm, dabei handelte es sich beim Morbus Crohn allein um 36 Patienten (46,8%), bei denen es bei aktiver Erkrankung zu beträchtlichen Leukozytosen mit bis zu 27,5Gpt/l kam. In Folge der breiten Streuung konnte dennoch keine statistische Signifikanz festgestellt werden. Bei der Colitis ulcerosa traf das Überschreiten des Referenzbereiches auf 28 Untersuchte (30,8%) zu.

Es fiel ein Colitis-Patient mit einer Erniedrigung von 1,0Gpt/l auf, der sich in einem Zustand seiner Erkrankung niedriger Entzündungsaktivität befand.

Louis et al ^[89] untersuchten 36 Morbus Crohn-Patienten während ruhender Erkrankung auf Risikofaktoren, die einen Rückfall frühzeitig signalisieren könnten. Während niedriger Entzündungsaktivität befanden sich die Leukozyten, differenziert nach Neutrophilen-, Lymphozyten- und Makrophagenanzahl, im Schnitt an der oberen Referenzgrenze, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Es ließe sich eine frühzeitige Entwicklung einer entzündlichen Aktivität innerhalb der Darmmukosa mutmaßen. Dabei würden besonders die aktivierten Makrophagen verantwortlich gemacht, welche an der Produktion potentiell proinflammatorischer Zytokine beteiligt seien. Besonders die Granulozyten und Monozyten bzw. Makrophagen stellen das hauptsächliche Reservoir für die entzündungsassoziierten Zytokine dar ^{[104], [50]}. Darüber hinaus steht die Neutrophilenzahl innerhalb der Darmmukosa quantitativ mit der Entzündungsschwere und einem möglichen klinische Rückfall sowohl bei M.C. als auch bei der C.U. im engen Zusammenhang. Dies ließ sich in den Untersuchungen anderer und unserer Arbeit bestätigen ^{[104], [161]}. Analog dazu wurde eine häufigere Remission unter einer azathioprinassoziierten Leukopenie- bzw. Neutropenie-Entwicklung bei Morbus Crohn-Patienten beobachtet, wobei dies kontrovers zu betrachten ist ^{[24], [32], [113]}.

Collins et al ^[21] analysierten die aus venösem und arteriellem Mesenterialblut stammenden Leukozyten bei 13 Patienten mit CED und verglichen sie mit gesunden Testpersonen. Es zeigte sich

eine verstärkte Migration der Neutrophilen in extravaskuläres Gewebe wie die entzündete Darmmukosa. Diese Beobachtung unterstützte die Aussage, dass erhöhte Leukozytenzahlen, speziell eine Erhöhung der Neutrophilen, bei aktivierter Erkrankung anzutreffen sind ^{[104], [124], [119]}.

Maksan et al ^[95] verfolgten mit ihrer Studie am in vivo Tierexperiment das Ziel einer Analyse der Leukozyten-Endothel-Interaktion. Sie stellten fest, dass mesenteriale Gefäße durch eine signifikant erhöhte Adhäsion von Leukozyten während der chronisch entzündlichen Darmerkrankung charakterisiert sind. Dabei ist die Verbindung zwischen Leukozyten und Endothel durch eine Reihe auf der Zelloberfläche exponierter Glykoproteine moduliert. Diese Interaktion inklusive beteiligter Moleküle trägt zusätzlich zu einer Granulozytenansammlung während der chronischen Entzündung im Darm bei ^[95].

Van Bodegraven et al ^[176] beobachteten das Verhalten der Leukozyten- und Granulozytenzahl als Teil der Entzündungsvariablen im zeitlichen und medikamentösen Verlauf 19 schwerstbetroffener Colitis ulcerosa-Patienten, die eine signifikante Erhöhung dieser gegenüber gesunden Probanden aufwiesen. Nach sequentieller Messung zeigte sich für die Leukozyten bzw. für die Granulozyten eine Normalisierung der Werte nach der 4. bzw. 16. Therapiewoche. Als Resultat dieser Untersuchung ergebe sich ein Zusammenhang aus einer systemischen Antwort der Entzündungsparameter, wie der Leukozyten und Granulozyten, in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Linskens et al ^[88] in ihrer Studie, in die 27 bzw. 23 Colitis ulcerosa-Patienten mit schweren bzw. leichten Entzündungsgrad eingeschlossen und bezüglich der Entzündungs- und Hämostaseparameter untersucht wurden. Hinsichtlich der Aktivitätsgruppen konnten u.a. bei der Leukozyten- und Granulozytenzahl signifikante Unterschiede festgestellt werden. Trotzdem wurde eingeräumt, dass die erhöhte Plasmakonzentration bei aktiver Erkrankung nur von relativ wenig diagnostischer Genauigkeit im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität der Labortests bei der Identifizierung eines akuten Schubes im Verlauf der Colitis ulcerosa zeuge. Dennoch scheint die Bestimmung der Entzündungsparameter wie der Leukozyten in Kombination mit anderen diagnostischen Maßnahmen für die Erfassung der klinischen Konstitution nützlich zu sein.

5.1.1.10. Hämoglobin und Hämatokrit

Während sich bei ruhender Erkrankung der größte Teil der Werte sowohl für Hämatokrit als auch für Hämoglobin im mittleren Referenzbereich befanden, zeigte sich im akuten Schub eine deutliche Tendenz in Richtung untere Normgrenze. Daneben fiel eine Vielzahl der Patienten während hoher Entzündungsaktivität darunter, so dass die Mittelwerte für den Morbus Crohn für Hämoglobin und Hämatokrit an der unteren Grenze lagen bzw. sich bei der Colitis ulcerosa dar-

unter befanden. Eine statistische Signifikanz für die Unterschiede der beiden Aktivitätsgruppen ließ sich daher nur für die Colitis ermitteln (Abb. 17, 18).

Insgesamt lagen bei der Colitis ulcerosa 35 Patienten (38,5%) für das Hämoglobin und 26 (28,6%) für den Hämatokrit unter der Norm. Ähnlich mit 31,2% für Hb und 18,2% für Hk war dies beim Morbus Crohn der Fall.

Die Anämie stellt mit einer Prävalenz von 17 bis 50% ein häufiges Problem besonders bei der CED erhöhter Krankheitsaktivität dar ^{[142], [97], [112]}. Ursachen hierfür schließen den chronischen Blutverlust aus dem Colon und dem Dünndarm, eine reduzierte Eisenresorption, die Ursache für eine mikrozytäre, hypochrome Anämie bei Morbus Crohn und insbesondere der Colitis ulcerosa ist, ein. Eine weitere Ursache stellt eine supprimierte Erythropoetin-Produktion dar ^{[112], [33]}. Letzteres erklärten Schreiber et al ^[142] bei ihrer Untersuchung von 22 anämischen Patienten mit CED mit einer signifikant erhöhten Sekretion von IL1-beta aus den Monozyten im Vergleich zu Kontrollen. Dieses Zytokin hemmt gemeinsam mit TNF-alpha und Interferon-gamma sowohl die Produktion des Erythropoetins als auch dessen stimulativen Effekt auf die Vorläuferzellen der Erythropoese. Darüber hinaus stellten Schreiber et al ^[142] eine Verbindung zwischen der chronischen Anämie und der klinischen Erkrankungsaktivität fest, die in Kombination mit den proinflammatorischen Zytokinen eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie einer eisenresistenten Anämie zu spielen scheint. Parallel dazu werde eine Veränderung im Eisenmetabolismus durch proinflammatorische Zytokine und reaktive oxidative Metaboliten an der Blutarmut verantwortlich gemacht ^{[112], [162], [33]}. Eine Erklärung hierfür ergebe sich aus einer mangelhaften Resorption des oral substituierten Eisens, welches stattdessen den entzündlichen Darm passiere. An dieser Stelle komme es zu einer Reaktion mit dem aus aktivierten Neutrophilen freigesetzten Wasserstoffperoxid, die zur Produktion besonders reaktionsfreudiger Hydroxid-Radikale führe. Folge sei die fortwährende Unterhaltung einer erhöhten intestinalen Entzündungsaktivität ^{[112], [131], [144]}. Weniger häufig dagegen kommen ein Mangel an Cobalamin und Folsäure auf Grund von chronischen Entzündungen des terminalen Ileums oder bei Resektionen in diesem Bereich als Ursache für eine Anämie beim Morbus Crohn in Betracht ^[33].

Bei der Colitis ulcerosa sollte frühzeitig eine Überwachung des Hb im Rahmen einer schwerwiegenden Symptomatik mit hoher Entzündungsaktivität erfolgen.

Anhand der klinischen und laborchemischen Parameter mit entsprechender Dokumentation der Frequenz der blutigen Stühle und der Hb-Konzentration, könnte das Entzündungsausmaß mittels Aktivitätsindex abgeschätzt werden ^{[164], [33]}.

5.1.2. Beziehungen zwischen den hämostaseologischen Parametern

Wie den Tabellen (Tab. 14, 15, 16, 17) und Abbildungen (Abb. 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26) unter 4.1.2. zu entnehmen ist, ergaben sich einige interessante Beziehungen zwischen den einzelnen Parametern.

Es zeigte sich dabei sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa beider Aktivitätsschweregrade eine signifikante Korrelation der Thrombozytenzahl mit dem Fibrinogen und der Leukozytenzahl.

Weiterhin konnte für beide Erkrankungen hoher Entzündungsgrade eine Beziehung zwischen Fibrinogen und den Leukozyten ermittelt werden.

Alle diese Parameter stehen im Zusammenhang erhöhter Aktivität im Krankheitsverlauf und stellen eine Reaktion auf den entzündlichen Prozess dar. Des Weiteren ist Fibrinogen nicht nur ein Akute-Phase-Protein, der die Thrombozyten zu aktivieren vermag, sondern stellt den Faktor I der plasmatischen Gerinnung dar. ^{[92], [30], [177], [54]}. In folge dessen kann von einer Verbindung zwischen der Entzündungsreaktion und der Gerinnungskaskade ausgegangen werden ^[86]. Daneben stellt das von den aktivierten Thrombozyten exprimierte Oberflächenprotein P-Selectin einen Hauptliganden für die Leukozyten-Epithel- sowie Leukozyten-Thrombozyten-Interaktion dar. Dieses ermöglicht die Adhäsion sowohl für Thrombozyten als auch für Leukozyten am gestörten Gefäßepithel und zugleich das Einwandern in die Lamina propria der CED ^[182]. Die Interaktion zwischen Plättchen und Makrophagen wiederum beschleunigt die Produktion der Makrophagenmediatoren, was mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Thrombenbildung sowohl in mesenterialen Gefäßen als auch im systemischen Kreislauf einhergeht ^{[58], [102]}.

Es ließ sich eine negativ signifikante Korrelation der Thrombozyten mit dem Protein C beim Morbus Crohn hoher Erkrankungsaktivität ermitteln. Dabei lag das erniedrigte Protein C innerhalb des Normbereiches, sodass dies möglicherweise ohne jegliche klinische Konsequenz bleiben würde.

Zudem korrelierte der Faktor XIII bei hohem Entzündungsgrad der Colitis ulcerosa negativ mit den Thrombozyten, bei niedrigem hingegen mit den Leukozyten. Dabei scheinen die Thrombozyten sowie die Leukozyten im Rahmen der Akute-Phase-Antwort gemeinsam mit erhöhter Zytokinkonzentration bei hoher Entzündungsaktivität einen suppressierenden Einfluss auf die Synthese des Fibrinstabilisierungsfaktor in der Leber zu haben ^{[175], [18], [34]}.

Es zeigten sich signifikante Beziehungen zwischen Fibrinogen als Akute-Phase-Protein und dem TAT-Komplex als Koagulationsmarker bei der Colitis ulcerosa erhöhter Entzündungsaktivität. Beide sind als Antwort auf die Entzündungsreaktion im Sinne einer vermehrten Hämostase insbesondere bei hoher Aktivität charakteristisch ^[180].

5.1.3. *Beziehung zwischen der Lokalisation und den Parametern*

Bei dem Vergleich der unterschiedlichen Ausdehnungen beim Morbus Crohn unter Berücksichtigung der Aktivitätsschweregrade zeigten sich eine signifikante Thrombozyten- und Fibrinogenerhöhung und eine Faktor XIII-Erniedrigung bei dem ileocolischem Befall gegenüber einer alleinigen Ileitis bei einem Aktivitätsindex über 150 (Abb. 27, 28). Ebenso stellten sich bei der Colitis ulcerosa höhergradiger Aktivität eine Thrombozytenerhöhung bzw. eine Faktor XIII-Erniedrigung bei der Totalcolitis gegenüber der Linkscolitis dar (Abb. 31). Dieses Phänomen lässt sich am ehesten an der Ausdehnung der Entzündungsreaktion auf das Ausmaß der befallenen Mukosafläche bei C.U. mit einem kontinuierlichen Befallsmuster erklären^[180].

Ferner zeigte sich bei niedriger Aktivität beim Morbus Crohn eine signifikante Erhöhung der Thrombozytenzahl bei der Ileitis gegenüber der Colitis. Talstad et al^[160] beobachteten gehäuft Thrombozytosen bei alleinigen Colonbefall, was aber von uns nicht bestätigt werden konnte.

Bei der Colitis ulcerosa niedrigerer Entzündungsaktivität konnte ein signifikant erhöhter TAT-Komplex bei einem Totalbefall des Colon gegenüber den anderen Befallsmustern, wie Proktitis, Proktosigmoiditis oder Linkscolitis, beobachtet werden und bestätigte somit die Ergebnisse von Vrij et al^[180] (Abb. 29, 30). Sie fanden einen deutlich erhöhten TAT-Spiegel bei ausgedehnter Colitis entgegen der Proktosigmoiditis und werteten dies als Beziehung zwischen dem Ausmaß des Mukosadefektes und die Aktivierung der Gerinnung. Gleichzeitig stützen sie das Konzept, dass eine vermehrte Ausdehnung des Befalls mit einer zunehmenden Generalisierung der systemisch entzündlichen und hämostatischen Antwort einhergeht.

5.1.4. *Beziehung zwischen Parametern und Medikation*

Im Folgenden soll der Einfluss der Medikation auf statistisch signifikante Unterschiede der einzelnen Parameter diskutiert werden. Dabei muss einschränkend darauf hingewiesen werden, dass auf Grund der niedrigen Fallzahl innerhalb der Medikationsgruppen eine Unterteilung nach Aktivitätsschweregraden und der Lokalisation keine Berücksichtigung fand.

Bei der Betrachtung der Leukozytenzahl der Morbus Crohn-Patienten ließen sich Signifikanzen zwischen den einzelnen Medikationsgruppen feststellen, wobei besonders zwischen der Gruppe ohne gegenüber den Gruppen mit Medikation der Unterschied deutlich wurde. So befand sich die Mittelwerte der Leukozyten während einer Behandlung mit Prednisolon, der Kombination Prednisolon mit Sulfasalazin bzw. Prednisolon-Sulfasalzin mit Imurek oberhalb der Norm. Hingegen lagen die Mittelwerte der Gruppe ohne Medikation im mittleren Normbereich (Abb. 32), sodass sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit bzw. ohne Medikation ergab. Einschränkend sei erwähnt, dass 8 von 9 Morbus Crohn-Patienten ohne Medikation eine

niedrige Entzündungsaktivität ihrer Erkrankung aufwiesen, bei der weniger eine Leukozytose im Sinne einer Entzündungsreaktion zu erwarten wäre.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der alleinigen Behandlung mit Sulfasalazin und der Gruppe ohne Medikation bezüglich der Leukozyten beim M.C. (Abb. 32). Jedoch ergab sich eine signifikant niedrigere Leukozytenzahl für die Sulfasalazingruppe- verglichen mit der Prednisolon- bzw. der Sulfasalazin-Prednisolon-Gruppe beim M.C. (Abb. 32). Dieser Zusammenhang lässt sich am Schweregrad der Entzündung erklären, anhand dieser eine entsprechende Wahl für die geeignete Medikamente oder Kombinationen getroffen werden. Linskens et al ^[88], Van Bodegraven et al ^[176] und auch wir kamen während der Sulfasalazin-Prednisolon-Behandlung einer vergleichsweise signifikant erhöhten Leukozytenzahl gegenüber der Sulfasalazin-Gabe bei Colitis ulcerosa (Anhang Abb. 45). Stadnicki et al ^[153] beschrieben, dass Glukokorticoide einen Anstieg der neutrophilen Granulozyten induzieren könnten.

Eine ähnliche Erklärung ergebe sich für das signifikante Verhalten der Thrombozyten beim Morbus Crohn bezüglich der Gruppen ohne bzw. mit Medikation. Dabei wäre ein Anstieg ein Merkmal erhöhter Entzündungsaktivität (Abb. 33).

Hinsichtlich der Colitis ulcerosa ergab sich für die Thrombozyten zwischen der Sulfasalazin- und der Prednisolon-Sulfasalazin-Gruppe ein signifikanter Unterschied, welcher sich analog deuten ließe (Anhang Abb. 45). Dies stimmte mit den Ergebnissen von Linskens et al ^[88] und anderen Untersuchern ^{[176], [189]} überein. Carty et al ^[17] gehen von einer hemmenden Wirkung des 5-ASA auf die Thrombozytenaktivität aus.

Eine signifikante Fibrinogenerhöhung konnten beim M.C. für die Gruppe mit Prednisolon- gegenüber der ohne Behandlung bzw. alleiniger Sulfasalazintherapie ermittelt werden (Abb. 33). Für C.U. war dies bei Sulfasalazin in Kombination mit Prednisolon gegenüber Sulfasalazin der Fall. Eine mögliche Erklärung ließe sich in einer erhöhten Entzündungsaktivität beider Erkrankungen finden, welche einen Konzentrationsanstieg des Fibrinogens sowohl als Akute-Phase-Protein als auch als Marker der Koagulation zur Folge hätte. Bei entsprechender Entzündungsaktivität könnte der Einsatz von Prednisolon gerechtfertigt sein. Zu diesem Resultat hinsichtlich der C.U. kamen Van Bodegraven et al ^[176] und andere Untersucher ^{[88], [71]} ebenfalls.

Bei den Colitis ulcerosa-Patienten ließ sich darüber hinaus eine statistisch signifikante Faktor XIII-Erniedrigung und eine Interleukin 6-Erhöhung bezüglich der Sulfasalazin-Prednisolon- gegenüber der Sulfasalazin-Gruppe feststellen (Abb. 34). Dabei sei angemerkt, dass bei den Patienten mit Prednisolon-Behandlung häufiger eine erhöhte Entzündungsaktivität als bei den rein sulfasalazinbehandelten Patienten vorliegt. Demzufolge käme der Entzündungsreaktion eine ursächliche Rolle zu. In einigen Studien wird von einer suppressierenden Wirkung des 5-ASA auf die

Mukosa-Zytokine bei CED gesprochen ^{[127], [14]}. Louis et al ^[89] fanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich IL6. Parallel konnten Linskens et al ^[88] und andere Untersucher ^[176] einen Abfall des Faktor XIII im schweren Schub der Colitis ulcerosa bei einer Behandlung mit Prednison und Sulfasalazin feststellen. Sie beobachteten zudem im Verlauf abnehmender Entzündungsaktivität in Richtung Remission nach stufenweiser Reduktion der Steroide und unter Beibehaltung der 5-ASA-Therapie einen Anstieg des FXIII in den Normbereich.

5.1.5. Beziehungen zwischen den Parametern, dem Geschlecht und des Alter unter Berücksichtigung der Entzündungsaktivität

Beim Vergleich des Protein C zeigte sich bei hoher Entzündungsaktivität der Colitis ulcerosa bei Frauen eine höhere Protein C-Aktivität gegenüber den männlichen Untersuchten, obgleich sich kein Abweichen jenseits der Normgrenzen nachweisen ließ. Darüber hinaus zeigten die männlichen Colitis-Patienten gegenüber den weiblichen bei hoher Entzündungsaktivität eine deutlich höhere Leukozytenzahl (Abb. 35). Nun kann vermutet werden, ob während der aktivierten Erkrankung das männliche Geschlecht mit einem massiveren Anstieg der Leukozyten als ein Zeichen der starken Entzündungsreaktion im Bereich der befallenen Mukosa zu reagieren vermag. Möglicherweise scheinen die aktivierten Leukozyten mit ihren stimulierenden Effekt auf Akute-Phase-Proteine einen suppremierenden Einfluss auf das Protein C zu haben. Die Mittelwerte lagen dennoch bei hoher Entzündungsaktivität innerhalb des Normbereiches und würden möglicherweise ohne klinische Relevanz bleiben ^[82].

