

Aus der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und
Kinderchirurgie

(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Becker)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Systematische Analyse von IBD-Risikogenen bei Patienten
mit Divertikulitis aus einer deutschen und österreichischen
Kohorte**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

BARBARA BUSE

aus Kiel

Kiel 2017

Referent: Prof. Dr. Clemens Schafmayer,
Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Jan Höcker,
Klinik für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 22. November 2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	8
1.1 Divertikelkrankheit.....	8
1.1.1 Epidemiologie.....	8
1.1.2 Klinik.....	10
1.1.3 Diagnostik	11
1.1.4 Therapie	12
1.2 Ätiopathogenese	14
1.2.1 Ätiopathogenese und Risikofaktoren der Divertikulose	14
1.2.1.1 Beeinflussbare Risikofaktoren.....	14
1.2.1.2 Strukturelle Veränderungen der Kolonwand.....	16
1.2.1.3 Funktionelle Veränderungen des Kolons.....	18
1.2.2 Ätiopathogenese und Risikofaktoren der unkomplizierten sowie komplizierten Divertikulitis	18
1.3 Möglicher Einfluss genetischer Risikofaktoren auf die Divertikelkrankheit ..	23
1.3.1 Familiäre Häufung der Divertikulitis.....	23
1.3.2 Assoziation der Divertikelkrankheit mit syndromalen Erkrankungen	24
1.3.3 Assoziation der Divertikelkrankheit mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.....	25
1.3.4 Mögliche Kandidatengene für die Divertikulitis.....	27
1.4 Zur Aufklärung komplexer genetischer Erkrankungen	28
1.4.1 Komplexe Erkrankungen - Mendelsche und nicht-Mendelsche Erkrankungen.....	28
1.4.2 Kopplung und Assoziation	29
1.4.3 Genetische Marker – SNP's (single nucleotide polymorphisms)	29
1.4.4 Hypothesengesteuerte Studien - Kandidatengenstudien	30
1.4.5 Hypothesenfreie Studien - Genome-wide association studies (GWAS) ..	31
1.4.6 Fall-Kontroll-Studien.....	31
1.5 Zielsetzung.....	32
2. Material und Methoden	33
2.1 Rekrutierung	33
2.1.1 Rekrutierungsplattform PopGen.....	33
2.1.2 Rekrutierungsverfahren in Österreich.....	34
2.1.3 Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien.....	36
2.1.4 Kontrollgruppe.....	37
2.2 Genotypisierung.....	37
2.2.1 Labortechnische Methoden - DNA-Extraktion	37
2.2.2 Auswahl der Kandidatengene	38
2.2.3 Genomweite Genotypisierungsdatensätze und Imputation	38
2.3 Analyse	39
2.3.1 Genetische Assoziationsanalysen.....	39
2.3.2 Validierung und Taqman-Genotypisierung.....	39
2.4 Datenschutz und Ethik	40
3. Ergebnisse	41
3.1 Beschreibung der Studienpopulation	41
3.2 Genotypisierungsergebnisse.....	45
4. Diskussion.....	47
4.1 Rekrutierungsarbeit.....	47
4.2 Power der Studie	48

4.3	Hypothese identischer Risikogene bei Divertikulose, Divertikulitis und IBD	48
4.4	SMURF1	49
5.	Zusammenfassung.....	52
6.	Literaturverzeichnis	53
7.	Anhang.....	61
7.1	Tabelle 1: IBD-Loci mit OR und p-Werten	61
7.2	Fragebogen der Divertikulosepatienten	70
7.3	Einverständniserklärung und Merkblatt	81
7.4	Fragebogen der Kontrollgruppe	83
7.5	Fragebogen CORSA.....	91
7.6	Einverständniserklärung CORSA.....	92
	Danksagung	95
	Curriculum Vitae.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
BMI	Body-Mass-Index
B-PREDICT	Burgenland PREvention trial of colorectal Disease with ImmunologiCal Testing, Projekt "Burgenland gegen Dickdarmkrebs"
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
C	Cytosin
CD	Crohn's disease
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
Chr	Chromosom
CORSA	Colorectal Cancer Study of Austria, Studie über das Kolorektale Karzinom in Österreich
CU	Colitis ulcerosa
CRC	Colorectal carcinoma, Kolorektales Karzinom
CRP	C – reaktives Protein
CT	Computertomographie
DACH-Projekt	Projekt "Discovery of genetic risk factors for diverticulosis and diverticulitis"
DNA/DNS	Desoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid, Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiographie
ENS	Enterisches Nervensystem
G	Guanin

GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HAPC	Hochamplitudige, propagierte Kontraktionen
HapMap	Karte der häufigsten Haplotypen
HPFS	Health Professional Follow-up Study
IBD	Inflammatory bowel disease
IBD	Identity by Decent
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
IMED	Immune mediated disorders, CED
IKMB	Institut für Klinische Molekularbiologie, Kiel
KH	Krankenhaus
LIMS	Labor-Informations- und Management-System
MDS	Multidimensionale Skalierung
mRNA	messenger Ribonucleic acid / Boten-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
n.a.	not available
NCBI	National Center for Biotechnology Information der National Library of Medicine und des National Institute of Health
NF-kB	Nuclear-factor kappa-B
NGFN	Nationales Genomforschungsnetz
NIH	National Institutes of Health
NSAID	Non-steroidal antiinflammatory drug, Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
PKD	Polycystic kidney disease, Polyzystische Nierenerkrankung

PopGen	Arbeitsgruppe zur Populationsgenetik
RR	Relatives Risiko
SNP	Single nucleotide polymorphism, Einzelbasenaustausch
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SMURF1	Smad ubiquitylation regulatory factor-1
T	Thymin
tag SNP	Tagging-SNP
Tc	Technetium
TMF	Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze
WGA	Whole-Genome-Amplification

1. Einleitung

Die Divertikulose des Kolons ist eine verbreitete Zivilisationskrankheit der westlichen Welt, die insbesondere Personen mittleren und höheren Lebensalters betrifft (Sandler et al., 2002). Lokalisiert ist sie bei Europäern und Amerikanern zumeist im Colon sigmoideum und entwickelt sich häufig in Zusammenhang mit einer erworbenen Herniation der Kolonwand (Parra-Blanco, 2006) sowie ballaststoffarmer Ernährung (Arastéh et al., 2012; Böcker et al., 2012).

Divertikel liegen entweder im Wandniveau (inkomplette = intramurale Divertikel) oder stülpen sich durch die Wand nach außen bis zur serosalen Darmoberfläche vor (komplette = extramurale Divertikel) (Schumpelick et al., 2010). Innerhalb der Divertikel findet man häufig Skybala (harte Kotballen) und Koprolithen (Kotsteine) (Böcker et al., 2012).

Bei einer vielfältigen klinischen Manifestationsform der Divertikulose und einer bisher nur unvollständig verstandenen Pathophysiologie beobachtet man gegenwärtig eine schrittweise verbesserte und spezifizierte Behandlung der Erkrankung (Jacobs, 2007; von Rahden & Germer, 2012). Damit einhergehend wandelt sich das Paradigma der Divertikulose als akute Erkrankung hin zu der Sichtweise einer chronischen Darmerkrankung, die sich aus wiederkehrenden abdominalen Symptomen und beträchtlichem psychosozialen Einfluss speist.

1.1 Divertikelkrankheit

1.1.1 Epidemiologie

Die Divertikulose tritt vor allem und vermutlich in etwa gleicher Verteilung bei über 50-Jährigen Männern und Frauen auf und ist heute eine der häufigsten Dickdarmerkrankungen (von Rahden & Germer, 2012). Bei ca. 80% der Patienten ist ausschließlich das Sigma betroffen, bei ca. 95% ist es beteiligt (Hirner & Weise, 2008). Dies liegt wahrscheinlich an dem kleineren Durchmesser des Sigmas im Vergleich zu anderen Darmabschnitten, wodurch seine Wand höheren Drücken ausgesetzt ist (Lahat et al., 2007). Im Extremfall kann das gesamte Kolon betroffen sein.

Wenngleich überwiegend bei älteren, so wird die Divertikulose auch immer häufiger bei jungen Patienten diagnostiziert (Hwang et al., 2010; Weizman & Nguyen, 2011).

Ihre Inzidenz steigt am stärksten in den Altersgruppen der 18 bis 44- und der 45 bis 64-Jährigen (jährliche Inzidenz pro 1000 Personen: 0,15 bis 0,25 bei den 18-44-Jährigen und 0,66 bis 0,78 bei den 45-64-Jährigen (Weizman & Nguyen, 2011)).