In der Literatur konnte bezüglich des Verhaltens der Parameter beim Vergleich beider Geschlechter keine Unterschiede gefunden werden ^[109].

Bei der Betrachtung des Alters korrelierten die Thrombozyten negativ ($R=-0,48$, $p=0,002$) mit steigenden Lebensjahren bei Patienten mit Morbus Crohn niedriger Entzündungsaktivität (Abb. 36). Möglicherweise vermag der Körper mit zunehmendem Alter nur langsam mit einem Anstieg der Mediatoren der Akute-Phase-Reaktion und entsprechend einer vermehrten Synthese der Thrombozyten auf leichte verglichen mit hohen Entzündungsreaktionen zu reagieren. In der Literatur gibt es dazu keine Aussagen.

Bei C.U.-Patienten mit erhöhter Entzündungsaktivität zeigte sich ein Zusammenhang zwischen zunehmendem Lebensalter und Anstieg des TAT-Komplexes ($R=0,45$, $p=0,003$; Abb. 36). Da TAT einen Index für die Gerinnungsaktivität darstellt, liegt die Annahme nah, dass mit dem Alter das Risiko für die Entwicklung thromboembolischer Ereignisse steigt ^[154]. Dies ist vorwiegend durch die altersbedingten Gefäßveränderungen begründet. Dagegen zeigte die Studie von Grip et al ^[38], dass thromboembolische Ereignisse bei CED häufiger im jüngeren Alter als bei der allgemeinen Bevölkerung auftreten würden.

5.1.6. Vergleich zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Bei der Gegenüberstellung vom M.C. und der C.U. zeigten sich auch nach Berücksichtigung der Aktivitätsschweregrade nur bei wenigen Parametern statistisch signifikante Unterschiede (Tab. 24, 25). Dazu gehörten die Thrombozyten, durch die sich die Erkrankungen dadurch voneinander unterschieden, dass bei niedriger Entzündungsaktivität eine Erhöhung der Thrombozytenzahl beim Morbus Crohn und bei erhöhtem Schweregrad bei der Colitis ulcerosa vorlag. Dabei war der Unterschied jeweils nur sehr gering ausgeprägt. Webberley et al ^[184] beobachteten die Thrombozytenzahlerhöhung genau anders herum, wenn auch ohne statistische Signifikanz. Andoh et al ^[2] und andere Untersucher konnten bei Zunahme der Entzündungsaktivität auch eine Erhöhung der Thrombozyten beobachten, dennoch ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen M.C. und C.U. feststellen.

Ferner präsentierten sich beim Morbus Crohn niedriger Aktivität eine höhere Leukozytenzahl im Vergleich zur Colitis ulcerosa, wobei dieses Phänomen mit dem transmuralen Befall des Darms erklärt werden könnte. Stattdessen bleibt bei der C.U. die Entzündung auf die Mukosa beschränkt.

Bei hohem Entzündungsgrad der C.U. zeigte sich eine signifikante Erniedrigung der Hb und des Hk gegenüber dem M.C. Dieser Unterschied könnte auf einen höheren Blutverlust bei der Colitis hinweisen, welcher in der Klinik bei schweren Aktivitätsgraden gehäuft in Form von schleimig-blutigen Stühlen beobachtet werden kann.

5.2. Diskussion der Zytokine

5.2.1. Interleukin 6

Das Interleukin 6 spielt bei der Immunantwort eine bedeutende Rolle und agiert als ein Vermittler bei entzündlichen Reaktionen, indem es die Produktion der Akute-Phase-Proteine stimuliert. So hielten wir es für bedeutsam, diesen Parameter auf seine Veränderungen im Krankheitsverlauf des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa zu untersuchen, um eine Beziehung zwischen IL6 und einer klinischen Relevanz einer Hyperkoagulabilität herstellen zu können.

Während unserer Untersuchungen ließen sich für M.C. 64 und für C.U. 76 IL6-Werte ermitteln, die eine breite Streuung aufwiesen. Dennoch zeichnete sich eine Tendenz hinsichtlich einer gesteigerten IL6-Konzentration im Plasma mit Zunahme der Entzündungsaktivität ab, die sich bei beiden Darmerkrankungen ähnelten. Nichts desto trotz konnte nur für die C.U. eine statistische Signifikanz von $p=0,008$ nachgewiesen werden (Abb. 19).

Larsen et al ^[82] und Mitsuyama et al ^[100] untersuchten in ihren Studien Interleukin 6 als Mediator der Entzündung, wobei sich sowohl bei der C.U. als auch bei M.C. eine statistische Signifikanz

zwischen den Aktivitätsgruppen feststellen ließen. Nebenher zeigte sich bei Larsen et al ^[82] eine positive Korrelation zwischen IL6 und der Entzündungsaktivität bei der Colitis ulcerosa, was mit unseren Ergebnissen und denen anderer Untersucher übereinstimmte ^{[40], [107], [91]}. Es wird angemerkt, dass an Entzündungsreaktionen, wie sie bei einer aktiven C.U. stattfinden, das Zytokin IL6 zum Einen als Mediator an einer Entzündung und zum Anderen an der Aktivierung des Koagulationssystem beteiligt ist ^{[62], [155], [47]}. Darüber hinaus wird IL6 mit einer Abnahme der Kapazität des Antikoagulationssystems in Verbindung gebracht.

Mehrfach wurde in vergangenen Studien über eine Hochregulierung des Interleukin 6 in aktivem M.C. und der C.U. ^{[41], [60], [132], [133], [81]} und analog bei einem Rückgang der entzündlichen Prozesse zur Remission einer signifikanten Abnahme dieses Zytokins berichtet ^[187].

Raddatz et al ^[129] quantifizierten die mRNA expremierten Zytokine aus Darmschleimhautbiopsien von 33 Colitis ulcerosa- und 21 Morbus Crohn-Patienten und 11 Kontrollen mittels PCR. Dabei stellte sich neben IL1-beta und TNF-alpha das IL6 sowohl bei M.C. als auch bei der C.U. als das meist dominierende Zytokin im entzündeten Gewebe dar. Daneben konnte eine signifikante Erhöhung der IL6-Expression bei aktiver Erkrankung verglichen mit Kontrollen und zusätzlich zwischen den Aktivitätsgruppen bei der Colitis ulcerosa festgestellt werden. Darüber hinaus wies dieses proinflammatorische Zytokin eine selektive Expression im entzündeten Gewebe auf, was sich in einer Korrelation mit der klinischen Aktivität bei der C.U. ^[129] und beim M.C. ^[7] äußerte. Zudem korreliert der IL6-Spiegel mit der Ausdehnung der aktiven Erkrankung ^{[101], [56]}. Eine strikte Unterscheidung zwischen entzündlicher und nicht entzündlicher Mukosa macht IL6 zu einen brauchbarer Marker intestinaler Entzündungsaktivität. Raddatz et al ^[129] gehen davon aus, dass sich die betroffene Schleimhaut am Anfang der Entzündung durch ein vermehrtes Einwandern der Makrophagen auszeichnet, welche an einer gesteigerten Produktion proinflammatorischer Zytokine u. a. des Interleukin 6 beteiligt sind. Diese wiederum stellen Mediatoren für die hepatische Expression von Akute-Phase-Proteinen dar ^[130] und induzieren darüber hinaus die Aktivierung und Reifung von B- und T-Zellen ^{[65], [77]}. Insgesamt wird IL6 als wichtigster Induktor der Akuten-Phase-Antwort bei der C.U. propagiert ^[129].

Ziel der Studie von Louis et al ^[89] war es, eine Methode zu etablieren, mit der eine Voraussage über einen wahrscheinlichen Rückfall bei ruhendem Morbus Crohn zu treffen wäre. Dabei untersuchten sie das Verhalten verschiedenster klinischer und biologischer Parameter, darunter auch IL6, bei 36 z. T. unbehandelten Patienten über ein Jahr. Unter den getesteten Parameter besaß IL6 mit einer Plasmakonzentration über 20 pg/ml die stärkste Aussagekraft bezüglich eines Rückfalls. IL6 könnte im Verlauf des ruhenden M.C. nützliche Informationen über den klinischen Zustand des Patienten und die Effizienz seiner Therapie geben. So spielt dieses Zytokin

eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der CED, wobei nicht zuletzt die Synthesehemmung zu neuen Entwicklungen in der Therapie führen werde ^{[146], [138]}.

5.2.2. Beziehungen zwischen IL6 und den hämostaseologischen Parametern

Bei der Betrachtung des Interleukin 6 im Bezug auf die hämostaseologischen Parameter ergaben sich einige interessante Beziehungen (Tab. 14, 15, 17).

U.a. ließ sich bei hohem Schweregrad der C.U. ein Zusammenhang zwischen den Thrombozyten und dem IL6 erkennen (Abb. 26). Dabei stellte IL6 einen Mediator der Entzündung dar, der an der Freisetzung von Thrombopoetin und somit an der Induktion der reaktiven Thrombozytose im Rahmen der CED beteiligt ist ^{[82], [47], [139]}.

Auch bezüglich des Fibrinogen ergaben sich Beziehungen, wobei es mit IL6 bei M.C. beider Aktivitätsschweregrade korrelierte (Abb. 20, 24). Dabei vermag das IL6 die Synthesekapazität der Leber zugunsten der Entzündungsantwort insbesondere bei erhöhter Aktivität zu induzieren. Dementsprechend werden vermehrt Akute-Phase-Proteine wie z.B. das Fibrinogen produziert ^{[175], [18], [34], [65], [77]}.

Interessante Zusammenhänge ließen sich nicht zuletzt für den Faktor XIII feststellen, welcher negativ mit IL6 sowohl der C.U. als auch des M.C. erhöhter Aktivität korrelierte (Abb. 24, 26). Der resultierende FXIII-Abfall beim Anstieg des IL6 erklärten Van Bodegraven et al anhand der Zytokine, die zu einer Änderung der Synthesekapazität in Richtung Akute-Phase-Antwort der Leber führen, so dass es zu einer Suppression der Faktor XIII-Synthese kommen könnte ^{[175], [18], [34]}.

5.3. Ergebnisse der Gerinnungsdiagnostik der Patientengeschichten

Bei der Untersuchung von 9 Patienten mit Thrombosen im Verlauf ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankungen konnten eine APC-Resistenz bei einem C.U.- und einem M.C.-Patienten während der Thrombophiliediagnostik festgestellt werden. Bei letzterem lag zusätzlich ein mäßig erniedrigtes Protein S vor. Bei den Untersuchten traten rezidivierende Beinvenenthrombosen unter den akuten Schüben der Erkrankung auf. Ursache einer APC-Resistenz stellt die Faktor V Leiden-Mutation (G1691A) dar, deren heterozygoter Defekt mit einem 3- bis 7-fachen und deren homozygoter Defekt mit einem 50 bis 100fachen lebenslangen Risiko für Thrombosen einhergeht ^{[6], [221]}. Mehrere vorangegangene Studien befassten sich mit der APC-Resistenz im Zusammenhang mit thromboembolischen Ereignissen und der CED ^{[59], [188], [87], [49], [110], [48], [45], [178], [71], [42], [156], [117], [105], [168], [64], [6]}. Atvall et al ^[6] berichteten diesbezüglich von einer Prävalenz von 6,6% für Morbus Crohn und von 12,7% für die Colitis ulcerosa. Der Defekt steht nicht speziell in Verbindung mit der CED selbst. Dennoch besteht insbesondere beim Vorliegen dieses Defek-

tes ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung thromboembolischer Ereignisse ^{[110], [6]}. Nebenher wird angemerkt, dass Thrombosen gehäuft im venösen System anzutreffen sind ^[23]. Dies konnten wir mit unseren Beobachtungen unterstützen. Die Mehrheit der untersuchten Patienten wiesen Beinvenenthrombosen auf. Darüber hinaus traten diese Ereignisse im Verlauf eines akuten Schubes in Erscheinung, so dass auch dieses Phänomen mit den Aussagen in der Literatur übereinstimmte ^[159].

Bei 2 Morbus Crohn-Patienten konnten eine Hyperhomocysteinämie bzw. bei 3 C.U.- und einem M.C.-Patienten eine C677T MTHFR-Mutation diagnostiziert werden. Bei allen kam es zu Beinvenenthrombosen und darüber hinaus bei zwei Patienten zu einer Lungenembolie bzw. Thrombose der Halsvenen. Die Mutation ist für CED-Patienten gegenüber der allgemeinen Bevölkerung laut Papa et al nicht häufiger nachgewiesen worden ^[115]. Für die alleinige MTHFR-Mutation konnte bisher kein eindeutig erhöhtes Thromboserisiko nachgewiesen werden. Entscheidend dafür ist die Kombination mit weiteren prädisponierenden Faktoren wie z.B. einem gleichzeitigen Vitamin B12- und/oder Folsäure-Mangel. Eine Mutation im MTHFR-Gen bedingt mit einer zusätzlichen Faktor V-Leiden- oder Prothrombin G20210-Mutation eine weitere Steigerung des Thromboserisikos. Eine homozygote Mutation im MTHFR-Gen vom Typ 677T in Kombination mit niedrigem B12- oder Folatstatus kann zu einer Hyperhomocysteinämie führen ^[222]. Eine Hyperhomocysteinämie wird mit einem Risiko für thromboembolische Ereignissen insbesondere für M.C. und C.U. im Vergleich zu Kontrollen in Verbindung gebracht. Eine verstärkte Inzidenz wird im Rahmen der CED in der Literatur diskutiert ^{[116], [70], [111], [135], [20]}. Homocystein kann aus vielerlei Gründen erhöht sein. Dabei spielen Medikamente wie Sulfasalazine und Methotrexate als Folat-Inhibitoren aber auch die insuffiziente enterale Resorption von Vitamin B12 und Folsäure eine Rolle ^{[116], [70], [111], [135], [20]}. Mahmood et al ^[94] berichteten, dass beim Morbus Crohn tendenziell häufiger mit einer Vitamin B12-Mangelresorption zu rechnen sei, da diese Patienten sich auf Grund von gefürchteten Komplikationen wie z.B. Stenosen häufiger einer Resektionsoperation unterziehen müssen. So konnten auch wir bei einem der Morbus Crohn-Patienten mit Hyperhomocysteinämie einige Jahre vor der Beinvenenthrombose in der Anamnese eine Ileumteilresektion ermitteln.

Zudem ergab die Gerinnungsdiagnostik eines C.U.-Patienten neben der bereits erwähnten C677T MTHFR-Mutation auch eine heterozygote G20210A Prothrombin-Mutation, wobei keine erhöhte Prävalenz bei CED in Vergleich zur Gesamtbevölkerung in vorangegangenen Studien ermittelt werden konnte ^{[42], [117], [94], [45]}.

5.4. Heterogenität der hämostaseologischen Parameter

Die ermittelten Ergebnisse dieser Studie erlauben auf Grund ihrer Heterogenität nur unzureichend allgemeingültige Aussagen zu treffen, so dass z.T. nur eine Tendenz geäußert werden kann. Bei der Ermittlung der Parameter von den 168 Patienten wurden bei den ambulant betreuten Patienten zum Teil auswärtige Labore genutzt. Die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden können dadurch zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Daten führen. Aufgetretene Diskrepanzen zwischen den Daten könnten durch die subjektive Einteilung in Aktivitätsgruppen erklärt werden. Zur Berechnung kamen Aktivitätsindices zum Einsatz, die durch geringen Aufwand eine oberflächige Einteilung ermöglichen und damit eine gängige Methode zur Abschätzung des aktuellen Erkrankungsschweregrades darstellen. Diese Indices sind dabei durch Beantwortung von Fragen bezüglich der Stuhlfrequenzen, Bauchschmerzen, Allgemeinbefinden u.s.w. gekennzeichnet, wobei eine psychische Komponente nicht unbeachtet bleiben darf (Tab. 3, 4). Auch die subjektive Einschätzung des Arztes spielt eine wesentliche Rolle.

Des Weiteren müssen die Einteilungen in Medikations- und Ausdehnungsgruppen erwähnt werden. Die dabei jeweils kleine Patientenzahl führte zu einer Minderung der statistischen Aussagekraft. Möglicherweise spielt auch das Geschlecht eine Rolle.

5.5. Risiko thromboembolischer Komplikationen

Der hyperkoagulatorische Status in den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist komplex und unterliegt Störungen aller 3 Komponenten der Gerinnung: Thrombozyten, Koagulation und Fibrinolyse. Insgesamt stellen Thromboembolien eine häufige extraintestinale Komplikation der CED dar ^[169].

Während der Untersuchung der 168 Patienten ließen sich Thrombozytenveränderungen im Sinne einer reaktiven Thrombozytose beim Morbus Crohn mit 17,1% niedriger und 47,2% hoher Aktivität und bei der Colitis ulcerosa mit 10% bei niedrigem und 46,3% bei hohem Entzündungsgrad feststellen. Dies könnte Hinweis auf eine intravasale Plättchenaggregation mit Thrombusbildung geben ^[28].

Daneben konnten bei hohem Entzündungsgrad beim M.C. ein erhöhter Fibrinogenspiegel von 44,4% und bei der C.U. von 46,3% gefunden werden. Ebenso diente der TAT-Komplex als Hinweis erhöhter Koagulabilität und zeigte bei hoher Entzündungsaktivität beim M.C. einen Anstieg des TAT bei 30,6% und bei der C.U. bei 56,1% der Patienten. Eine hohe Entzündungsaktivität der CED und insbesondere Komplikationen wie Fisteln, Abszesse und Strikturen scheinen mit einem erhöhten Thromboembolie-Risiko und dementsprechend mit verlängerten Krankenhausaufenthalten und einer höheren Mortalitätsrate assoziiert zu sein ^{[106], [74], [99], [58]}.

Bei 9 CED-Patienten mit stattgehabten thromboembolischen Ereignissen erfolgte eine Thrombophiliediagnostik. Es ließen sich neben 2 APC-Resistenzen und einer G20210A Prothrombin-Mutation auch 4 C677T-MTHFR-Mutationen und zwei Hyperhomocysteinämien diagnostizieren.

Bei den Gerinnungsinhibitoren Protein S/ C und Antithrombin konnten nur geringe Veränderungen gefunden werden. Sie spielen als mögliches Thromboserisiko bei unserer sowie auch bei anderen Untersuchungen eine untergeordnete Rolle ^{[82], [42], [54], [23], [151], [59]}.

Bei schweren Krankheitsverläufen muss auf eine parenterale Ernährung mittels ZVK und insbesondere auf eine Immobilität der Patienten als weitere Risikofaktoren für Thrombosen hingewiesen werden ^[169].

6. Klinische Konsequenzen aus den Untersuchungsergebnissen für Therapie und Verlaufskontrolle

Auf Grund der heterogenen Ergebnisse lassen sich nur einschränkend Aussagen treffen, anhand welcher klinische Konsequenzen hinsichtlich eines Risikos thromboembolischer Komplikationen abgeleitet werden können. Dabei zielt das Management besonders auf die Thromboseprophylaxe bei Immobilisation von hospitalisierten Patienten mit einer aktiven chronisch entzündlichen Darmerkrankung ab. Dazu zählen die Frühmobilisation insbesondere nach einer Operation und die Versorgung mit Kompressionsstrümpfen ^{[169], [16]}. Die Antikoagulationsbehandlung zum Beispiel mit unfraktioniertem und LMW-Heparin bei hospitalisierten Patienten wird derzeit auf Grund einer nicht nachgewiesenen Wirksamkeit einer Remissionsinduktion in einer Metaanalyse und eines Blutungsrisikos nicht generell empfohlen. Dennoch rechtfertigt die hohe Mortalitätsrate durch thromboembolische Komplikationen eine Thromboembolieprophylaxe mit Heparin ^[183]. In mehreren unkontrollierten Studien hat sich die Behandlung mit Heparin als ebenso effektiv wie mit Korticosteroiden erwiesen. Prothrombotische Veränderungen des Gerinnungssystems und die Anwesenheit von entzündlichen Prozessen an den gastrointestinalen Gefäßen sowie Mikrothromben innerhalb der Darmmukosa weisen auf einen hyperkoagulatorischen Zustand als wichtigen Faktor in der Pathogenese der CED hin. Eine Kombination von Heparin und Korticosteroiden soll die rektale Blutungshäufigkeit, die Stuhlfrequenz, den chirurgischen Interventionsbedarf und die Mortalität senken. Parallel wurde ein therapeutischer Nutzen einer Heparin-Gabe bei der steroidresistenten Colitis ulcerosa beschrieben. Einerseits spielt der antikoagulatorische Effekt, durch welchen submukosale Thrombosen und Mikroinfarkte verringert werden, eine bedeutende Rolle. Andererseits ist die immunmodulatorische oder entzündungshemmende Wirkung des Heparins erwähnenswert. Letzteres äußert sich durch eine Hemmung der Neutrophilen-

Rekrutierung aufgrund einer Reduktion der selektin- und integrinvermittelten Leukozytenadhäsion und der proinflammatorischen Zytokine. Darüber hinaus wird eine Beeinflussung der Rezeptorbindungsstellen zugunsten von Fibroblasten-Wachstumsfaktoren beschrieben, worunter die Heilungstendenzen der ulzerierten Mukosa gefördert werden ^{[120], [4], [53], [147], [19]}. Während der stationären Behandlung im Rahmen eines akuten Schubes sollte dennoch die Indikationsstellung zur Behandlung mit Heparin individuell in Abhängigkeit von der klinischen Vertretbarkeit für eine Blutungsgefährdung erfolgen. Nach wie vor werden Glukokortikoiden auf Grund ihrer anti-entzündlichen Wirkung und 5-Aminosalicylaten zur Remissionseinleitung und -erhaltung empfohlen ^{[98], [114], [190], [179]}.

Daneben wird in Studien berichtet, dass Patienten im akuten Schub mit anhaltenden intestinalen Blutungen bei niedrigem FXIII-Spiegel von Substitutionen entsprechender Konzentrate profitieren, indem einerseits die Blutungen vermindert werden und andererseits sie sich positiv auf die Wundheilung der Mukosa auswirken würden ^[185]. In unseren Untersuchungen korrelierten FXIII, Hämoglobin und Hämatokrit für die Colitis ulcerosa negativ mit der Entzündungsaktivität. Sie sollten im Rahmen schwerer Verläufe mit Gefahr anhaltender Blutverluste regelmäßig kontrolliert werden. Gegebenenfalls sollte eine Substitution von FXIII-Konzentraten erfolgen.

Darüber hinaus zeigte sich sowohl für M.C. als auch für die C.U. positive Korrelation für Leukozyten und Thrombozyten mit dem Entzündungsschweregrad. Zusätzlich konnte für Fibrinogen bei beiden Erkrankungen bzw. für IL6 und den TAT-Komplex bei der C.U. ein Zusammenhang ermittelt werden. IL6 gehört aufgrund des hohen technischen Aufwands und den enormen Kosten nicht zur Routineverlaufskontrolle. Eine Erhöhung des Fibrinogens ist im Rahmen von chronisch-entzündlich ablaufenden Akute-Phase-Reaktionen zu erwarten. Daher könnte auf die Bestimmung in der Routinediagnostik verzichtet werden. Zur Erfassung einer Hyperkoagulation stellt der TAT-Komplex einen sehr sensiblen Indikator dar, da die Komplexbildung direkt von der lokalen und systemischen Thrombinbildung abhängt ^{[223], [224]}. Ein erhöhtes thromboembolisches Risiko wird angezeigt, dennoch muss ein klinisch signifikantes Ereignis nicht ausgelöst werden. Die Bestimmung von TAT bei thrombotischen Erkrankungen ist von diagnostischem Interesse, wenn zuvor niedrige Ausgangswerte bekannt waren. Daher könnte auf die Bestimmung in der Routinediagnostik im Rahmen der Kosten-Nutzen-Überlegung verzichtet werden, wenn kein klinischer Verdacht für ein thromboembolisches Ereignis vorliegt ^[225]. Darüber hinaus sollten CRP, Leukozyten und Thrombozyten als Verlaufskontrolle bestimmt werden.

Die bedeutendsten Risikofaktoren für die Ausbildung venöser Thrombosen stellen die Faktor V Leiden-Mutation und die Hyperhomocysteinämie dar, die im Vergleich zur Gesamtbevölkerung bei den Patienten mit CED nicht häufiger vorkommen ^[166]. Bei Präsenz erhöhen sie jedoch er-

heblich das Risiko von thromboembolischen Komplikationen, was in unseren Untersuchungen bestätigt werden konnte. Bei einer stationären Behandlung im Rahmen eines akuten Schubes sollte eine Thrombophiliediagnostik den Patienten vorbehalten bleiben, die in der Eigen- und/oder Familienanamnese eine Thrombose aufweisen. Bei einem positiven Befund bezüglich einer Thrombophilie wird eine Antikoagulationstherapie empfohlen, die sich nicht von der Therapie nicht-CED erkrankter Thrombophiliepatienten unterscheidet ^{[73], [173], [128]}.

Patienten mit erhöhten Homocysteinwerte oder einer Methyltetrahydrofolatreduktase-Mutation sollten präventiv Vitamin B6/12 und Folsäure substituiert werden ^{[94], [137], [169]}.

Daneben spielen der Antikoagulationfaktor-Mangel wie Protein C/ S und Antithrombin in unserer sowie in Studien anderer eine untergeordnete Rolle ^[72]. Auf die Bestimmung von Protein C und S sowie Antithrombin kann im Akutstadium einer Thrombose oder im akuten Schub mit entsprechender Akuter-Phase-Reaktion wegen falsch-niedrigen Werten auf Grund erhöhter Umsätze oder im Rahmen einer Antikoagulationstherapie verzichtet werden ^[226].

Der Nikotinabusus beim Morbus Crohn, Antikonzeptiva- und Hormonersatztherapie bei der CED stellen weitere Risiken dar, die es nach Möglichkeit zu vermeiden gilt ^[169].

7. Zusammenfassung

In diese Studie wurden 168 Patienten, die sich in ambulanter und stationärer Behandlung der Abteilung Gastroenterologie der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikum Rostock befanden, mit einbezogen. Unter den 91 Colitis ulcerosa- und 77 Morbus Crohn-Patienten befanden sich 56 bzw. 47 Frauen und 35 bzw. 30 Männer. Dabei lag das Durchschnittsalter für M.C. bei 34,3 und für C.U. bei 39,3 Jahren. Die Durchschnittserkrankungsdauer betrug bei M.C. 6,4 und C.U. 6,7 Jahre.

Für die Einteilung nach dem **Aktivitätsgrad** kamen für den M.C. der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) nach Best und für die C.U. der Aktivitätsindex nach Rachmilewitz zum Einsatz. Dabei erfolgte die Unterteilung in zwei Gruppen mit einem Index von ≤ 150 bzw. >150 bei M.C. Analog dazu erfolgte bei der C.U. die Unterteilung nach dem Index ≤ 4 und >4 .

Nach der **Lokalisation** wurde beim M.C. in 3 Gruppen, Ileitis, Colitis und Ileocolitis, bei der C.U. in 4 Gruppen, Proktitis, Proktosigmoiditis, Linkscolitis und Totalcolitis unterteilt.

Nach **Medikation** konnten für die CED 5 Gruppen unterteilt werden: 1. Mesalazin bzw. Sulfasalazin, 2. Prednisolon, 3. Mesalazin bzw. Sulfasalazin und Prednisolon, 4. Mesalazin bzw. Sulfasalazin und Prednisolon und Imurek bzw. Anti-CD4-AK und 5. keine Medikation.

Die **statistische Auswertung** erfolgte mit SPSS für die Bestimmung der statistischen Signifikanzen anhand des Mann-Whitney-Tests. Es schlossen sich die Rangkorrelationsberechnungen nach Spearman an.

Zu den untersuchten Parametern zählen:

Für **Quick, PTT, Antithrombin (AT), Protein C, Protein S** konnten bei der CED keine signifikanten Unterschiede zwischen den Aktivitätsgruppen gefunden werden.

Für die **Thrombozyten, Leukozyten und dem TAT-Komplex** ließen sich mit steigender Entzündungsaktivität bei beiden Erkrankungen ein Anstieg verzeichnen, wobei sich für die C.U. ein signifikanter Unterschied ergab. Es zeigte sich tendenziell eine Korrelation für die Thrombozytenzahl sowohl bei M.C. als auch bei C.U. mit den Einzelwerten des Aktivitätsindex. Beim TAT-Komplex ließ sich für die C.U. eine signifikante Korrelation zum Aktivitätsindex nachweisen.

Das **Fibrinogen** zeigte als Akute-Phase-Protein bei beiden Erkrankungen signifikant erhöhte Werte bei hoher Entzündungsaktivität. Es konnte tendenziell eine Korrelation mit den Einzelwerten der Indexgruppen gefunden werden.

Mit Zunahme der Entzündungsaktivität erfolgt eine Abnahme des **Faktor XIII, des Hb und Hk**, dabei stellen sich die Unterschiede zwischen den Aktivitätsgruppen bei der C.U. signifikant dar. Darüber hinaus konnte für die C.U. eine negative Korrelation bezüglich der Aktivitätsindexeinzelwerte nachgewiesen werden.

Bei der Untersuchung der **Beziehungen zwischen den Parametern** zeigte sich sowohl bei M.C. als auch bei C.U. beider Aktivitätsschweregrade eine signifikante Korrelation der Thrombozytenzahl mit dem Fibrinogen und den Leukozyten. Weiterhin konnte für beide Erkrankungen hoher Entzündungsgrade eine Beziehung zwischen Fibrinogen und den Leukozyten ermittelt werden. Alle diese Parameter stehen im Zusammenhang erhöhter Aktivität im Krankheitsverlauf und stellen eine Reaktion auf den entzündlichen Prozess als Akute-Phase-Reaktion dar. Zudem korrelierte der Faktor XIII bei hohem Entzündungsgrad der Colitis ulcerosa negativ mit den Thrombozyten, bei niedrigem hingegen mit den Leukozyten. Dabei haben die Leukozyten und die aktivierten Thrombozyten im Rahmen des Entzündungsprozesses mit Hilfe der Zytokine einen supprimierenden Einfluss auf die Synthese des FXIII in der Leber. Es zeigten sich signifikante Beziehungen zwischen Fibrinogen als Akute-Phase-Protein und dem TAT-Komplex als Koagulationsmarker bei der C.U. erhöhter Entzündungsaktivität, welche eine Verbindung zwischen der Entzündungsreaktion und der Gerinnungskaskade darstellen könnten.

Bei dem Vergleich der **Erkrankungslokalisation** zeigten sich beim M.C. eine signifikante Thrombozyten- und Fibrinogenerhöhung und eine Faktor XIII-Erniedrigung bei ileocolischem Befall gegenüber einer alleinigen Ileitis bei hoher Aktivität. Ebenso lagen bei der C.U. hochgradiger Aktivität eine Thrombozytenerhöhung bzw. eine Faktor XIII-Erniedrigung bei der Totalcolitis gegenüber der Linkscolitis vor. Dabei stehen Ausmaß der Entzündungsreaktionen und befallenen Mukosafläche in Beziehung zueinander. Bei der C.U. niedrigerer Entzündungsaktivität konnte ein signifikant erhöhter TAT-Komplex beim Totalbefall des Colon gegenüber den anderen Befallsmustern, wie Proktitis, Proktosigmoiditis oder Linkscolitis, beobachtet werden. Dabei steht der Umfang des Mukosadefektes in Verbindung mit dem Ausmaß der Aktivierung der Gerinnung.

Bei der Betrachtung der **Medikationsgruppen** zeigten sich einige signifikante Unterschiede bezüglich der Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten und dem Fibrinogen, IL6 und FXIII während der Behandlung mit Prednisolon bzw. Prednisolon in Kombination mit Sulfasalazin bzw. Sulfasalazin mit Prednisolon und Imurek gegenüber der Gruppe ohne Medikation.

Beim **Vergleich des Geschlechtes** fiel bei der C.U. eine signifikant höhere Leukozytenzahl bei den männlichen gegenüber den weiblichen Patienten auf. Mit zunehmendem **Alter** zeigte sich beim M.C. (Index ≤ 150) eine negative Korrelation mit den Thrombozyten. Bei der C.U. (Index > 4) zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit dem TAT-Komplex.

Bei der **Gegenüberstellung von M.C. und C.U.** stellten sich unter Berücksichtigung der Entzündungsaktivität eine signifikant höhere Thrombozytenzahl bei niedriger Entzündungsaktivität des M.C. und bei erhöhtem Schweregrad bei der C.U. dar. Ferner konnte beim M.C. niedriger Aktivität eine höhere Leukozytenzahl im Vergleich zur C.U. beobachtet werden.

Bei den **IL6-Werten** konnte ein Anstieg mit Zunahme der Entzündungsaktivität bei beiden Erkrankungen, aber mit einem signifikanten Unterschied für die C.U. festgestellt werden. Es zeigte sich nur bei der C.U. ein signifikanter Unterschied zwischen den Aktivitätsgruppen.

Bei den Untersuchungen ließen sich **Beziehungen zwischen den Parametern und IL6** ermitteln, dabei korrelierte IL6 bei der C.U. hoher Aktivität mit den Thrombozyten. Für Fibrinogen zeigten sich Korrelationen mit IL6 beim M.C. beider Aktivitätsschweregrade. Diese Beziehungen verdeutlichen die Verbindungen zwischen Entzündungsreaktion und Koagulationssystem, in deren Netzwerk das proinflammatorische IL6 als Mediator agiert. Dabei korreliert Faktor XIII negativ mit IL6 bei C.U. beider Indexgruppen und bei M.C. der Gruppe erhöhter Aktivität. Das IL6 scheint einen suppressierenden Effekt auf die Synthese des FXIII in der Leber zu haben, in-

dem es möglicherweise zu einer Änderung der Synthesekapazität in Richtung Akute-Phase-Antwort führt.

Bei 9 Patienten (4 C.U. und 5 M.C.) mit **Thrombosen in der Krankengeschichte** erfolgte eine Thrombophiliediagnostik. Dabei ließen sich bei einem C.U.- und M.C.-Patienten eine APC-Resistenz diagnostizieren, bei denen rezidivierend Beinvenenthrombosen auftraten. Daneben konnte bei 2 M.C.-Patienten eine Hyperhomocysteinämie bzw. bei 3 C.U.- und 1 M.C.-Patienten eine C677T MTHFR-Mutation ermittelt werden. Vorallem die APC-Resistenz stellt einen Risikofaktor für die Ausbildung venöser Thrombosen dar, welcher im Vergleich zur Gesamtbevölkerung bei den Patienten mit CED nicht häufiger auftritt. Bei Präsenz eines Defektes erhöht sie jedoch erheblich die Gefahr von thromboembolischen Komplikationen. Daneben kann Homocystein auf Grund von Medikamenten, insuffizienter enteraler Resorption von Vitamin B6/ 12 und Folsäure durch Mangelresorption oder Resektionsoperation kumulieren. Bei einem M.C.-Patient mit Hyperhomocysteinämie erfolgten in der Vorgeschichte eine Rechtshemicolektomie und eine Ileumteilresektion. Zudem ergab die Gerinnungsdiagnostik eines C.U.-Patienten eine heterozygote G20210A Prothrombin-Mutation, wobei es keinen Hinweis auf eine erhöhte Prävalenz bei CED gegenüber der Gesamtbevölkerung gibt.

Die Thrombophiliediagnostik sollte den Patienten vorbehalten bleiben, bei denen es Hinweise in der Eigen- und/ oder Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse gibt. Bei einem positiven Befund bezüglich einer Thrombophilie wird eine Antikoagulationstherapie empfohlen, die sich nicht von der Therapie nicht-CED erkrankter Thrombophiliepatienten unterscheidet.

Im akuten Schub werden eine Thromboembolieprophylaxe mit LMW-Heparinen, die Frühmobilisation, der Einsatz von Kompressionsstrümpfen und eine Vitamin B12- und Folsäure-Substitution empfohlen. Die Indikationsstellung zur Behandlung mit Heparin sollte individuell in Abhängigkeit von der klinischen Vertretbarkeit für eine Blutungsgefährdung erfolgen. Bei schwersten Verläufen mit der Gefahr von Blutungen kann die Substitution von FXIII-Konzentraten indiziert sein. Letztlich werden regelmäßige Laborkontrollen von Thrombozyten, Leukozyten, CRP sowie Hb und Hk und nur bei besonderen Fragestellungen von IL6, Fibrinogen und vom TAT-Komplex empfohlen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Anders O, et al. Übergerinnbarkeit und thrombophile Diathesen. Thiemes Innere Medizin 1999; Thieme-Verlag: 970-976
- [2] Andoh A, et al. Elevated circulating platelet-derived microparticles in patients with active IBD. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2042- 2048
- [3] Andre P et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin-dependent mechanism. *Nat Med* 2002; 8: 247-252
- [4] Ang Y. S. et al. Randomized comparison of unfractionated heparin with corticosteroids in severe active IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1015-1022
- [5] Anthoni C et al. Tissue factor: a mediator of inflammatory cell recruitment, tissue injury, and thrombus formation in experimental colitis. *J Exp Med.* 2007 July; 204 (7): 1595-1601
- [6] Attvall E, et al. What is the impact of resistance to activated protein C (Leiden mutation to factor V) in IBD. *Int J Colorectal Dis* 2005
- [7] Autschbach F, et al. Cytokine messenger RNA expression and proliferation status of intestinal mononuclear cells in noninflamed gut and Crohn's disease. *Virchows Arch* 1995; 426: 51- 60
- [8] Bargen JA, et al. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936; 58: 17-31
- [9] Barnum SR, et al. C4b-binding protein a regulatory component of the classical pathway of complement is an acute-phase protein is elevated in systemic lupus erythematosus. *Complement Inflamm* 1990; 7: 71- 77
- [10] Baumgart D C. Diagnostik und Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa-Übersichtsarbeit. *Dtsch Ärztebl Int* 2009; 106 (8): 123-133
- [11] Bernstein CN, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease; a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 430-434
- [12] Boulière, et al. Acute Budd-Chiari syndrome with hepatic failure and obstruction of inferior vena cava as presenting manifestations of hereditary protein C deficiency. *Gut* 1990; 31: 949- 952
- [13] Brambs HL, et al. Leitlinien Diagnostik und Therapie der Colitis Ulcerosa: *Z Gastroenterol* 2004; 42: 984-1032
- [14] Bruin KF, et al. Modulation of cytokine release from human monocytes by drugs in the therapy of IBD. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 791- 795

- [15] Cabrera-Abreu, et al. Performance of bloodtests in diagnosis of IBD in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004; 89: 69-71
- [16] Carter M J, et al. Guidelines for the management of IBD in adult. *Gut* 2004; 53 (Suppl V): v1-v16
- [17] Carty E, et al. Inhibition of platelet activation by 5-aminosalicylic acid in IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1169- 1179
- [18] Castell JV, et al. Interleukin 6. The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann NY Acad Sci* 1989; 557: 87- 101
- [19] Chande N, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD006774
- [20] Chowers Y, et al. Increased levels of homocysteine in patients with Crohn's disease are related to folate levels. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3498- 3502
- [21] Collins, et al. Platelet aggregation and neutrophil sequestration in the mesenteric circulation in inflammatory bowel disease. *European J of Gastroenterology & Hepatology* 1997; Vol 9 No 11: 1213-1217
- [22] Collins, et al. Platelet dysfunction: a new dimension in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 36: 5-8
- [23] Conlan MG, et al. Prothrombotic abnormalities in IBD. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1089- 1093
- [24] D'Halluin PN, et al. RBC 6-TGN and hemotological parameters in patients with Crohn's disease treated by azathioprine. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 1264- 1269
- [25] Danese S, et al. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in Circulation of IBD patients. *Gut* 2003; 52: 1435-1441
- [26] Danese S, et al. Platelets trigger a CD40-dependent inflammatory response in the microvasculature of IBD patients. *Gastroenterology* 2003; 124: 1249-1264
- [27] De Jong E, et al. Disturbed fibrinolysis in patients with inflammatory bowel disease. A study in blood plasma, colon mucosa and faeces. *Gut* 1989; 30: 188-194
- [28] Dhillon AP, et al. Mucosal capillary thrombi in rectal biopsies. *Histopathology* 1992; 21: 127-133
- [29] Dörner R. *Klinische Chemie und Hämatologie: Entzündungen: Neuere Entzündungsmediatoren*. Georg-Thieme-Verlag 2003; 5. Auflage: 334-335
- [30] Edwards, et al. Activation of blood coagulation in Crohn's disease. Increased plasma fibrinopeptide A and enhanced generation of monocyte tissue factor activity. *Gastroenterology* 1987; 92: 329-337