In den westlichen Ländern ist in den letzten Jahrzehnten eine Zunahme der Hospitalisierungsrate wegen Komplikationen der Divertikelkrankheit zu beobachten (Kruis et al., 2014). Diese Zunahme betrifft v.a. jüngere Patienten unter 45 Jahren (Etzioni et al., 2009; Nguyen et al., 2011).

Eine genaue Prävalenz der Divertikulose ist nur schwer bestimmbar, da die Mehrheit der Patienten (~75 bis 90%) lebenslang asymptomatisch bleibt (sogenannte „asymptomatische Divertikulose“) (Kruis et al., 2014). Schätzungen in den Industrieländern beziffern 10% der 40- und 60% der 70-jährigen Einwohner als Divertikelträger (Sheth et al., 2008).

Insgesamt soll die Prävalenz zwischen 28 bis 45% der Gesamtbevölkerung liegen.

In Deutschland rechnet man mit etwa 14 Mio. Divertikelträgern. Insgesamt 450.000 von ihnen zeigen klinische Symptome einer Divertikulitis und ca. 100.000 werden operationspflichtig (Arastéh et al., 2012). Die Letalität der stationär therapierten akuten Divertikulitis liegt zwischen 0 und 13% (höher bei komplizierter Divertikulitis oder Patienten unter immunsuppressiver Therapie) (Hwang et al., 2010).

Anders als in der westlichen Welt liegt die Prävalenz der Divertikulose in Asien und Afrika bei <10% (Herold, 2016). Außerdem weisen Patienten des asiatischen Raums zumeist eine rechtsseitige Divertikulose mit in der Regel „echten Divertikeln“ auf, deren häufigste Komplikation nicht die Divertikulitis, sondern die Divertikelblutung ist (Fong et al., 2011; Radhi et al., 2011).

Definitionsgemäß ist die sogenannte „Divertikelkrankheit“ im Gegensatz zur zunächst asymptomatischen Divertikulose eine Divertikulose mit klinisch signifikanten Symptomen (Kruis et al., 2014). Vermutlich 10 bis 25% der Patienten mit asymptomatischer Divertikulose entwickeln im Laufe des Lebens eine symptomatische Episode einer Divertikulitis oder Divertikelblutung und werden behandlungsbedürftig (Weizman & Nguyen, 2011; Warner et al., 2007). Ca. 20% von diesen wiederum erkranken mehrfach. Etwa 25% aller Divertikulitis-Patienten erleiden eine komplizierte Divertikulitis, und bei 15% kommt es zu ernsthaften Komplikationen wie Abszessen, Fisteln oder Perforationen (Bogardus, 2006; Tursi et al., 2011). 5 bis 10% der Betroffenen erleiden Blutungskomplikationen und werden operationspflichtig (Hirner & Weise, 2008). Nahm man früher an, dass das Risiko

einer komplizierten Divertikulitis mit der Anzahl der akuten Episoden steigt, so lässt sich diese Sichtweise heute nicht mehr aufrechterhalten (von Rahden & Germer, 2012).

Bezogen auf direkte und indirekte Kosten stellt die Divertikulose aufgrund ihrer relativ hohen Prävalenz und der assoziierten Komplikationen in der westlichen Welt die 5.- wichtigste gastrointestinale Erkrankung dar. Damit aber steht, anders als z.B. bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED bzw. IBD = inflammatory bowel disease), ihre große klinische und gesundheitsökonomische Bedeutung im Gegensatz zum bisher eher geringen Umfang ihrer wissenschaftlichen Bearbeitung (Quigley, 2010). Hinsichtlich ihrer Pathophysiologie, Genetik, Prävention, Behandlung und Ökonomie wurde bereits mehrfach von der „vernachlässigten Krankheit“ (Kruis et al., 2012; Quigley, 2010) bzw. deren „Schattendasein“ gesprochen (Kruis et al., 2014).

Insgesamt ist bei jeder Fragestellung zur Divertikulose klar zwischen Divertikulitis mit einer inflammatorischen Komponente und der Divertikulose, die rein strukturelle Veränderungen betrifft, zu unterscheiden. Die vorliegende Arbeit soll ganz explizit zur Aufklärung der inflammatorischen Komponente der Divertikelerkrankung dienen.