- [31] Edwards, et al. The course and prognosis of ulcerative colitis. Part III: Complications. *Gut* 1964; 5: 1-22
- [32] Fraser, et al. The efficacy of azathioprine for the treatment of IBD: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-489
- [33] Gasche C, et al. Iron, anaemia, and IBD. *Gut* 2004; 53; 1190- 1197
- [34] Gauldie J, et al. IFN beta2/BSF2/IL6 is the monocyte-derived HSF that regulates receptor specific acute phase gene regulation in hepatocytes. *Ann NY Acad Sci* 1989; 557: 46- 59
- [35] Gerok W, et al. *Die Innere Medizin: Hämorrhagische Diathesen*. Schattauer Verlag 2000; 10. Auflage: 173-193
- [36] Gonzalez JO, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in inflammatory bowel disease: coincidence or cause? *Gastroenterology* 2001; 120 (Suppl), (1): A2303
- [37] Graef V, et al. Venous thrombosis occurring in non-specific ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1966; 117: 377-382
- [38] Grip O, et al. Inflammatory bowel disease promotes venous Thrombosis early in life. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:1619-1623
- [39] Gris JC, et al. Impaired fibrinolytic capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost* 1990; 63: 472-475
- [40] Gross V, et al. Evidence for continuous stimulation of IL6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 102: 514- 519
- [41] Grottrup W, et al. Elevated cell-associated levels of IL1-beta and IL6 in inflamed mucosa of IBD. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 115- 122
- [42] Guédon C, et al. Prothrombotic inherited Abnormalities other than Factor V Leiden mutation do not play a role in venous thrombosis in inflammatory Bowel disease. *AJG* May, 2001; 96, 5: 1448-1454
- [43] Hägel, et al. Persistierende Thromboseneigung bei 35-jährigen Patienten mit Budd-Chiari- Syndrom. *Internist* 1994; 35: 652- 656
- [44] Hanauer S B, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 161-163
- [45] Haslam N, et al. An investigation of the association of the prothrombin G20210A gene mutation and IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 133- 135
- [46] Hayat, et al. Coagulation factor XIII and markers of thrombin generation and fibrinolysis in patients with IBD. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2002; 14: 249- 256

- [47] Heits F, et al. Elevated serum thrombopoietin and interleukin-6-concentrations in thrombocytosis associated with inflammatory bowel disease. *J Interferon cytokine Res* 1999; 19: 757-760
- [48] Helio T, et al. Arg506Gln factor V mutation and val34Leu factor XIII polymorphism in Finnish patients with IBD. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 170- 171
- [49] Heneghan MA, et al. Activated protein C resistance, thrombophilia, and IBD. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (6): 1356- 1361
- [50] Hiraishi, et al. Studies on the mechanisms of leukocyte adhesion to cellulose acetate beads: an in vitro model to assess the efficiency of cellulose acetate carrier-based granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 334- 340
- [51] Hoffmann JC. CED: Standards in Diagnostik und Therapie- Basierend auf den Leitlinien (ECCO, DGVS). *Gastroenterologie* 2007; 2: 414-422
- [52] Hoffmann JC, et al. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Handbuch für Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag 2009; 2. Auflage: 32-65
- [53] Hoffmann JC, et al. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Handbuch für Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag 2009; 2. Auflage: 242-243
- [54] Hudson M, et al. Evidence for activation of coagulation in Crohn's disease. *Blood Coag Fibrinol* 1992; 3: 773-778
- [55] Hudson M, et al. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 733-737
- [56] Hyams JS, et al. Relationship of functional and antigenic IL6 to disease activity in IBD. *Gastroenterol* 1993; 104: 1285- 1292
- [57] Ingram, et al. Plasminogen in ulcerative colitis: the effect of disease activity and nicotine therapy in a randomised controlled trial. *Dig Liver Dis* 2005 Nov; 37 (11): 832-837
- [58] Irving, et al. Review. Thrombosis and Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005; 3: 617-628
- [59] Jackson LM, et al. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *QJM* 1997; 90: 183-188
- [60] Jones, et al. Mucosal interleukin 6 secretion in ulcerative colitis. Effects of anti-inflammatory drugs and T-cell stimulation. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 722-728
- [61] Jorens, et al. Acquired protein C and S deficiency, IBD and cerebral arterial thrombosis. *Blut* 1990; 61: 3007- 310
- [62] Joseph L, et al. Cytokines in coagulation and thrombosis: a preclinical review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 105-11

- [63] Junge, et al. Acute Budd Chiari syndrome, portal and splenic vein thrombosis in a patient with ulcerative colitis associated with antiphospholipid antibodies and protein C deficiency. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 845- 852
- [64] Kader HA, et al. Prevalence of factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase C6771T thrombotic mutations in children with IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 629- 635
- [65] Kishimoto T. The biology of IL6. *Blood* 1989; 74: 1- 10
- [66] Kissner JB, et al. Inflammatory bowel disease. Baltimore: Williams and Wsilkins, 1995; 4th edition: 483
- [67] Köhne G, et al. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Thiemes Innere Medizin: TIM- Stuttgart, New York: Thieme 1999: 615-622
- [68] Korsten, et al. Erworbener Protein C-Mangel bei Colitis Ulcerosa. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 419-424
- [69] Kouroumalis EA, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (3): 776- 781
- [70] Koutroubakis, et al. Hyperhomocysteinemia in Greek patients with IBD. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2347- 2351
- [71] Koutroubakis, et al. Resistance to activated Protein C and low levels of free Protein S in Greek patients with IBD. *AJG* 2000; 95 (1): 190-194
- [72] Koutroubakis, et al. Role of thrombotic vascular risk factors in IBD. *Dig Dis* 2000; 18 (3): 161- 167
- [73] Koutroubakis, et al. Therapy insight: vascular complications in patients with IBD. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2 (7): 266- 272
- [74] Koutroubakis. Venous thromboembolism in hospitalized inflammatory bowel disease patients: the magnitude of the problem is staggering. *Am J Gastroenterol* 2008 Sep; 103 (9): 2281- 2283
- [75] Kruis W. Inflammatory bowel disease: standards of medical treatment. *Dscht Med Wochenschr* 2004; 129: S73-S75
- [76] Kumar S, et al. Severe ulcerative colitis: prospective study of parameters determining outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (11): 1247- 1252
- [77] Kunimoto DY, et al. IL6 is a potent cofactor of IL1 in IgM sythesis and of IL5 in IgA synthesis. *J Immunol* 1989; 143: 2230- 2235
- [78] Kundt G, et al. Statistisches Testen: Medizinische Biometrie. Shaker Verlag 2003
- [79] Kyriakou DS, et al. Acquired inhibitors to coagulation factors in patients with gastrointestinal diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1383

- [80] Lake AM, et al. Hemostatic alternations in inflammatory bowel disease: Response to Therapie. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 897-902
- [81] Larsen TB, et al. Hyperhomocysteinaemia, coagulation pathway activation and thrombophilia in patients with IBD. *Scand J Gastroenterol* 2002; 1: 62- 67
- [82] Larsen TB, et al. Platelets and anticoagulant capacity in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 92-96
- [83] Leardi S, et al. Blood coagulation alternations and thromboembolism in Crohn's disease. *Ital J Surg Sci* 1983; 13 (3): 197- 201
- [84] Lee, et al. Hypercoagulability associated with chronic ulcerative colitis. Changes in Blood Coagulation factors. *Gastroenterology* 1968; 54: 76- 85
- [85] Lercher K. Hämorrhagische Diathesen. Gerok W, Huber Ch, Meinertz Th, Zeidler H. *Die Innere Medizin, Schattauer-Verlag* 2000; 10. Auflage:173-193
- [86] Levi M, et al. Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2002; 30: S220- S224
- [87] Liebman HA, et al. The factor V Leiden mutation increases the risk of venous thrombosis in patients with IBD. *Gastroenterol* 1998; 115: 830- 834
- [88] Linksens, et al. Predictive Value of Inflammatory and Coagulation Parameters in the Course of severe Ucerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2001; Vol. 46, No. 3: 644-648
- [89] Louis, et al. A high serum concentration of IL6 is predictive of relapse in quiescent Crohn's disease. *Euro J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 939-944
- [90] Luxembourg B, et al. Basiswissen Gerinnungslabor. *Dtsch Arztlbl* 2007; 104 (21): A1489-1498
- [91] Maeda M, et al. Serum tumor necrosis factor activity in IBD. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992; 14: 451- 461
- [92] Maede TW, et al. The effect of physiological levels of fibrinogen on platelet aggregation. *Thromb Res* 1985; 35: 527- 534
- [93] Magro F, et al. High prevalence of combined thrombophilic abnormalities in patients with IBD. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1157-1163
- [94] Mahmood A, et al. Prevalence of homocysteinaemia, activated protein C resistance and prothrombin gene mutation in IBD. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 739-744
- [95] Maksan, et al. Impact of ATIII on hepatic and intestinal microcirculation in experimental liver cirrhosis and bowel disease: An in viva analysis. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (32): 4997- 5001

- [96] Male D. Zytokine, Immunologie auf einen Blick. Urban-und-Fischer-Verlag 2005; 1. Auflage: 69-74
- [97] Mamula P, et al. Total dose intravenous infusion of iron dextran for iron-deficiency anemia in children with IBD. *J Pediatr. Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 286- 290
- [98] Michell NP, et al. Heparin therapy for ulcerative colitis? Effects and mechanisms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 449- 456
- [99] Miehsler W, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53: 542- 548
- [100] Mitsuyama K, et al. A form of circulating IL6 receptor component soluble gp130 as a potential IL6 inhibitor in IBD. *Clin Exp Immunol* 2005; 143: 125- 131
- [101] Mitsuyama K, et al. Significance of IL6 in patients with IBD. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26: 20- 28
- [102] Muller I, et al. Intravascular tissue factor initiates coagulation via circulating micrivesicles and platelets. *FASEB J* 2003; 17: 476-478
- [103] Murata, et al. Cerebral sinus thrombosis associated with severe active ulcerative Colitis. *Internal Medicine* 2004; 43 (5): 400- 403
- [104] Muratov, et al. Down regulation of interferon-gamma parallels clinical response to selective leukocyte apheresis in patients with IBD: a 12-month follow-up study. *Int J Colorectal dis* 2006; 15
- [105] Nagy Z, et al. Prevalence of the factor V Leiden mutation in human IBD with different activity. *J Physiol Paris* 2001; 95: 483- 487
- [106] Nguyen GC, et al. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008 Sep; 103 (9): 2272- 2280
- [107] Niederau C, et al. Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hepatogastroenterol* 1997; 44: 90- 107
- [108] Nikolaus S, et al. Diagnostics of IBD. *Gastroenterology* 2007; Vol.133, No. 5: 1670-1689
- [109] Novacek, et al. No evidence of activated blood coagulation in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997, 9: 963- 967
- [110] Novacek, et al. Thromboembolism and resistance to activated protein C in patients with IBD. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 685- 690
- [111] Oldenburg B, et al. Homocysteine in IBD: a risk factor for thromboembolic complications? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2825- 2830

- [112] Oldenburg B, et al. Review article: iron and IBD. *Alimen. Pharmacol Ther* 2001; 15: 429- 437
- [113] Palance, et al. Absolute neutrophil count is a reliable predictor of clinical response in patients with moderate to severe IBD treated with purinethol (6-MP). *Gastroenterol* 2002; 122: 1395
- [114] Panes J, et al. Comparison of heparin and steroids in treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2000; 119: 903- 908
- [115] Papa, et al. Review article: inherited thrombophilia in IBD. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1247-1251
- [116] Papa, et al. Hyperhomocysteinemia and prevalence of polymorphisms of homocysteine metabolism related enzymes in patients with IBD. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2677- 2682
- [117] Papa, et al. Prevalence of factor V Leiden and the G20210A prothrombotic gene mutation in IBD. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 499- 503
- [118] Papa, et al. Thrombopoitin serum levels in patients with inflammatory bowel disease with and without thromboembolic events. *Hepatogastroenterology* 2003 Jan- Feb; 50 (49): 132-5
- [119] Papadakis, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of IBD. *Annu Rev Med* 2000; 51: 289- 298
- [120] Papa A, et al. Review article: potential therapeutic applications and mechanisms of action of heparin in IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1403-1409
- [121] Papatheodoridis, et al. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut* 2003; 52: 404- 409
- [122] Papi C, et al. Severe ulcerative colitis, dural sinus thrombosis, and the lupus anticoagulant. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1514-1517
- [123] Pianka JD, et al. Aortic thrombosis with splenic and renal embolization. *Gastroenterology* 2000; 118: 637-638
- [124] Podolsky, et al. IBD. *N Eng J Med* 2002; 347: 417- 429
- [125] Pradero L, et al. Budd-Chiari syndrome in a patient with ulcerative colitis: Association with anticardiolipin antibodies. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 203-204
- [126] *Psyhyrembel-Medizinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter- Verlag 1993; 257. Auflage
- [127] Pullman WE, et al. Enhanced mucosal cytokine production in IBD. *Gastroenterol* 1992; 102: 529- 539
- [128] Quera R, et al. Thromboembolism: an important manifestation of IBD. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1971-1973

- [129] Radditz D, et al. Quantitative measurement of cytokine mRNA in IBD: relation to clinical and endoscopic activity and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005, 17: 547-557
- [130] Ramadori G, et al. Cytokines in the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 777-784
- [131] Reifen R, et al. 5-ASA and lycopene decrease the oxidative stress and inflammation induced by iron in rats with colitis. *J Gastroenterol* 2004; 39: 514-519
- [132] Reimund JM, et al. Mucosal inflammatory cytokine production by intestinal biopsies in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *L Clin Immunol* 1996; 16: 144-150
- [133] Reinecker HC, et al. Enhanced secretion of tumor necrosis factor-alpha, IL6 and IL1-beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 174-181
- [134] Riecken EO. *Erkrankungen des Dün- und Dickdarms*. Gerok, W, Huber Ch, Meinertz Th, Zeidler, H. *Die Innere Medizin*. Schattauer-Verlag 2000; 10. Auflage; 621-626
- [135] Romagnuolo J, et al. Hyperhomocysteinemia and IBD: prevalence and predictors in cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2143-2149
- [136] Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-1173
- [137] Saibeni S, et al. Exploring the relationships between inflammatory response and coagulation cascade in IBD. *Eur Rev Pharmacol Sci* 2004; 8 (5): 205-208
- [138] Sandborn WJ, et al. Biologics in IBD: how much progress have we made? *Gut* 2004; 53: 1366-1373
- [139] Schafer AI. Thrombozytosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1211-1219
- [140] Schonbeck U, et al. Soluble CD40L and Cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104: 2266-2268
- [141] Schreiber S, et al. Diagnostics of Inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670-1689
- [142] Schreiber S, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in IBD. *N Engl J Med* 1996; 334: 619-623
- [143] Seitz, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: factor XIII, inflammation and hemostasis. *Digestion* 1994; 55: 361-367
- [144] Seril DN, et al. Dietary iron supplementation enhances DSS-induced colitis and associated colorectal carcinoma development in mice. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1266-1278

- [145] Sethy, et al. Pulmonary and hematological alternations in idiopathic ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol*. 2003 Sep-Oct; 22 (5): 176- 179
- [146] Shanahan F. IBD: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology* 2001; 120: 622-635
- [147] Shen J, et al. Meta-analysis: The Utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 653-663
- [148] Sloan WP, et al. Life histories of patients with ulcerative colitis: A view of 2000 cases. *Gastroenterology* 1950; 16: 25-38
- [149] Solem CA, et al. Venous thromboembolism in IBD. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 97-101
- [150] Sonoda K, et al. Evaluation of venous thromboembolism and coagulation-fibrinolysis markers in Japanese patients with IBD. *J Gastroenterol* 2004; 39: 948- 954
- [151] Souto JC, et al. Prothrombotic state and signs of endothelial lesions in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1883-1889
- [152] Stadnicki A, et al. Selected risk factors of thrombotic complications in patients with ulcerative colitis. *Wiad Lek*. 2003; 56 (7- 8): 341-347
- [153] Stadnicki A, et al. Activation of plasma contact and coagulation systems and neutrophils in the active phase of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2356- 2366
- [154] Stein PD, et al. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2260-2265
- [155] Stouthard JM, et al. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost* 1996; 76: 738-742
- [156] Sundaram KK, et al. Laboratory findings associated with thrombophilia are not more common in IBD. *Clin Lab Haematol* 2000; 22: 243- 245
- [157] Swiatkowski M, et al. Blood coagulation activation in patients with ulcerative colitis. *Pol Arch Med Wewn* 2000; 103 (1- 2): 47- 51
- [158] Tabibian, et al. Local thrombolysis: A newer approach to treating Inflammatory bowel disease-related thromboembolism. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 391-398
- [159] Talbot RW, et al. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140-145
- [160] Talstad, et al. Thrombocytosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1973; 8: 135-138
- [161] Tibble, et al. Surogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with IBD. *Gastroenterol* 2000; 119: 15- 22

- [162] Tilg H, et al. Role of IL10 for induction of anemia during inflammation. *J Immunol* 2002; 169: 2204- 2209
- [163] Torben, et al. Platelets and Anticoagulant Capacity in patients with IBD. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 92- 96
- [164] Travis. Review article: the mangement of mild to severe acute ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (4): 88- 92
- [165] Travis, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl I): i 16- i 35
- [166] Tsiolakidou G, et al. Thrombosis and inflammatory bowel disease- the role of genetic risk factors. *World J Gastroenterol* 2008; 14(28): 4440-4444
- [167] Tsujikawa T, et al. Haemorrhagic cerebral sinus thrombosis associated with ulcerative colitis: a case report of successful treatment by anticoagulant therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 688-692
- [168] Turri D, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation in IBD in a Mediterranean area. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 559- 562
- [169] Twig G, et al. Systemic thromboembolism in IBD: Mechanisms and clinical applications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1051: 166- 173
- [170] Udvardy, et al. Hematologic aspects of IBD. *Orv Hetil* 2001 Apr 29; 142 (17): 883-886
- [171] Unser K. Beziehung zwischen hämostaseologischen Parameter, Zytokinen und Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. *Diss. Univ. Rostock*; 1997: 26-28
- [172] Vaezi MF, et al. Brief case reports: Transient protein S deficiency associated with cerebral venous thrombosis in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (2): 313-315
- [173] Van Bodegraven, et al. Haemostasis in IBD: clinical relevance. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2003; 239: 51- 62
- [174] Van Bodegraven, et al. Hemostatic imbalance in active and quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (2): 487- 493
- [175] Van Bodegraven, et al. Fibrinolytic split products, fibrinolysis, and factor XIII activity in IBD. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30 (6): 580-585
- [176] Van Bodegraven, et al. Persistent activation of coagulation and fibrinolysis after treatment of active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 413- 418
- [177] Van Werch, et al. Platelet count, platelet function, coagulation activity and fibrinolysis in acute phase of IBD. *J Clin Chem Biochem* 1990, 28: 513- 517