1.1.2 Klinik

Die unkomplizierte Divertikulose des Dickdarms verläuft zumeist asymptomatisch (Böcker et al., 2012). Sie wird häufig als Zufallsbefund im Rahmen einer Koloskopie oder eines Kolonkontrasteinlaufs festgestellt (Greten et al. 2010). Nur bei etwa 50% der Patienten finden sich unspezifische Symptome wie bei einem Reizdarmsyndrom (Annibale et al., 2012; Spiller, 2012).

Verantwortlich für die meisten klinischen Manifestationen ist eine Divertikulitis, ggf. mit Komplikationen wie Perforation (ev. mit Peritonitis), Stenosen und Blutungen (sog. 3 „B“ = burst, block, bleed).

Zur Klassifikation gibt es verschiedene Systeme der Stadieneinteilung. Das in Deutschland gängigste nach Hansen und Stock wird in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Stadieneinteilung der Divertikulitis nach Hansen und Stock (1999)
(Anwendung v.a. im deutschsprachigen Raum)**

Stadium	Bezeichnung	Klinik
0	Divertikulose (80%)	Keine
I	Akute unkomplizierte Divertikulitis	Unterbauchschmerzen, ggf. Fieber
II	Akute komplizierte Divertikulitis	
A	Peridivertikulitis, phlegmonöse Divertikulitis	Druckschmerz/lokale Abwehrspannung, tastbare Walze im Unterbauch, Fieber
B	Abszedierende Divertikulitis, gedeckte Perforation, Fistel	Lokaler Peritonismus, Fieber, Atonie
C	Freie Perforation	Akutes Abdomen
III	Chronisch rezidivierende Divertikulitis	Rezidivierender Unterbauchschmerz, Fieber, Obstipation, Subileus, Sigma-Blasenfistel

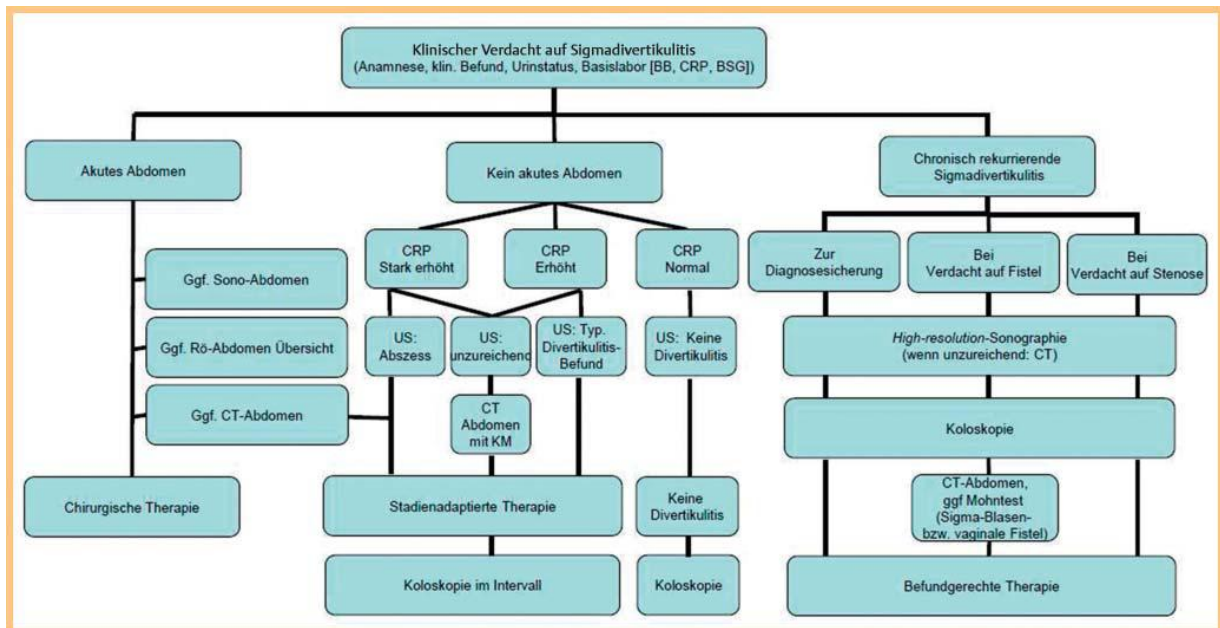
1.1.3 Diagnostik

Divertikel können u.a. durch eine Kontrastmittel-unterstützte röntgenologische Untersuchung oder durch Ultraschall sichtbar gemacht werden (Arastéh et al., 2012). (Hollerweger et al., 2002). Bei zweifelhaften Befunden, vor allem in Abgrenzung zu Polypen oder Karzinomen sollte eine endoskopische Abklärung erfolgen, zumal beide Erkrankungen aufgrund ihrer Häufigkeit simultan auftreten können (Arastéh et al., 2012; Böcker et al., 2012).