- [178] Vecchi M, et al. IBD are not associated with major hereditary conditions predisposing to thrombosis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1465- 1469
- [179] Vrij AA, et al. Thrombin generation in mesalazine refractory ulcerative colitis and the influence of low molecular weight heparin. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24: 175-182
- [180] Vrij AA, et al. Coagulation and fibrinolysis in Inflammatory bowel disease and in Giant Cell Arteritis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 75- 83
- [181] Wakefield AJ, et al. Pathogenesis of Crohn's disease. Multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989; 2: 1057-62
- [182] Wan MX, et al. Leukocyte rolling is exclusively mediated by P-selectin in colonic venules. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 1749
- [183] Wang JY, et al. Thromboembolic events in ulcerative colitis patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (8): 927-935
- [184] Webberly M, et al. Thrombembolism in inflammatory bowel disease: Role of platelets. *Gut* 1993; 34: 247-251
- [185] Wisen, et al. Low factor XIII levels in active disease. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 961- 966
- [186] Witt I, et al. *Hömostaseologie: Klinische Chemie und Hämatologie*. Georg Thieme-Verlag 2003; 5. Auflage: 280-314
- [187] Yamamoto T, et al. Postoperative changes of mucosal inflammation at Stricture-plasty segment in Crohn's disease: Cytokine production and endoscopic and histologic findings. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 749- 757
- [188] Zauber NP, et al. Factor V Leiden mutation is not increased in patients with IBD. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 215- 216
- [189] Zesos, et al. Elevated plasma von Willebrand factor levels in patients with active colitis reflect endothelial perturbation due to systemic inflammation. *World J Gastroenterol* 2005; 11(48): 7639- 7645
- [190] Zesos, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as adjuvant therapy in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, controlled, comparative study. *Alimentary Pharmacology&Therapeutics* 2006; 23: 1443-1453
- [191] Deetjen, et al. *Physiologie*. Urban & Fischer, München 2006; 4. Auflage: 366
- [192] Joachim R, et al. *Biochemie*. Thieme, Stuttgart 2006; 1. Auflage: 742
- [193] Luxembourg B. *Basiswissen Gerinnungslabor*. *Dtsch Arztebl* 2007; 104 (21): A 1489-98

- [194] Anders O. Fibrinolyse und fibrinolytische Therapie. Thiemes Innere Medizin. Georg-Thieme-Verlag 1999: 977-978
- [195] Dörner K. Hämostaseologie: Einzelfaktorenanalyse. Klinische Chemie und Hämatologie. Georg-Thieme-Verlag 2009; 7. Auflag: 320
- [196] Peyvandi F, et al. Rare bleeding disorders. Haemophilia 2006; 12 (Suppl 3): 137–142
- [197] Willeke A. Rationelle Thrombophiliediagnostik. Dtsch Arztebl 2002; 99(31-32): A-2111-2118
- [198] Pötzsch B. Hämostaseologie – Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Springer, Berlin, Heidelberg 2010
- [199] Renz-Polster H. Basislehrbuch Innere Medizin. Urban & Fischer bei Elsevier, München 2008
- [200] Diehm C. APC-Resistenz - häufigster angeborener Gerinnungsdefekt. Cardio-vasc 2002/2
- [201] Lillicrap D. Laboratory issues in bleeding disorders. Haemophilia 2006; 12 (Suppl 3): 68–75
- [202] Braun J. Klinikleitfaden Innere Medizin. Urban & Fischer, München 2009
- [203] Piper W. Innere Medizin. Springer, Heidelberg 2006
- [204] Thomas L. Labor- und Diagnose. TH-Books 2008; 7. Auflage: 834-839
- [205] Asherson RA. Antiphospholipid antibodies, malignancies and paraproteinemias. J Autoimmunity 2000; 15: 117–122
- [206] Vaarala O, et al. Anticardiolipin response in acute infection. Clin Immunol Immunopathol 1986; 41: 8–15
- [207] Frauenknecht K, et al. Antiphospholipid antibodies in pediatric patients with prolonged activated partial thromboplastin time during infection. Immunobiology 2005; 210: 799–805
- [208] Greaves M, et al. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. Br J Haematol 2000; 109: 704–715
- [209] Miyakis S, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295–306
- [210] Thomas L. Labor- und Diagnose. TH-Books 2008; 7. Auflage: 834-839

- [211] Brandt JT, et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185–1190
- [212] Simioni P, et al. Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant – A case control study. *Thromb Haemost* 1996; 76: 187–189
- [213] Mateo J, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2, 132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism – Results of the Spanish multicentric study on thrombophilia (EMET-study). *Thromb Haemost* 1997; 77: 444–451
- [214] Ginsberg JS, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685–3691
- [215] Gabay C. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448–454
- [216] Thomas L. Labor und Diagnose-Fibrinogen. TH-Books 2008; 7. Auflage: 855
- [217] Dörner K. Hämostaseologie: Einzelfaktorenanalyse. Klinische Chemie und Hämatologie. Georg-Thieme-Verlag 2009; 7. Auflage: 320
- [218] Payzin B. Natural coagulation inhibitory proteins and activated protein C resistance in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol*. 2006 Sep;17(3):183-190
- [219] Hudson M, et al. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:733-737
- [220] Over HH, et al. Thrombophilia and inflammatory bowel disease: does factor V mutation have a role? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 827-829
- [221] Thomas L. Labor und Diagnose. TH-Books 2008; 7. Auflage: 875
- [222] Thomas L. Labor und Diagnose. TH-Books 2008; 7. Auflage: 834-839
- [223] Dormann A., et al. Laborwerte. Urban & Fischer-Verlag 2009; 5. Auflage: 64
- [224] Neumeister B., et al. Klinikleitfaden-Labordiagnostik. Urban & Fischer-Verlag 2009; 4. Auflage: 525
- [225] Thomas L. Labor und Diagnose. TH-Books 2008; 7. Auflage: 868-869
- [226] Neumeister B., et al. Klinikleitfaden-Labordiagnostik. Urban & Fischer-Verlag 2009; 4. Auflage: 508
- [227] Lane DA, et al. Inherited thrombophilia: part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651–662
- [228] Dahlbäck B, et al. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1993; 90: 1004–1008

- [229] Bertina RM, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64–67
- [230] Poort SW, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–3703
- [231] Bowie EJW, et al. Thrombosis and systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416–421
- [232] Griffin JH, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370–1373
- [233] Comp PC, et al. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 1984; 311: 1525–1528
- [234] Schwarz HP, et al. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64: 1297–1300
- [235] Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causes thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516–530
- [236] Lane DA, et al. Antithrombin III mutation database: a first update. *Thromb Haemost* 1993; 70: 361–369
- [237] Thaler E, et al. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol* 1981; 10: 369–390

ANHANG

Gesamtübersicht zu den Patientendaten und Parametern (n = 168)
Tabellen- und Abbildungsanhang

Gesamtübersicht zu den Patientendaten und Parametern (n = 168)

Erläuterung:

NR	Patientennummer
SEX	Geschlecht (1 – weibl., 2 – männl.)
ALT	Lebensalter
ERKR	Erkrankung (1 – CU, 2 – MC)
DAUER	Erkrankungsdauer
AUSD	Ausdehnung:
	C.U.: 1- Proktosigmoiditis,
	2- Linkscolitis,
	3- Proctitis,
	4- Totalcolitis,
	M.C.: 5- Ileitis,

6- Colitis,
7- Ileocolitis

INDEX	Aktivitätsindex
MED	Medikation
	1. Mesalazin
	2. Prednisolon
	3. Prednisolon u. Mesalazin
	4. Prednisolon, Mesalazin u. Imurek
	5. Prednisolon, Mesalazin u. Anti-CD 4-Antikörper
	6. keine Medikation
THRM	Thombozyten (in Gpt/l)
QUICK	Thromboplastinzeit (in %)
PTT	Partielle Thromboplastinzeit (in s)
FIBR	Fibrinogen (in g/l)
AT	Antithrombin (in %)
TAT	Thrombin-Anithrombin III-Komplex (in µg/l)
PROT C	Protein C (in %)
PROT S	Protein S (in %)
F XIII	Faktor XIII (in %)
IL 6	Interleukin 6 (in pg/ml)
HB	Hämoglobin (in mmol/l)
HK	Hämatokrit
LEUK	Leukozyten(inGpt/l)

NR	ges	SEX	ALT	ERKR	DAUER	AUSD	INDEX	MED	THRM	QUICK	PTT	FIBR	AT3	TAT	PROT S	PROT C	F13	IL6	HB	HK	LEUK
1	2	29	1	1	6	2	3	1	349	84	31.2	3.64	102	3.4	117	101	80	0.24	9.1	0.45	7.4
2	1	55	1	1	17	4	2	1	221	90	36.4	2.26	120	2.7	67	63	92	0	8	0.34	8
3	2	56	1	1	3	2	1	6	583	104	37.7	6.24	120	3.5	133	95	132	0	6.3	0.31	1
4	2	53	1	1	7	2	3	1	332	96	28.7	2.7	99	3.4	120	86	75	/	9.7	0.47	8.3
5	1	44	1	1	1	1	3	1	431	111	25.2	5.67	100	2.8	120	140	94	/	6.5	0.33	10.8
6	1	57	1	1	14	2	2	3	298	103	33.1	3.55	108	2.3	92	132	123	0.48	7.9	0.39	9.3
7	1	23	1	1	10	2	1	3	493	108	34.9	3.29	103	2.5	95	132	70	/	7.3	0.4	8.9
8	2	61	1	1	20	1	3	3	247	95	28.6	3.85	115	2.3	140	98	90	2.65	8.4	0.41	5.4
9	2	61	1	1	120	1	3	3	216	92	28.4	3.15	90	3.7	130	67	98	14.61	8.7	0.42	5.9
10	1	35	1	1	5	3	2	4	399	81	34.3	2.81	95	1.4	101	93	65	0.72	7.9	0.38	8.2
11	1	31	1	1	2	2	2	1	177	92	30.7	2.38	75	3.7	57	61	107	0	8.7	0.4	4.5
12	1	52	1	1	6	2	1	1	293	94	33.2	2.58	120	2.7	120	88	91	1.2	7.4	0.41	7.3
13	2	32	1	1	7	2	3	1	247	99	31.9	2.09	78	2.6	59	86	72	0.12	9.5	0.47	7.3
14	1	36	1	1	1	2	3	1	330	104	31.8	1.78	86	2.7	98	87	104	0.84	8.3	0.4	7.1
15	2	41	1	1	4	3	1	1	377	112	28.2	3.35	99	2.2	140	104	108	/	9.5	0.4	7.1
16	2	44	1	1	14	2	1	6	238	110	29.4	2.89	85	2.7	97	72	131	0	9.4	0.47	5.2
17	1	44	1	1	1	1	3	1	332	124	26.2	3.16	85	1.5	115	99	100	/	7.3	0.4	6.5
18	2	25	1	1	4	1	2	1	313	70	35.9	3.78	134	3.7	124	132	80	/	9.8	0.5	5.1
19	1	78	1	1	15	2	2	1	238	107	33.2	3.19	83	4.6	126	80	110	0	8.4	0.4	6.3
20	1	55	1	1	17	4	0	1	132	74	37.7	2.55	86	4	83	/	74	0.72	8.4	0.38	7.3
21	1	56	1	1	23	1	3	6	436	117	28.7	2.85	75	3.8	140	140	133	0	8.5	0.4	7.1
22	1	47	1	1	1	2	4	1	507	101	35	5.51	135	5.6	126	140	107	0	7.4	0.36	11.7
23	2	42	1	1	9	2	4	1	230	98	26.3	2.56	85	2.7	96	140	107	0	9	0.4	9.3
24	1	57	1	1	13	3	4	3	415	94	27.9	6.7	119	1.3	140	129	81	0.12	7.6	0.36	8.7
25	2	43	1	1	3	4	1	1	381	90	34.7	2.87	105	4.5	90	99	104	3.96	9.5	0.44	8.5
26	1	34	1	1	11	2	2	3	359	105	27.2	3.82	127	3.6	80	87	72	5.42	8.3	0.4	6.2
27	1	24	1	1	0	4	4	3	377	89	31.6	3.06	109	5.2	85	110	58	6.88	7.3	0.34	10.8
28	1	26	1	1	3	4	4	3	932	120	24.7	5.34	120	8.3	125	140	58	/	4.5	0.24	9.8
29	1	59	1	1	8	4	12	1	413	96	35.2	4.89	90	3.6	115	120	58	/	7.8	0.4	8.5
30	1	59	1	1	8	4	5	3	532	103	30.5	4.41	136	6.1	140	140	84	14.34	7.3	0.36	8.9
31	2	33	1	1	5	3	12	1	412	72	33.7	4.53	96	2.6	140	140	64	3.49	9.9	0.47	11
32	1	26	1	1	9	2	10	1	381	114	33.9	3.97	109	0	128	106	96	/	7.4	0.36	7.9
33	1	26	1	1	8	2	10	3	429	90	25.7	2.93	109	7	73	140	87	6.72	6.4	0.3	16.2
34	1	44	1	1	1	1	7	4	298	90	29.6	2.77	79	3.5	101	127	103	2.65	8.1	0.38	5
35	1	57	1	1	13	3	6	3	523	77	33.2	7.8	114	4.6	140	71	66	8.75	6.5	0.31	5.4
36	2	25	1	1	2	4	6	3	319	93	29.4	3.36	116	3.5	140	98	52	0	5.5	0.26	22.9
37	1	34	1	1	1	2	5	3	514	118	27.7	2.9	128	3.6	80	140	72	2.77	7.3	0.38	5.7
38	1	34	1	1	1	2	5	3	257	87	33.6	2.84	100	3.1	85	133	92	0	7.8	0.38	6
39	1	50	1	1	1	2	5	1	406	78	44.6	5.27	80	5	140	140	62	12.18	5.3	0.26	8.1
40	1	30	1	1	31	2	5	3	305	78	30.9	3.34	87	1	133	120	31	0	7.4	0.35	6.8
41	1	53	1	1	22	2	5	1	322	110	27.2	4.33	126	9.5	122	101	123	0	8.3	0.4	5

NR ges	SEX	ALT	ERKR	DAUER	AUSD	INDEX	MED	THRM	QUICK	PTT	FIBR	AT3	TAT	PROT S	PROT C	F13	IL 6	HB	HK	LEUK
42	1	18	1	1	2	6	3	385	90	34.7	3.45	93	7.6	110	116	98	4.79	6.6	0.33	7.6
43	2	63	1	20	2	6	3	485	84	29.6	7.26	99	4.4	140	140	32	8.37	5.3	0.27	10.2
44	2	20	1	1	4	7	3	487	70	29.1	5.73	84	1.9	140	113	42	/	8.4	0.4	8.1
45	1	28	1	1	1	6	3	769	87	33.1	5.13	93	1.8	100	140	64	/	6.5	0.32	11.2
46	1	24	1	4	4	5	4	893	95	28.4	5.5	96	5.6	110	70	42	11.1	5	0.24	11
47	1	28	1	1	2	5	3	578	115	28.7	4.48	149	2.8	100	140	80	/	8.3	0.4	8.2
48	1	37	1	1	4	5	3	551	93	29.5	2.4	101	2.5	85	140	35	9.06	6.3	0.33	9.7
49	1	25	2	7	7	50	3	423	99	35.7	6.18	91	3.2	85	130	116	/	8	0.41	12.5
50	1	40	2	2	7	20	3	288	100	34.2	3.38	108	4.8	77	140	127	/	7.6	0.35	7.2
51	1	40	2	1	7	20	3	330	78	27.7	3.75	82	2.7	119	78	80	4.79	7.2	0.34	12.7
52	1	35	2	1	7	40	6	138	113	30.2	2.53	86	3.2	50	114	104	/	8.6	0.42	7.1
53	2	19	2	2	7	12	1	425	96	32.9	3.64	115	2.2	140	117	68	2.53	8.9	0.45	10.8
54	2	46	2	2	6	34	1	296	120	28.1	2.17	93	3.5	87	120	76	0.24	7.5	0.37	9.7
55	2	62	2	11	7	14	1	501	90	43.6	5.14	123	2.2	121	140	119	9.84	8.1	0.41	6.3
56	2	17	2	1	7	28	3	410	120	22.4	3.35	130	3.3	113	108	89	0	9.1	0.45	10.8
57	1	40	2	14	6	48	1	308	96	33.4	2.65	73	3.3	86	140	136	9.27	7.6	0.36	5.9
58	1	36	2	1	5	55	3	589	107	28.7	3.59	98	3.7	130	67	98	0	7.2	0.35	8.4
59	1	43	2	15	7	34	1	321	120	25.2	1.63	104	2.5	58	130	105	1.44	8.1	0.41	7.8
60	1	43	2	13	7	16	1	393	117	31.4	3.97	105	9.8	78	82	119	0	9	0.44	7.1
61	1	61	2	11	7	14	6	308	110	29.4	3.21	95	3	140	140	97	0	9	0.44	8.6
62	1	34	2	4	6	58	1	307	102	22.3	1.63	134	3.3	140	140	65	0	7.7	0.38	7.6
63	1	25	2	7	7	81	3	584	90	29.5	3.92	112	5.2	140	140	97	1.32	6.7	0.33	16.8
64	2	23	2	4	5	65	2	366	104	36.9	2.78	85	1	90	72	82	0	9.8	0.47	8.3
65	1	23	2	5	7	146	3	713	109	39.3	5.18	100	5.8	100	130	58	7.33	7.3	0.35	8.3
66	1	23	2	5	7	131	3	722	98	34.4	5.56	96	2.3	140	98	45	24.63	8	0.41	10
67	1	24	2	3	5	111	3	437	90	28.7	2.49	110	2.5	77	140	77	/	7.1	0.34	14.2
68	2	30	2	0	5	97	6	389	113	37.2	4.22	134	3.7	75	136	91	2.89	9	0.46	7.3
69	1	40	2	14	6	853	1	332	119	33.9	2.58	110	2.3	96	93	118	0.24	8	0.39	6.2
70	2	28	2	1	7	85	1	379	120	33.2	3.72	60	3.3	102	57	102	/	9.8	0.56	10.5
71	1	59	2	24	5	105	1	292	120	32.4	2.34	126	2.2	92	121	95	0.96	7.8	0.39	6.6
72	1	39	2	8	5	84	6	319	118	26.4	2.27	85	3.7	95	133	115	/	7.7	0.38	9.3
73	1	34	2	7	5	130	3	354	83	36.9	4.85	99	2.2	114	66	30	3.96	7.3	0.37	7
74	2	21	2	5	5	125	2	422	100	28	2.21	75	2.9	123	124	47	1.81	8.1	0.41	9.5
75	1	52	2	4	7	70	6	283	120	31.9	5.04	100	4.2	110	125	48	5.83	8.6	0.4	7.3
76	1	40	2	3	7	74	6	320	110	32.5	3.24	80	3.9	111	140	105	0.24	8	0.39	7.6
77	1	34	2	4	6	118	1	381	102	30.4	5.72	94	5	111	140	105	/	6.5	0.32	6.7
78	2	24	2	1	5	142	3	445	100	29.2	4.28	120	2.6	118	105	128	1.98	9	0.45	7.8
79	1	40	2	9	6	166	5	657	115	37.3	5.17	124	2	125	140	145	/	7.1	0.36	10.9
80	2	25	2	6	6	185	5	470	80	33.4	4.44	104	2.4	76	82	74	14.09	6	0.31	7.1
81	2	25	2	2	6	197	5	436	84	30.4	3.44	75	3.3	104	117	87	15.53	6.5	0.35	8.5
82	1	22	2	1	7	251	3	542	85	32.2	5.04	114	2.5	135	140	89	0	7	0.35	8
83	1	43	2	6	6	209	3	236	104	26.9	3.9	120	3.6	92	131	91	3.96	7.3	0.37	8.2
84	1	43	2	6	6	230	3	494	113	33.9	4.83	120	4.2	80	135	61	/	7.3	0.36	9.1
85	1	29	2	6	7	296	2	986	75	32.2	5.31	104	3.2	140	87	33	/	4.7	0.25	18.6
86	1	29	2	6	7	287	2	676	77	26.5	5.08	98	2.3	140	69	57	35.96	4.2	0.21	14

NR ges	SEX	ALT	ERKR	DAUER	AUSD	INDEX	MED	THRM	QUICK	PTT	FIBR	AT3	TAT	PROT S	PROT C	F13	IL 6	HB	HK	LEUK
87	1	29	2	6	7	243	2	652	80	29,7	5,47	89	3,9	135	100	39	/	7,3	0,37	18,3
88	2	36	2	14	7	221	1	242	120	31,2	3,99	94	3,9	130	140	80	0	8,7	0,42	7,3
89	2	23	2	3	5	230	2	535	125	32,9	4,06	115	3,6	90	120	112	/	9,7	0,46	10,3
90	2	35	2	3	7	179	3	397	120	32,2	3,05	103	2,2	107	82	122	0	8,1	0,4	6,8
91	1	40	2	10	7	200	1	277	120	32,4	2,99	94	3,9	50	103	96	1,44	7,8	0,37	5,4
92	1	50	2	1	6	159	1	428	103	31,9	4,33	122	2,8	81	63	118	0	8	0,4	7,8
93	2	17	2	1	7	334	3	602	97	25,7	3,78	134	3,7	124	132	80	2,05	8,9	0,46	17,7
94	1	40	2	1	7	462	3	586	82	/	5,31	87	4,3	80	111	83	/	9	0,45	15,8
95	1	56	1	15	2	1	1	319	83	36,2	0,391	93	0,250	80,0	88	108	2,70	7,60	0,38	5,20
96	2	31	1	10	3	1	3	300	75	35,7	0,432	101	0,120	141,0	117	95	5,26	9,10	0,43	6,30
97	2	20	1	2	4	2	3	445	70	26,7	0,573	121	0,800	115,0	36	96	4,79	8,90	0,43	10,40
98	2	24	1	2	4	0	3	253	94	23,7	0,266	86	0,850	112,0	110	98	3,49	8,40	0,40	7,00
99	1	17	1	10	4	4	1	380	121	35,2	0,399	109	0,680	138,0	140	49	4,34	6,40	0,32	6,10
100	1	57	1	2	3	1	1	299	100	35,9	0,234	121	0,680	135,0	116	106	3,08	8,30	0,39	4,40
101	2	34	1	9	2	3	3	307	72	44,9	0,734	101	0,310	141,0	112	92	6,75	6,90	0,34	5,70
102	1	37	1	1	4	2	3	287	102	32,4	0,384	92	0,422	95,0	91	81	5,26	8,10	0,39	9,10
103	2	49	1	2	3	2	3	238	82	31,9	0,361	75	0,546	141,0	89	133	8,37	9,10	0,45	8,10
104	1	18	1	1	2	1	1	949	121	31,4	0,276	82	0,195	119,0	71	122	6,24	9,40	0,45	5,90
105	2	27	1	1	2	3	1	304	110	35,9	0,269	103	0,256	110,0	83	156	9,80	0,47	6,70	
106	1	20	1	3	4	0	3	459	94	27,9	0,373	104	0,190	84,0	105	105	5,74	7,60	0,37	11,70
107	1	26	1	1	3	3	1	264	104	32,9	0,293	81	0,182	98,0	122	90	3,49	8,70	0,40	7,70
108	2	25	1	1	2	4	3	211	106	27,7	0,211	121	0,030	141,0	/	133	/	8,90	0,43	6,40
109	1	44	1	1	4	0	1	329	113	26,2	0,268	76	0,240	94,0	136	142	1,18	8,60	0,40	6,30
110	1	35	1	1	3	3	1	312	93	33,0	0,198	85	0,280	104,0	162	77	1,40	8,20	0,38	8,10
111	2	26	1	1	4	3	1	255	108	29,0	0,380	83	0,530	120,0	181	87	2,15	9,90	0,47	7,90
112	1	35	1	1	4	4	2	433	56	27,8	0,530	66	15,10	131,0	57	39	3,09	6,20	0,29	9,70
113	1	24	1	13	3	0	1	240	103	25,5	0,450	102	0,700	87,0	87	151	1,51	8,50	0,40	5,00
114	2	40	1	1	2	2	1	438	95	32,1	0,520	112	0,600	135,0	112	173	/	8,90	0,42	9,20
115	1	26	1	1	2	3	3	407	113	26,1	0,350	99	0,530	105,0	118	50	1,29	7,70	0,37	10,20
116	2	41	1	1	4	1	3	314	119	26,9	0,430	87	14,63	88,0	81	154	3,04	7,10	0,35	6,40
117	1	64	1	15	4	0	1	240	115	34,5	0,330	67	0,765	100,0	77	172	2,55	8,30	0,39	6,30
118	2	32	1	5	3	12	1	371	77	34,7	0,457	101	0,720	141,0	68	102	3,49	/	0,41	10,90
119	1	17	1	1	2	6	3	382	97	37,7	0,379	101	0,290	122,0	107	113	4,79	6,80	0,35	7,70
120	2	62	1	20	2	12	3	580	75	28,4	0,636	86	31,00	141,0	149	56	7,83	6,40	0,35	10,50
121	2	16	1	10	4	7	1	426	69	36,2	0,379	67	0,220	100,0	112	102	3,08	5,40	0,28	8,00
122	1	26	1	10	4	12	3	737	121	25,3	0,512	121	0,790	127,0	141	56	5,74	4,80	0,23	9,70
123	1	25	1	10	2	6	1	381	103	34,7	0,382	111	0,220	122,0	112	107	2,70	7,40	0,36	7,90
124	2	42	1	21	2	6	1	223	121	27,7	0,257	120	0,319	132,0	119	60	/	5,00	0,23	5,50
125	1	42	1	1	4	7	1	878	59	37,7	0,543	97	0,779	66,0	43	85	3,91	5,30	0,27	8,20
126	2	59	1	1	4	7	3	374	121	28,7	0,405	85	28,69	68,0	72	76	3,91	7,10	0,38	10,70
127	2	37	1	5	2	8	3	643	102	28,2	0,489	121	0,411	137,0	103	52	5,74	9,20	0,43	12,10

NR ges	SEX	ALT	ERKR	DAUER	AUSD	INDEX	MED	THRM	QUICK	PTT	FIBR	AT3	TAT	PROT S	PROT C	F13	IL 6	HB	HK	LEUK
128	1	26	1	10	4	10	5	639	121	27,2	05,58	118	05,47	131,0	103	28	3,42	7,00	0,35	8,10
129	2	41	1	5	4	17	3	282	71	28,4	04,48	61	13,70	100,0	52	64	14,56	5,50	0,28	4,20
130	1	57	1	12	4	9	3	648	121	27,9	04,59	121	07,65	141,0	141	72	3,03	7,00	0,38	7,20
131	1	41	1	1	4	7	2	776	114	25,6	06,80	77	10,90	42,0	161	82	2,03	7,10	0,33	10,20
132	1	35	1	9	2	10	1	512	104	38,9	06,10	128	07,40	100,0	119	103	1,51	7,40	0,36	9,20
133	2	53	1	1	1	12	1	124	97	28,5	03,80	99	03,80	93,0	88	170	1,02	6,10	0,31	8,20
134	2	41	1	6	4	10	5	473	85	25,9	05,80	111	05,70	103,0	86	80	7,98	6,00	0,30	9,80
135	2	61	1	1	1	8	1	348	89	27,7	05,20	107	16,60	117,0	123	104	2,31	8,60	0,40	11,40
136	1	68	1	1	2	12	1	209	70	30,3	04,00	71	25,43	124,0	56	101	4,95	5,60	0,24	4,40
137	1	35	1	7	3	10	1	355	95	33,6	03,00	64	04,96	120,0	143	100	2,80	7,60	0,35	5,40
138	2	24	2	2	6	32	4	123	103	31,9	04,33	122	00,20	100,0	133	73	6,24	9,10	0,50	7,40
139	2	36	2	20	6	60	6	260	106	31,9	02,98	85	02,50	128,0	137	124	8,37	8,10	0,39	7,90
140	1	23	2	1	5	142	3	449	105	28,9	04,32	117	03,10	128,0	111	132	1,98	8,90	0,43	12,90
141	1	43	2	10	5	106	3	403	113	28,4	04,47	75	02,20	95,0	146	96	5,74	9,00	0,44	9,60
142	2	52	2	15	7	107	2	296	114	31,2	03,68	41	01,50	141,0	120	127	3,91	9,00	0,45	4,40
143	2	31	2	8	6	147	3	505	99	36,4	06,58	107	04,10	141,0	67	4,34	8,70	0,42	14,70	
144	1	39	2	25	7	97	1	301	121	34,7	03,09	100	01,99	112,0	104	132	2,70	8,50	0,40	5,60
145	2	34	2	7	7	130	4	392	121	32,7	03,27	95	03,10	141,0	119	178	1,13	/	0,48	12,40
146	1	31	2	6	5	97	1	511	77	34,0	09,88	71	04,70	101,0	53	66	2,27	6,20	0,31	7,90
147	1	21	2	1	7	113	6	363	96	35,7	07,50	66	/	75,0	182	93	1,73	7,60	0,37	5,40
148	1	33	2	8	7	143	2	264	120	24,3	03,30	102	02,20	122,0	131	117	1,73	8,70	0,42	10,50
149	2	22	2	1	5	108	2	399	111	29,6	05,30	105	04,48	120,0	141	168	2,53	7,30	0,35	9,60
150	1	28	2	7	7	287	1	449	57	37,7	04,50	48	04,80	110,0	51	26	24,23	5,70	0,29	27,50
151	2	49	2	15	7	192	4	527	120	31,7	08,50	106	03,80	140,0	108	85	7,81	8,20	0,41	15,00
152	2	16	2	1	7	273	3	319	75	28,2	06,80	105	01,20	141,0	110	52	10,10	8,90	0,42	12,40
153	1	15	2	1	6	329	1	891	46	57,4	02,06	98	02,70	56,0	45	28	11,94	5,60	0,27	10,10
154	2	22	2	3	7	182	3	307	85	32,4	04,29	91	05,20	133,0	96	50	4,79	8,50	0,40	8,30
155	1	44	2	15	5	200	1	299	117	34,2	03,85	89	03,22	86,0	111	122	2,33	7,40	0,35	12,00
156	1	33	2	3	5	275	4	254	95	26,7	03,13	119	02,90	92,0	87	88	2,70	7,90	0,38	9,00
157	2	23	2	2	7	205	3	329	92	36,7	04,20	101	02,62	129,0	105	56	3,08	9,60	0,41	9,40
158	2	56	2	1	5	164	3	214	110	32,2	03,03	103	02,06	141,0	194	131	1,13	8,60	0,41	8,90
159	2	56	2	1	5	198	3	200	110	31,6	03,10	93	02,40	110,0	195	125	1,68	8,40	0,40	5,40
160	1	44	2	2	7	258	3	450	73	42,0	06,10	96	05,60	124,0	96	54	6,58	6,40	0,30	6,60
161	1	67	2	26	7	250	6	241	108	26,8	02,98	89	03,50	125,0	139	97	1,62	8,30	0,38	7,30
162	1	34	2	8	7	267	4	667	120	34,6	06,50	83	06,00	100,0	78	185	1,56	/	0,51	10,80
163	1	24	2	10	7	201	2	472	102	31,5	06,40	114	01,80	100,0	93	86	4,03	4,60	0,23	6,40
164	2	49	2	1	7	223	3	692	80	41,8	07,20	110	06,40	118,0	141	88	4,66	7,00	0,34	12,60
165	2	17	2	2	7	233	4	372	93	26,9	04,90	54	05,60	145,0	112	142	2,31	9,60	0,46	15,50
166	2	37	2	1	6	291	2	282	127	26,2	04,90	118	23,10	136,0	141	120	3,76	9,60	0,47	10,10
167	1	32	2	1	7	264	2	808	111	33,9	09,50	98	05,50	130,0	110	170	2,55	6,60	0,32	13,10
168	1	22	2	7	7	250	3	732	106	33,8	03,80	58	04,16	105,0	84	89	/	8,20	0,41	7,50

Tab. 27: Tabellarische Zusammenfassung der Parameter des Datensatzes

Tabellen- und Abbildungsanhang

Anhang: Tabellen

<i>Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa</i>				
Vergleich der Parameter bzw. Interleukin 6 und der Aktivität				
Parameter	Erkrankung			
	Morbus Crohn		Colitis Ulcerosa	
	R	p	R	p
Thrombozyten	0,32	0,004	0,37	0,0003
Fibrinogen	0,32	0,005		n.s.
Leukozyten	0,28	0,014	0,31	0,003
TAT		n.s.	0,29	0,005
Protein S		n.s.	0,23	0,03
Faktor XIII		n.s.	-0,4	0,00008
Interleukin 6		n.s.	0,28	0,01
Hb		n.s.	-0,49	0,000001
Hk		n.s.	-0,48	0,000001

Tab. 28: Darstellung der signifikanten Korrelationen bei dem Vergleich der Aktivitätsindices mit hämostaseologischer Parameter bzw. Interleukin 6 bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unter Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und dem Korrelationskoeffizienten (R)

Morbus Crohn					
Aktivitäts- index: <=150	Parameter		R	p	Patientenzahl (n)/ Mittelwert
	Thrombozyten-Quick			-0,43	0,005
150-450Gpt/l	70-120%				383,15Gpt/l; 105,63%
Thrombozyten- Fibrinogen			0,48	0,001	41
150-450Gpt/l	2,0-4,5g/l				383,15Gpt/l; 3,98g/l
Thrombozyten-Leukozyten			0,46	0,002	41
150-450Gpt/l	4,0-9,0Gpt/l				383,15Gpt/l; 8,98Gpt/l
PTT- Fibrinogen			0,49	0,001	41
27-35s	2,0-4,5g/l				31,51s; 3,98g/l
PTT- IL6			0,39	0,022	35
27-35s					31,51s; 3,48pg/ml
PTT- Leukozyten			-0,323	0,04	41
27-35s	4,0-9,0Gpt/l				31,51s; 8,98Gpt/l
Quick- Fibrinogen			-0,39	0,01	41
70-120%	2,0-4,5g/l				105,63%; 3,98g/l
Quick- Faktor XIII			0,33	0,036	41
70-120%	70-140%				105,63%; 96,9%
Quick- Hb			0,48	0,001	41
70-120%					105,63%; 8,18mmol/l
Quick- Hk			0,42	0,006	41
70-120%					105,63%; 0,4
Fibrinogen- IL6			0,49	0,003	35
2,0-4,5g/l	pg/ml				3,98g/l; 3,48pg/ml
ProteinS- Leukozyten			0,35	0,03	40
60-140%	4,0-9,0Gpt/l				107,88%; 8,98Gpt/l
TAT- † Hb			-0,421	0,007	40
1,0-4,1µg/l					3,28µg/l; 96,9mmol/l
TAT- Hk			-0,44	0,004	40
1,0-4,1µg/l					3,28µg/l; 0,4
Hb- Hk			0,98	0,0001	41
					8,18mmol/l; 0,4

Tab. 29: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung signifikant korrelierender Parameter für Morbus Crohn mit dem Aktivitätsindex <= 150

<i>Morbus Crohn</i>					
Aktivitäts-Index: >150	Parameter	R	p	n	Mittelwerte
	Thrombozyten- PTT	0,37	0,03	35	473,7GpT/l; 32,83s
	Thrombozyten- Fibrinogen	0,48	0,003	36	473,7GpT/l; 4,65g/l
	Thrombozyten- ProteinC	-0,34	0,04	36	473,7GpT/l; 109,5%
	Thrombozyten- Hb	-0,37	0,02	36	473,7GpT/l; 7,65mmol/l
	Thrombozyten- Leukozyten	0,5	0,002	36	473,7GpT/l; 10,78GpT/l
	Quick- ProteinC	0,34	0,041	36	97,9%; 109,5%
	Quick- IL6	-0,65	0,0001	29	97,9%; 5,87pg/ml
	Quick- Hb	0,5	0,002	36	97,9%; 7,65mmol/l
	Quick- Hk	0,51	0,002	36	97,9%; 0,37
	PTT- ProteinS	-0,36	0,036	35	32,83s; 111,3%
	Fibrinogen- ProteinS	0,36	0,036	36	4,65g/l; 111,3%
	Fibrinogen- IL6	0,38	0,04	29	4,65g/l; 5,87pg/ml
	Fibrinogen- Leukozyten	0,46	0,005	36	4,65g/l; 10,78GpT/l
	ProteinS- Leukozyten	0,37	0,05	36	111,3%; 10,78GpT/l
	ProteinC- FaktorXIII	0,36	0,034	36	109,5%; 91,1%
	ProteinC- Hb	0,34	0,04	36	109,5%; 7,65mmol/l
	FaktorXIII- IL6	-0,65	0,0001	29	91,1%; 5,87pg/ml
	FaktorXIII- Hb	0,36	0,03	36	91,1%; 7,65mmol/l
	FaktorXIII- Hk	0,36	0,04	36	91,1%; 0,37
	IL6- Hb	-0,47	0,009	29	5,87pg/ml; 7,65mmol/l
	IL6- Hk	-0,47	0,01	29	5,87pg/ml; 0,37
	IL6- Leukozyten	0,4	0,03	29	5,87pg/ml; 10,78GpT/l
	Hb- Hk	0,977	0,0001	36	7,65mmol/l; 0,37

Tab. 30: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung signifikant korrelierender Parameter (R) für Morbus Crohn mit dem Aktivitätsindex >150 unter Angabe der Patientenzahl (n) und Signifikanz (p)

<i>Colitis Ulcerosa</i>					
Aktivitäts-index: <=4	Parameter	R	p	n	Mittelwerte
	Thrombozyten-Fibrinogen	0,44	0,001	50	338,68GpT/l; 3,58g/l
	Thrombozyten-Leukozyten	0,37	0,009	50	338,68GpT/l; 7,38GpT/l
	Thrombozyten-Protein C	0,29	0,046	48	338,68GpT/l; 103,6%
	Thrombozyten-Hb	-0,33	0,018	50	338,68GpT/l; 8,294mmol/l
	Fibrinogen- ATIII	0,3	0,036	50	3,58g/l; 98,1%
	Fibrinogen- Protein S	0,33	0,018	50	3,58g/l; 110,1%
	Fibrinogen- Hb	-0,34	0,015	50	3,58g/l; 8,294mmol/l
	Fibrinogen- Hk	-0,29	0,039	50	3,58g/l; 0,399
	Faktor XIII- Leukozyten	-0,33	0,02	50	99,6%; 7,38GpT/l
	Faktor XIII- Quick	0,3	0,03	50	99,6%; 97,86%
	Hb- Hk	0,881	0,0001	50	8,294mmol/l; 0,399

Tab. 31: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung signifikant korrelierender Parameter (R) für Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex <= 4 unter Angabe der Patientenzahl (n) und der Signifikanz (p)

<i>Colitis Ulcerosa</i>					
Aktivitätsindex: >4	Parameter	R	p	n	Mittelwerte
	Thrombozyten- Fibrinogen	0,588	0,00005	41	476,88GpT/l; 4,55g/l
	Thrombozyten- Protein C	0,33	0,04	41	476,88GpT/l; 112,12%
	Thrombozyten- Faktor XIII	-0,44	0,004	41	476,88GpT/l; 77,73%
	Thrombozyten- IL6	0,41	0,02	34	476,88GpT/l; 4,97pg/ml
	Thrombozyten- Leukozyten	0,43	0,005	41	476,88GpT/l; 8,84GpT/l
	Quick - PTT	-0,43	0,005	41	94,4%; 30,89s
	Quick - AT3	0,601	0,00003	41	94,4%; 101,76%
	Quick - Protein C	0,331	0,04	41	94,4%; 112,12%
	PTT - AT3	-0,31	0,05	41	30,89s; 101,76%
	PTT - TAT	-0,38	0,02	41	30,89s; 6,99µg/l
	PTT - Faktor XIII	0,31	0,05	41	30,89s; 77,73%
	Fibrinogen - TAT	0,34	0,03	41	4,55g/l; 6,99µg/l
	Fibrinogen - Leukozyten	0,36	0,02	41	4,55g/l; 8,84GpT/l
	Faktor XIII - IL6	-0,42	0,01	34	77,73%; 4,98pg/ml
	Faktor XIII - Hb	0,34	0,03	41	77,73%; 6,86mmol/l
	IL6 - Hb	-0,50	0,002	34	4,98pg/ml; 6,86mmol/l
	IL6 - Hk	-0,41	0,02	34	4,98pg/ml; 0,33
	Hb - Hk	0,95	0,00001	41	6,86mmol/l; 0,33