Zur Diagnose der akuten Divertikulitis sind die Methoden der Wahl die Sonographie und das CT (Computertomographie) (Kruis et al., 2014). In der Laboruntersuchung dienen der Anstieg des klassischen Entzündungsparameters CRP (C – reaktives Protein) und die BSG-Beschleunigung (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) sowie eine Leukozytose, eventuell mit deutlicher Linksverschiebung, als Gradmesser der Entzündungsaktivität (Arastéh et al., 2012; Greten et al., 2010).

Ein geeigneter Algorithmus nach Kruis et al. zeigt ein sinnvolles diagnostisches Vorgehen bei Divertikulitis.

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei V.a. eine Sigmadivertikulitis
(Kruis et al., 2014)



1.1.4 Therapie

Bei der Divertikulose wird zur Stuhlregulation und Verhinderung von Komplikationen ballaststoffreiche Kost unter Zusatz von Weizenkleie oder Quellmittel (Mukofalk, Agiocur) bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr empfohlen (Classen et al., 2009; Greten et al., 2010). Zudem können kolloidale Laxantien durch Aufweichen des Stuhls Komplikationen durch Stuhlretention in den Divertikeln vorbeugen (Arastéh et al., 2012). Schmerzen werden durch lokale Wärmeanwendung, Anticholinergika, Spasmolytika (z.B. Mebeverinhydrochlorid) sowie Analgetika gelindert (Arastéh et al., 2012; Classen et al., 2009). Eine prophylaktische Operation bei subjektiv wie objektiv symptomloser Divertikulose ist nicht indiziert (Hirner & Weise, 2008).

Die Behandlung des ersten Schubes einer akuten unkomplizierten Divertikulitis erfolgt zunächst ebenfalls konservativ, was bei etwa 70-80% der Patienten ausreicht (Classen et al., 2009; Hirner & Weise, 2008). Die wichtigste Maßnahme ist die „Ruhigstellung“ des Darms. Bei schwerer Divertikulitis bzw. Komplikationen kann eine totale Nahrungskarenz mit parenteraler Ernährung notwendig werden (Classen et al., 2009). Zu den therapeutischen Maßnahmen gehört dann außerdem vor allem die Gabe von Antibiotika (z.B. Ciprofloxacin und Metronidazol) (Kruis et al., 2014; Bob & Bob, 2012).

Bei 15-30% der Divertikulitis-Patienten wird aufgrund einer bestehenden Therapieresistenz oder aufgrund von Komplikationen ein operativer Eingriff erforderlich (Arastéh et al., 2012; Schumpelick et al., 2010). Dabei sollten wegen der Gefahr von Perforationen und Blutungen mit hoher Letalitätsrate von bis zu 50% Notfall-Operationen möglichst vermieden werden (Arastéh et al., 2012; Brunch & Trentz, 2008). Bei Elektivoperationen ist mit einer Letalität < 1-2% zu rechnen (Arastéh et al., 2012; Schumpelick et al., 2010).

Indikationen zur Notoperation sind Komplikationen wie die freie Perforation in die Bauchhöhle oder in ein benachbartes Hohlorgan, die hochgradige Kolonstenose mit Ileusbildung, eine entero-vesiculäre Fistel, Sepsis oder eine konservativ nicht beherrschbare massive Divertikelblutung (Greten et al., 2010; Hirner & Weise, 2008). Die Divertikelblutung ist häufig selbstlimitierend (70-90%) (Poncet et al., 2010). Ist dies nicht der Fall, ist sie meist zunächst konservativ behandelbar, z.B. mit Vasokonstriktiva, endoskopischer Gefäßkoagulation oder einer Unterspritzung (Arastéh et al., 2012; Hirner & Weise, 2008). Bei fortgesetzter Blutung ist die Notfallendoskopie das Mittel der ersten Wahl (Green et al., 2005). Bei fehlender Lokalisation der Blutung darüber, kann eine Szintigraphie oder Angiographie erfolgen (s.o.) (Kruis et al., 2014). Massive Blutungen (3-5%) können nach Versagen der konservativen Therapie eine Hemikolektomie erforderlich machen (Arastéh et al., 2012).

1.2 Ätiopathogenese

Um die Ätiopathogenese der Erkrankung, also explizit der Divertikulitis, zu verstehen und die genetischen Ursachen erklären zu können, ist eine genaue Unterscheidung der Ätiopathogenese der rein anatomischen Veränderung im Sinne einer Divertikulose und der Ätiopathogenese der Entzündungskomponente bei einer Divertikulitis essentiell wichtig.

1.2.1 Ätiopathogenese und Risikofaktoren der Divertikulose

Die Ätiopathogenese und die Risikofaktoren der Divertikulose können in beeinflussbare Faktoren und nicht beeinflussbare Faktoren, die sich in strukturelle und funktionelle Veränderungen der Kolonwand unterteilen, aufgeteilt werden.

1.2.1.1 Beeinflussbare Risikofaktoren

Die Entstehung der Divertikulose des Kolons ist ein multifaktorieller Prozess und noch nicht vollständig verstanden (Hirner & Weise, 2008). In der aktuellen Literatur wird die Ätiologie der Divertikelkrankheit überwiegend der ballaststoffarmen Ernährung zugeschrieben (Brunch & Trentz, 2008). Danach sollen die Essgewohnheiten in den Industrieländern (Ballaststoff- und faserarme Kost, chronische Obstipation) zu unphysiologischen intraluminalen Drucksteigerungen insbesondere in der Hochdruckzone des Dickdarms am rektosigmoidalen Übergang führen (Greten et al., 2010; Stollman & Raskin, 1999), was bei vermehrter Spastik (myostatischer Muskelkontraktur), ebenfalls aufgrund der geringen Ballaststoffbelastung, zum Schleimhautprolaps führt (Schumpelick et al., 2010).

Da ballaststoffarme Ernährung typisch für die „westliche Ernährung“ ist, könnte dies eine Erklärung für die hohe Prävalenz der Divertikulose in der westlichen Welt sein. Burkitt und Painter prägten den Begriff der “Westernization” zur Beschreibung von Lebensstilfaktoren, die die Inzidenz der Divertikelkrankheit steigern und vertraten die Meinung, dass eine ballaststoffarme Ernährung eine Schlüsselkomponente hierfür sei (Painter & Burkitt, 1971).

Demgegenüber tritt z.B. im ländlichen Afrika mit überwiegend ballaststoffreicher Ernährung die Divertikulose nur gelegentlich auf (von Rahden & Germer, 2012). Individuen, die jedoch aus der ländlichen in eine städtische Umgebung wechseln, entwickeln auch in Afrika vermehrt das Krankheitsbild der Divertikulose (Gear, 1979;

Korzenik, 2008). Dasselbe Phänomen wurde auch bei schwedischen Immigranten beschrieben (Hjern et al., 2006). Auch in Japan steigerte sich die Prävalenz der rechtsseitigen Divertikulitis zwischen 1983 und 1997, als Lebensstil und Ernährung "westernized" wurden (Miura et al., 2000). Linksseitige Divertikulitis nahm hingegen interessanterweise nicht zu, was darauf hindeuten könnte, dass genetische und Umweltfaktoren unterschiedliches Gewicht bei der Entwicklung der Divertikelkrankheit im rechten und im linken Kolon haben (Granlund et al., 2012).

Der pathogenetischen Bedeutung einer ballaststoffarmen Ernährung widersprachen hingegen Peery und Kollegen (Peery et al., 2012). Sie fanden in ihrer Querschnittsstudie mit 2104 Patienten keinen protektiven Effekt einer ballaststoffreichen Diät. Ihre Befunde wurden durch weitere Studien mit ähnlichen Ergebnissen unterstützt (Lin et al., 2000; Song et al., 2010).

Als weiterer pathogenetischer Faktor bei der DivertikULOse des Kolons wird eine Imbalance der Mikroflora im Kolon diskutiert (Tursi et al., 2010). So hätten sich die Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten während des letzten Jahrhunderts möglicherweise auf die Zusammensetzung der Mikroflora des Darms ausgewirkt. Die verminderte Aufnahme pflanzlicher Fasern führe zu einer erhöhten Dichte an Bakteroiden bei zugleich erniedrigtem Darmbesatz mit Bifidobakterien (Korzenik, 2008).