Tab. 32: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung signifikant korrelierender Parameter (R) für Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex >4 unter Angabe der Patientenzahl (n) und der Signifikanz (p)

<i>Morbus Crohn</i>				
Aktivitätsindex: <150	Parameter (Mittelwerte)	Lokalisation		p
		Ileitis (n) - Colitis (n)		
	Thrombozyten (150-450GpT/l)	13 413,5	7 311,4	0,03

Tab. 33: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung des signifikanten Unterschiedes bei verschiedenen Lokalisationen bei Morbus Crohn mit dem Aktivitätsindex <=150

<i>Colitis Ulcerosa</i>					
Aktivitäts- index: >4	Parameter (Mittelwerte)	Lokalisation		p	
	Proktosigmoiditis (n) - Proktitis (n)				
	PTT (27-35s)	5 29,96	4 33,8	0,02	
	Protein S (60-140%)	5 108,8	4 135,25	0,03	
	IL6 (pg/l)	4 1,49	4 4,63	0,03	
	Proktosigmoiditis (n) - Totalcolitis (n)				
	Thrombozyten (150-450Gp/l)	5 368,8	16 585	0,05	
	IL6 (pg/l)	4 1,49	13 6,32	0,02	
	Linkscolitis (n) - Totalcolitis (n)				
	Thrombozyten (150-450Gp/l)	16 417,94	16 585	0,03	
	Faktor XIII (70-140%)	16 83,4	16 63,5	0,03	
	Proktitis (n) - Totalcolitis (n)				
	Faktor XIII (70-140%)	4 91,25	16 63,5	0,03	
	Hb (mmol/l)	4 8,55	16 6,25	0,03	

Tab. 34: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung der signifikanten Unterschiede bei verschiedenen Lokalisationen bei Colitis ulcerosa mit dem Aktivitätsindex >4

Morbus Crohn					
Parameter	Medikation unter Angabe der Anzahl und Mittelwerte				p
	Sulfasalazin- Prednisolon				
Fibrinogen	20	3,7g/l	12	5,04g/l	0,02
Protein S	19	93,32%	12	123,10%	0,001
Leukozyten	20	8,7GPt/l	12	11,1GPt/l	0,03
	Sulfasalazin+ Sulfasalazin+Prednisolon				
Quick	20	105%	28	96,30%	0,01
Fibrinogen	20	3,7g/l	28	4,43g/l	0,04
Protein S	19	93,32%	28	116,60%	0,003
Leukozyten	20	8,7GPt/l	28	10,55GPt/l	0,004
	Sulfasalazin- Sulfasalazin+Prednisolon+Imurek				
Protein S	19	93,32%	6	119,70%	0,05
Hb	20	7,66mmol/l	6	9,28mmol/l	0,004
Hk	20	0,38	6	0,46	0,009
Leukozyten	20	8,7GPt/l	6	11,7GPt/l	0,02
	Sulfasalazin- Sulfasalazin+Prednisolon+AntiCD4-Ak				
IL6	17	3,9pg/l	2	14,81pg/l	0,05
	Sulfasalazin- Keine Medikation				
Thrombozyten	20	389,95GPt/l	9	291,22GPt/l	0,05
Protein C	20	100,35%	9	138,44%	0,008
	Prednisolon- Sulfasalazin+Prednisolon+Imurek				
Hb	12	7,26mmol/l	6	9,28mmol/l	0,02
Hk	12	0,36	6	0,46	0,02
	Prednisolon- Keine Medikation				
Thrombozyten	12	542,1GPt/l	9	291,22GPt/l	0,007
Fibrinogen	12	5,05g/l	9	3,77g/l	0,05
Protein C	12	113,83%	9	138,44%	0,03
Leukozyten	12	11,1GPt/l	9	7,53GPt/l	0,01
	Sulfasalazin+Prednisolon- Sulfasalazin+Prednisolon+Imurek				
Hb	28	8,12mmol/l	6	9,28mmol/l	0,03
Hk	28	0,4	6	0,46	0,01
	Sulfasalazin+Prednisolon- Sulfasalazin+Prednisolon+Anti-CD4-Ak				
IL6	23	3,88pg/l	2	14,81pg/l	0,03
Hb	28	8,12mmol/l	2	6,15mmol/l	0,01
	Sulfasalazin+Prednisolon- Keine Medikation				
Thrombozyten	28	449,86GPt/l	9	291,22GPt/l	0,003
Quick	28	96,29%	9	110,44%	0,002
ATIII	28	102,18%	9	91,11%	0,03
Leukozyten	28	10,55GPt/l	9	7,53GPt/l	0,005
	Sulfasalazin+Prednisolon+Imurek- Keine Medikation				
Protein C	6	106,17%	9	138,44%	0,003
Hk	6	0,46	9	0,4	0,05
Leukozyten	6	11,68GPt/l	9	7,53GPt/l	0,008
	Sulfasalazin+Prednisolon+Anti-CD4-Ak- Keine Medikation				
Thrombozyten	2	453GPt/l	9	291,22GPt/l	0,04
Quick	2	82%	9	110,44%	0,04
Hb	2	6,25mmol/l	9	8,32mmol/l	0,04
Hk	2	0,33	9	0,4	0,04

Tab. 35: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung signifikanter Unterschiede der Parameter (p) bei den Patienten (n) in verschiedenen Medikationsgruppen bei Morbus Crohn

Colitis Ulcerosa					
Parameter	Medikation/ Patientenzahl (n)/ Mittelwerte				p
	Sulfasalazin --- Prednisolon				
Thrombozyten	45	351,82GPt/l	2	604,5GPt/l	0,05
Fibrinogen	45	3,6g/l	2	6,5g/l	0,02
AT3	45	97,82%	2	71,50%	0,04
TAT	45	4,6µg/l	2	13µg/l	0,02
	Sulfasalazin --- Sulfasalazin+Prednisolon				
Thrombozyten	45	351,82GPt/l	36	430,17GPt/l	0,03
PTT	45	32,46s	36	29,96s	0,004
Fibrinogen	45	3,61g/l	36	4,34g/l	0,03
Faktor XIII	45	99,13%	36	79,69%	0,003
IL6	35	2,4pg/l	31	5,5pg/l	0,0007
Hb	45	8,04mmol/l	36	7,29mmol/l	0,009
Hk	45	0,38	36	0,36	0,03
Leukozyten	45	7,47GPt/l	36	8,89GPt/l	0,05
	Sulfasalazin --- Sulfasalazin+Prednisonti-CD4-Ak				
Thrombozyten	45	351,82GPt/l	2	556GPt/l	0,04
PTT	45	32,46s	2	26,55s	0,05
Fibrinogen	45	3,61g/l	2	5,69g/l	0,01
	Sulfasalazin --- Keine Medikation				
Faktor XIII	45	99,13%	3	132%	0,02
IL6	35	2,4pg/l	3	0,000001pg/l	0,007
	Prednisolon --- Sulfasalazin+Prednisolon				
AT3	2	71,50%	36	104,25%	0,02
TAT	2	13µg/l	36	6,27µg/l	0,05
	Sulfasalazin+Prednisolon --- Keine Medikation				
Faktor XIII	36	79,69%	3	132%	0,009
IL6	31	5,5pg/l	3	0,000001pg/l	0,008
Leukozyten	36	8,89GPt/l	3	4,43GPt/l	0,03

Tab. 36: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung signifikanter Unterschiede der Parameter (p) bei den Patienten (n) in verschiedenen Medikationsgruppen bei Colitis ulcerosa

Morbus Crohn						
Aktivitäts-index: <= 150	Parameter	Geschlecht / n/ Mittelwerte			p	
		weiblich	männlich			
	Protein S	26	102,38%	14	118,10%	0,04
	Hb	27	77,9mmol/l	14	8,92mmol/l	0,0001
	Hk	27	0,38	14	0,45	0,0001

Tab. 37: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung der signifikanten Unterschiede der Parameter (p) nach Geschlechterverteilung mit der Aktivität <=150 bei Morbus Crohn

Morbus Crohn						
Aktivitäts-index: >150	Parameter	Geschlecht / n/ Mittelwerte			p	
		weiblich	männlich			
	Hb	20	6,92mmol/l	16	8,57mmol/l	0,0003
	Hk	20	0,34	16	0,42	0,0003

Tab. 38: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung der signifikanten Unterschiede der Parameter (p) nach Geschlechterverteilung mit der Aktivität >150 bei Morbus Crohn

<i>Colitis Ulcerosa</i>						
Aktivitäts- index: <=4	Parameter	Geschlecht / n/ Mittelwerte				p
		weiblich		männlich		
	Protein S	29	103,97%	21	118,57%	0,02
Hb	29	7,89mmol/l	21	8,85mmol/l	0,0001	
Hk	29	0,38	21	0,43	0,0001	

Tab. 39: Vergleich der Mittelwerte und Darstellung der signifikanten Unterschiede der Parameter (p) nach Geschlechterverteilung mit der Aktivität <=4 bei Colitis ulcerosa

Anhang: Abbildungen

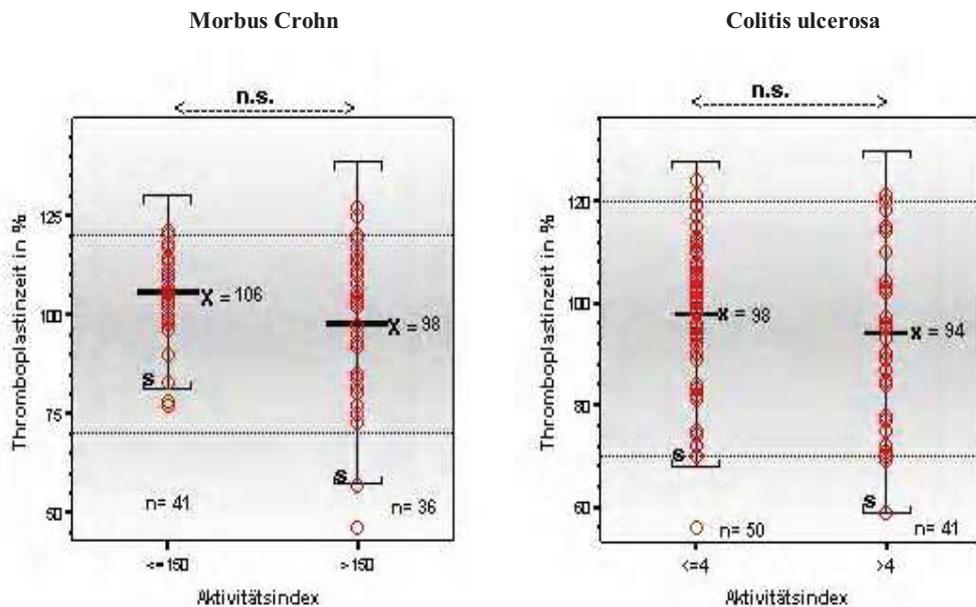


Abb. 37: Darstellung der Quickwerte in Streudiagramm für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindizes unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), der nicht signifikanten Unterschiede und der Normalbereiche (.....)

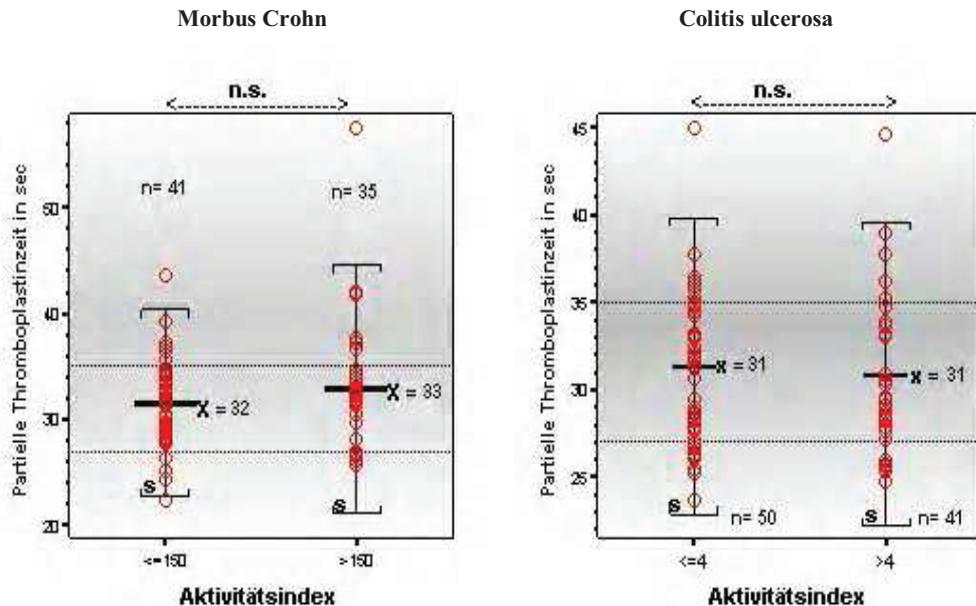


Abb. 38: Darstellung der PTT-Werte in Streudiagrammen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindizes unter Angabe der Mittelwerte (x), Standardabweichungen (s), der nicht signifikanten Unterschiede und des Normalbereiches (.....)

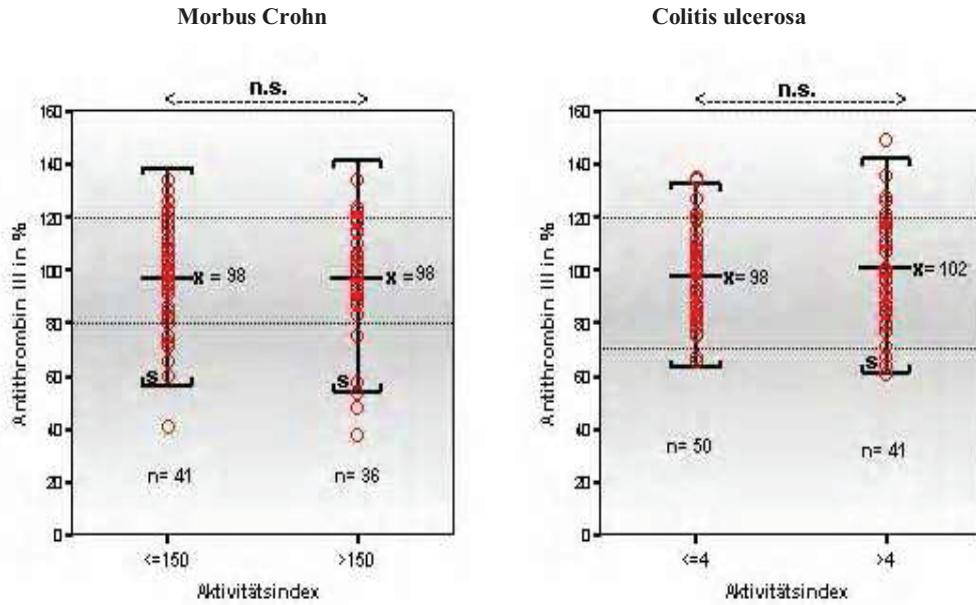


Abb. 39: Darstellung der Antithrombin-Werte in Streudiagrammen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), der nicht signifikanten Unterschiede und des Normalbereiches (.....)

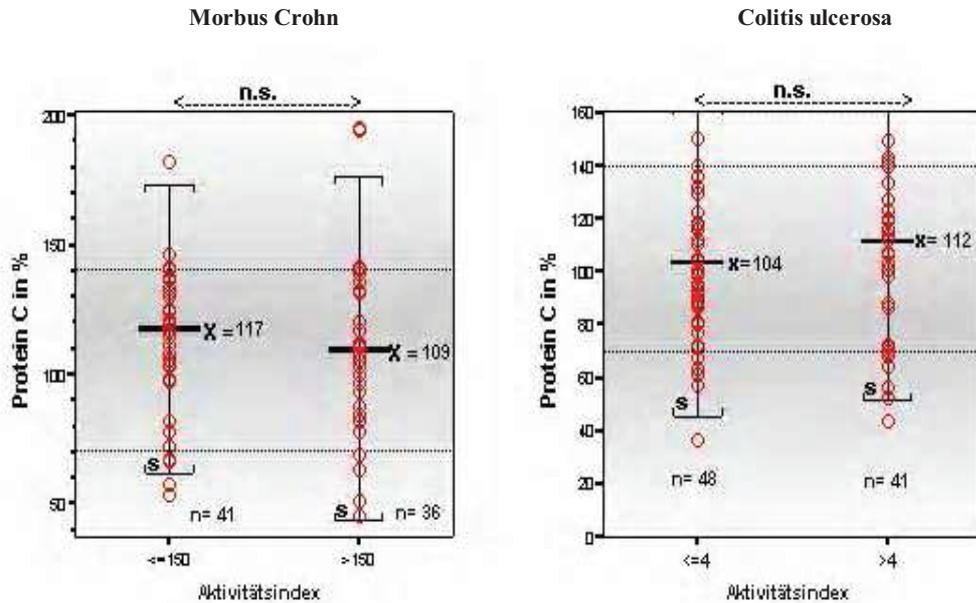


Abb. 40: Darstellung der Protein C-Werte in Streudiagrammen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), der nicht signifikanten Unterschiede und des Normalbereiches (.....)

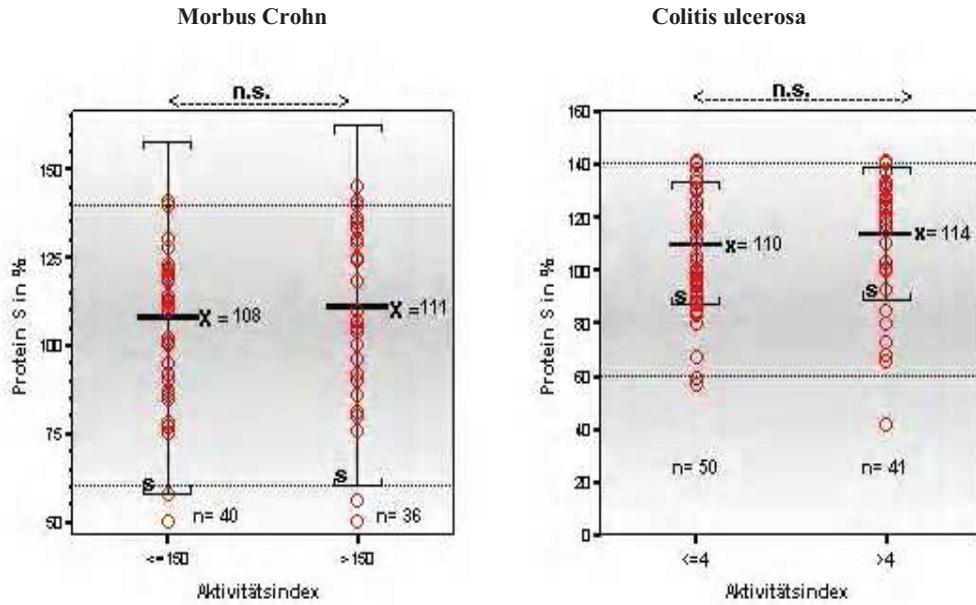


Abb. 41: Darstellung der Protein S-Werte in Streudiagrammen für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, getrennt nach Aktivitätsindices unter Angabe der Mittelwerte (x), der Standardabweichungen (s), der nicht signifikanten Unterschiede und des Normalbereiches (.....)

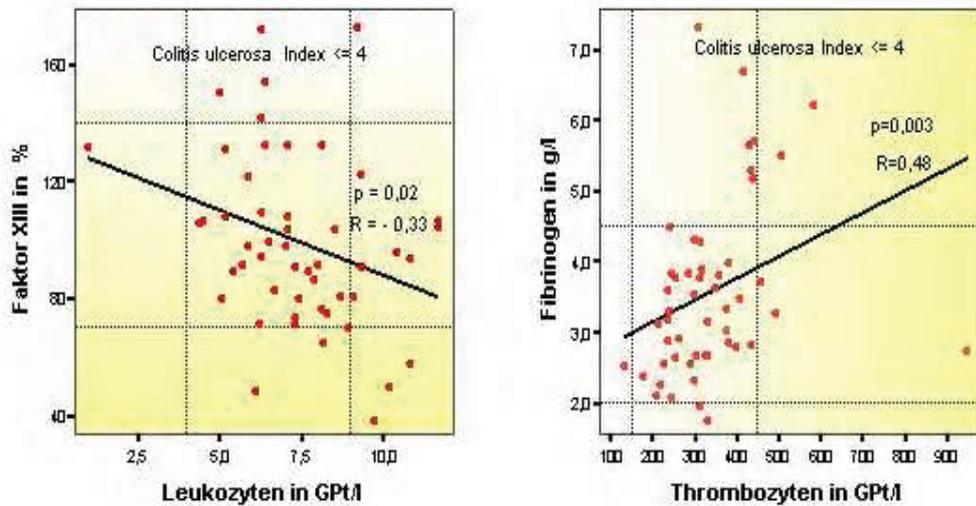


Abb. 42: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Fibrinogen und Thrombozyten bzw. Leukozyten und Faktor XIII anhand von Streudiagrammen bei der Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität <=4 unter Verwendung von Regressionslinien (—) und unter Angabe der Signifikanz (p), der Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (.....)

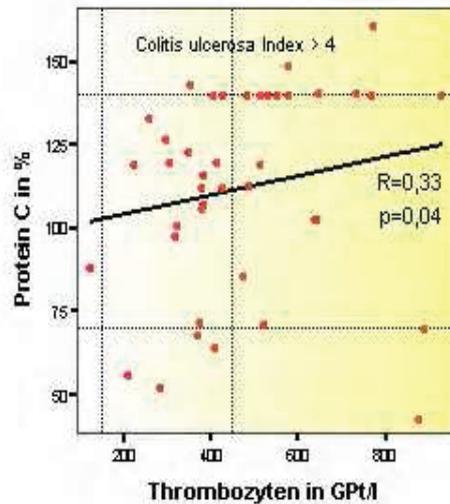
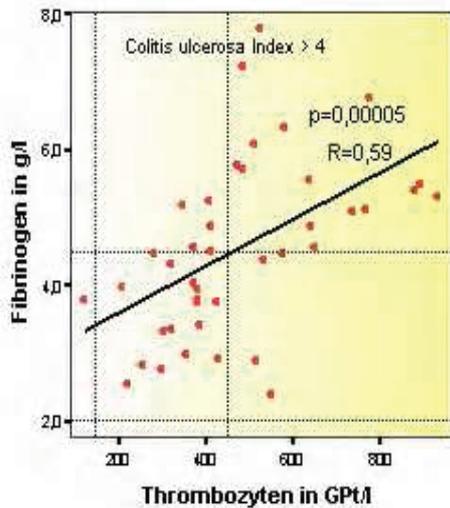


Abb. 43: Darstellung der Zusammenhänge zwischen Thrombozyten und Fibrinogen bzw. Protein C anhand von Streudiagrammen bei Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität >4 unter Verwendung von Regressionslinie (—) und unter Angabe der Signifikanzen (p), der Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (....) für Thrombozyten und Fibrinogen bzw. Protein C

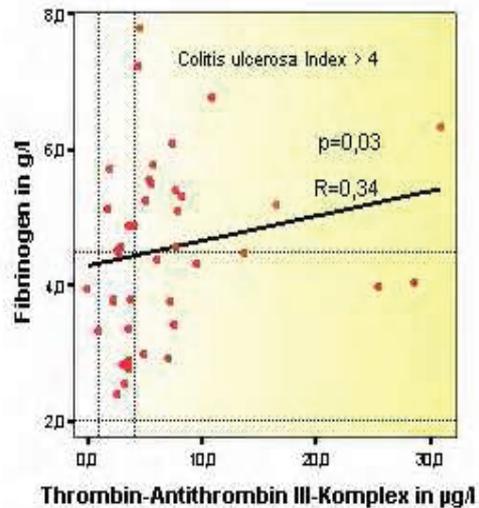
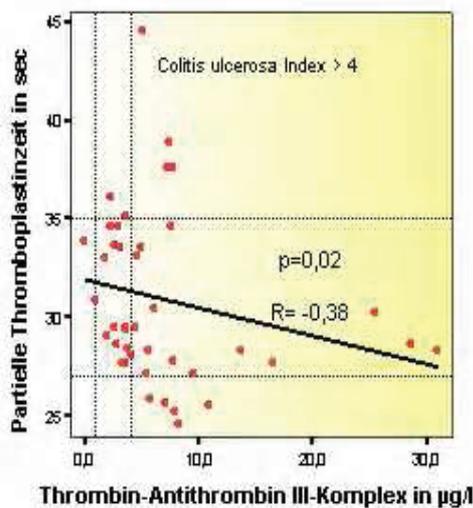


Abb. 44: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Thrombin-Antithrombin-Komplex und partieller Thromboplastinzeit bzw. Fibrinogen anhand eines Streudiagramms bei Colitis ulcerosa mit der Entzündungsaktivität >4 unter Verwendung einer Regressionslinie (—) und unter Angabe der Signifikanz (p), dem Korrelationskoeffizienten (R) und der Referenzbereiche (....) für Thrombin-Antithrombin-Komplex und partieller Thromboplastinzeit bzw. Fibrinogen

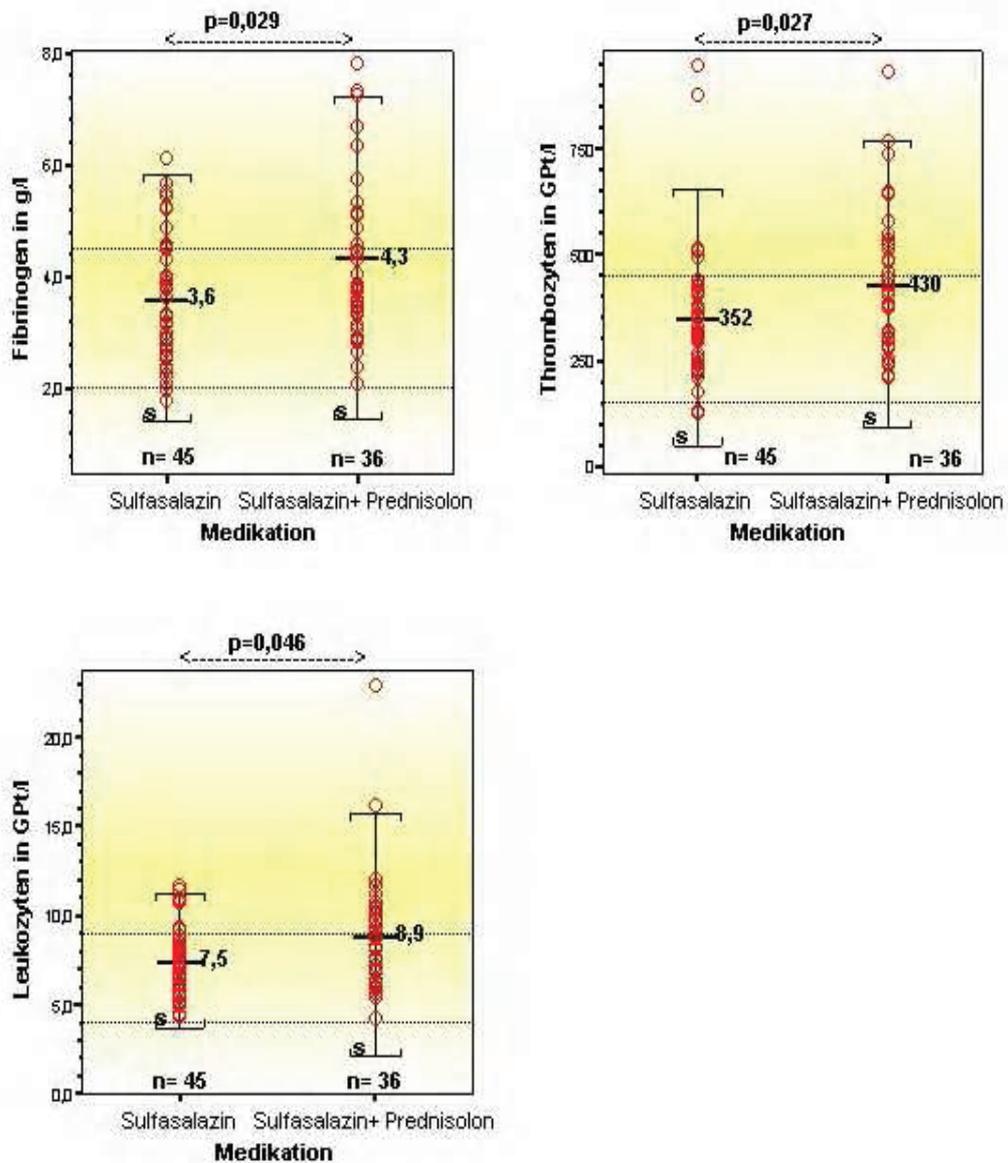


Abb. 45: Darstellung der signifikanten Unterschiede der Thrombozyten, des Fibrinogens und der Leukozyten in den einzelnen Medikationsgruppen des Colitis ulcerosa unter Angabe der Patientenanzahl (n), der Mittelwerte, der Signifikanz (p), der Standardabweichung (s), des Referenzbereiches (...), dabei entsprechen S: Sulfasalazin/ Mesalazin und S+P: Sulfasalazin/ Mesalazin+Prednisolon.

THESEN

1. Thromboembolien stellen Komplikationen der chronisch entzündlichen Darmkrankheiten dar, deren Pathogenese noch nicht vollständig geklärt ist. So war es Ziel dieser Arbeit, Veränderungen von hämostaseologischen und immunologischen Parametern anhand der Entzündungsaktivität, der Erkrankungsausdehnung und der Medikation zu untersuchen. Ebenfalls von Interesse waren der Einfluss von Geschlecht und Alter sowie der Vergleich von Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) miteinander.
2. In diese Studie wurden die Daten von 168 Patienten zur statistischen Auswertung einbezogen, die sich in ambulanter und stationärer Behandlung der Abteilung für Gastroenterologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Rostock befanden. Unter den 91 CU- bzw. 77 MC-Patienten befanden sich 56 bzw. 47 Frauen und 35 bzw. 30 Männer. Dabei lag das Durchschnittsalter für MC bei 34,3 und für CU bei 39,3 Jahren. Die Durchschnittserkrankungsdauer betrug bei MC 6,4 und CU 6,7 Jahre.
3. Für die Einteilung nach dem **Aktivitätsgrad** kamen für den MC der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) nach Best und für die CU der Aktivitätsindex nach Rachmilewitz zum Einsatz. Dabei erfolgte die Unterteilung in zwei Gruppen mit einem Index von ≤ 150 (Remission) bzw. >150 (aktiv) bei MC. Analog dazu erfolgte bei der CU die Unterteilung nach dem Index ≤ 4 (Remission) und >4 (aktiv).
4. Beim MC wurden bezüglich der **Lokalisation** drei Gruppen, Ileitis, Colitis und Ileocolitis unterschieden. Zu den vier Gruppen der CU zählten Proktitis, Proktosigmoiditis, Linkscolitis und Totalcolitis.
5. Die Unterteilung der **Medikation** für die CED erfolgte in 5 Gruppen: 1. Mesalazin bzw. Sulfasalzin, 2. Prednisolon, 3. Mesalazin bzw. Sulfasalazin und Prednisolon, 4. Mesalazin bzw. Sulfasalazin und Prednisolon und Azathioprin bzw. Anti-CD4-Antikörper und 5. keine Medikation.
6. Die **statistische Auswertung** erfolgte mit SPSS für die Bestimmung der statistischen Signifikanzen anhand des Mann-Whitney-Tests. Es schlossen sich die Rangkorrelationsberechnungen nach Spearman an.

7. Zu den untersuchten Parametern zählten: Quick, PTT, Antithrombin, Protein C, Protein S, Thrombozyten, Leukozyten, Fibrinogen, TAT-Komplex, Faktor XIII, Hämoglobin und Hämatokrit.
8. Für **Quick, PTT, Antithrombin (AT), Protein C und Protein S** konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Aktivitätsgruppen gefunden werden.
9. Für die **Thrombozyten und Leukozyten** ließ sich mit steigender Entzündungsaktivität bei beiden Erkrankungen ein Anstieg verzeichnen, wobei nur bei der CU ein signifikanter Unterschied vorlag. Es zeigte sich tendenziell eine Korrelation für die Thrombozytenzahl sowohl bei MC als auch bei CU mit den Einzelwerten der Aktivitätsindices.
10. Das **Fibrinogen** zeigte als Akute-Phase-Protein bei beiden Erkrankungen signifikant erhöhte Werte bei hoher Entzündungsaktivität. Es bestand tendenziell eine Korrelation mit den Einzelwerten der Indexgruppen. Beim **TAT-Komplex** ließ sich für die CU eine signifikante Korrelation zur Krankheitsaktivität nachweisen.
11. Mit Zunahme der Entzündungsaktivität erfolgt eine Abnahme des **Faktor XIII, der Hämoglobin- und der Hämatokrit-Werte**, dabei stellten sich die Unterschiede zwischen den Aktivitätsgruppen nur bei der CU signifikant dar. Darüber hinaus konnte für die CU eine negative Korrelation bezüglich der Krankheitsaktivität nachgewiesen werden.
12. Bei der Untersuchung der **Beziehungen zwischen den Parametern** zeigte sich sowohl bei MC als auch bei CU eine signifikante Korrelation der Thrombozytenzahl mit dem Fibrinogen und den Leukozyten. Weiterhin konnte für beide Erkrankungen hoher Entzündungsgrade eine Beziehung zwischen Fibrinogen und den Leukozyten ermittelt werden. Alle diese Parameter standen im Zusammenhang mit einer erhöhten Aktivität im Krankheitsverlauf und stellten eine Reaktion auf den entzündlichen Prozess als Akute-Phase-Reaktion dar. Zudem korrelierte der Faktor XIII bei hohem Entzündungsgrad der CU negativ mit den Thrombozyten, bei niedrigem hingegen mit den Leukozyten. Es zeigten sich signifikante Beziehungen zwischen Fibrinogen als Akute-Phase-Protein und dem TAT-Komplex als Koagulationsmarker bei der CU erhöhter Entzündungsaktivität. Dies belegt die enge Verbindung zwischen der Entzündungsreaktion und der Aktivierung der Gerinnung.
13. Bei dem Vergleich der **Erkrankungslokalisation** zeigten sich beim MC eine signifikante Thrombozyten- und Fibrinogenerhöhung und eine Faktor XIII-Erniedrigung bei ileocoli-

schem Befall gegenüber einer alleinigen Ileitis bei hoher Aktivität. Ebenso stellten sich bei der CU hochgradiger Aktivität eine Thrombozytenerhöhung bzw. eine Faktor XIII-Erniedrigung bei einer Totalcolitis gegenüber der Linkscolitis dar. Dies bestätigt die enge Beziehung zwischen Ausmaß der Entzündungsreaktionen und der befallenen Mukosafäche. Bei der CU niedrigerer Entzündungsaktivität konnte ein signifikant erhöhter TAT-Komplex beim Totalbefall des Colon gegenüber den anderen Befallsmustern, wie Proktitis, Proktosigmoiditis oder Linkscolitis, beobachtet werden. Dabei steht der Umfang des Mukosadefektes in Verbindung mit dem Ausmaß der Koagulationsaktivierung.

14. Bei der Betrachtung der **Medikationsgruppen** zeigten sich einige signifikante Unterschiede bezüglich der Leukozytenzahlen, Thrombozyten, Fibrinogen, IL6 und FXIII während der Behandlung mit Prednisolon bzw. Prednisolon in Kombination mit Sulfasalazin bzw. Sulfasalazin mit Prednisolon und Azathioprin gegenüber der Gruppe ohne Medikation.
15. Beim **Vergleich des Geschlechtes** fiel bei der CU eine signifikant höhere Leukozytenzahl bei den männlichen gegenüber den weiblichen Patienten auf. So scheinen Männer bei aktiver Erkrankung eine höhere Reagibilität aufzuweisen. Mit zunehmendem **Alter** zeigte sich beim MC (Index ≤ 150) eine negative Korrelation mit den Thrombozyten. Bei der CU (Index > 4) zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit dem TAT-Komplex.
16. Bei der **Gegenüberstellung von MC und CU** ließ sich unter Berücksichtigung der Entzündungsaktivität eine signifikant höhere Thrombozytenzahl bei niedriger Entzündungsaktivität des MC und bei erhöhtem Schweregrad bei der CU nachweisen. Ferner konnte beim MC niedriger Aktivität eine höhere Leukozytenzahl im Vergleich zur CU beobachtet werden.
17. Bei den **IL6-Werten** konnte ein Anstieg mit Zunahme der Entzündungsaktivität bei beiden Erkrankungen mit einer signifikanten Korrelation für die CU festgestellt werden. Es zeigte sich nur bei der CU ein signifikanter Unterschied zwischen den Aktivitätsgruppen.
18. Bei den Untersuchungen ließen sich **Beziehungen zwischen den Gerinnungsparametern und IL6** ermitteln, dabei korrelierte IL6 bei der CU hoher Aktivität mit den Thrombozyten. Für Fibrinogen zeigten sich Korrelationen mit IL6 beim MC beider Aktivitätsschweregrade. Diese Beziehungen verdeutlichen die enge Verknüpfung zwischen Entzündungsreaktion und Koagulationssystem, in deren Netzwerk das proinflammatorische

IL6 als Mediator agiert. Dabei korrelierten Faktor XIII negativ mit IL6 bei CU beider Indexgruppen und bei MC der Gruppe mit erhöhter Aktivität.

19. Neben der Auswertung der 168 Patientendaten erfolgte separat bei 9 Patienten (4 CU und 5 MC) mit **Thrombosen in der Krankengeschichte** eine Thrombophiliediagnostik. Dabei ließ sich bei einem CU- und einem MC-Patienten eine APC-Resistenz diagnostizieren, wobei rezidivierend Beinvenenthrombosen auftraten. Daneben konnte bei zwei MC-Patienten eine Hyperhomocysteinämie bzw. bei drei CU- und einem MC-Patienten eine C677T MTHFR-Mutation ermittelt werden. Die Gerinnungsdiagnostik eines CU-Patienten erbrachte eine heterozygote G20210A Prothrombin-Mutation.
20. Die Thrombophiliediagnostik sollte den Patienten vorbehalten bleiben, in denen aus der Eigen- und/ oder Familienanamnese ein thromboembolisches Ereignis bekannt ist. Insbesondere die APC-Resistenz stellt einen thromboembolischen Risikofaktor dar. Bei einem positiven Befund in der Thrombophiliediagnostik wird eine Antikoagulationstherapie empfohlen, die sich nicht von der Therapie nicht-CED erkrankter Thrombophiliepatienten unterscheidet.
21. Die Antikoagulationsbehandlung bei hospitalisierten Patienten wird derzeit auf Grund einer nicht nachgewiesenen Wirksamkeit einer Remissionsinduktion in einer Metaanalyse und eines Blutungsrisikos nicht generell empfohlen. Dennoch rechtfertigt die hohe Mortalitätsrate durch thromboembolische Komplikationen bei vergleichsweise geringerem Risiko eine Thromboembolieprophylaxe mit Heparin. Eine Kombination von Heparin und Korticosteroiden soll die rektale Blutungshäufigkeit, die Stuhlfrequenz, den chirurgischen Interventionsbedarf und die Mortalität senken. Während der stationären Behandlung im Rahmen eines akuten Schubes sollte die Indikationsstellung zur Behandlung mit Heparin individuell erfolgen. Bei schwersten Verläufen mit der Gefahr von Blutungen kann die Substitution von FXIII-Konzentraten indiziert sein.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides Statt, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Universität Rostock vorgelegte Dissertation mit dem Titel: „Gerinnungsparameter bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn“ selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmitteln nicht benutzt und die den verwendeten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät weder ein Gesuch um Zulassung zur Promotion, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation eingereicht.

Hamburg, im August 2010