Auch seien prädisponierend für die Entwicklung einer DivertikULOse eine Über- und Fehlernährung (fetteiche Kost, hoher Body-Mass-Index = BMI) mit resultierender Verfettung und Erweiterung von Gefäßkanälen (Böcker et al., 2012). So hat möglicherweise die zentrale Fettleibigkeit durch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus dem viszeralen Fett eine besondere Bedeutung für die Entstehung der Divertikelkrankheit (Hjern et al., 2012; Strate, 2012). Auch der Verzehr von rotem Fleisch soll zu einer Risikosteigerung führen (Crowe et al., 2011; Manousos et al., 1985), wobei auch dies umstritten ist (Peery et al., 2012).

Als protektiv wird hingegen eine vegetarische Ernährungsweise (von Rahden & Germer, 2012) sowie der Verzehr von Nüssen und Popcorn bewertet (Strate et al., 2008).

Weitere beeinflussbare Risikofaktoren sind zudem extensives Rauchen, Alkoholgenuss und körperliche Inaktivität (Hjern et al., 2011; Hirner & Weise, 2008).

1.2.1.2 Strukturelle Veränderungen der Kolonwand

Eine der strukturellen Veränderungen betrifft das Bindegewebe. Colondivertikel von Patienten aus westlichen Ländern sind „Pseudodivertikel“ oder „falsche Divertikel“, d.h. erworbene Ausstülpungen der Mukosa und Submukosa durch Schwachstellen der zirkulären Ringmuskulatur („Loci minoris resistentiae“) hindurch, bevorzugt entlang der Durchtrittsstellen der Vasa recta durch die Muskularis und ohne Einbeziehung der Muskularis in die Auswölbungen (Stollman & Raskin, 2004; Bob & Bob, 2012).

Dies kann z.B. im Rahmen einer altersbedingten Erschlaffung und Abnahme des Bindegewebes und des Gewebeturgors und einer damit erhöhten Verschieblichkeit der Submukosa geschehen (Kruis et al., 2014; Schumpelick et al., 2010).

Dafür dass Bindegewebsveränderungen eine pathogenetische Rolle bei der Divertikelentwicklung spielen, spricht auch, dass das Auftreten von Divertikeln mit dem Auftreten von Bindegewebsdefekten mit vermindertem Kollagen- und Elastin-Metabolismus korreliert (Golder et al., 2007). Dementsprechend häufig wird die Divertikulose bei Patienten mit systemischen Bindegewebs- bzw. Kollagendefekten aufgrund genetischer Defekte beobachtet, beispielsweise dem Ehlers-Danlos- oder dem Marfan-Syndrom (Böcker et al., 2008; Beighton et al., 1969).

Stumpf et al. und Bode et al. berichteten über eine erhöhte Synthese des weniger stabilen Kollagens (Typ III) statt der Synthese des reifen und stabilen Kollagens (Typ I) bei Patienten mit Divertikulose, was ebenfalls zu einer Schwächung der Darmwand führen könnte (Bode et al. 2000; Stumpf et al., 2001).

Außerdem wurde gezeigt, dass der Gesamtkollagen- und Elastingehalt in der glatten Muskulatur (Golder et al., 2007; Whiteway & Morson, 1985) sowie die Verknüpfung (Cross-linking) der Kollagenfasern bei Patienten mit der Divertikelkrankheit erhöht sind (Wess et al., 1995).

Essentiell für die Beibehaltung der Struktur des Kollagens ist das sogenannte Cross-linking, wobei exzessives Cross-linking zu Rigidität und Verlust der Zugfestigkeit des Kollagenmoleküls führt (Mimura et al., 2002), sodass dadurch bei der Divertikelkrankheit die Anpassungsfähigkeit des Darms an die wechselnden intraluminalen Drücke vermindert sein könnte (Kruis et al., 2014).

Wess et al. zeigten am Beispiel von Ratten einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Steigerung des kollagenen Cross-linkings und der Entwicklung der Divertikulose auf, nachdem sie die Tiere 18 Monate lang mit ballaststoffarmer Diät ernährt hatten (Wess et al., 1996), sodass demnach das vermehrte Cross-linking

ebenfalls Folge einer ballaststoffarmen Ernährung sein könnte. So soll eine solche ballaststoffarme Ernährung über die erniedrigte Produktion von kurzkettigen Fettsäuren beim Fetus ein vermehrtes Cross-linking des Kollagens bewirken (Wess et al., 1996).

Bei der Divertikulose erweisen sich die kurzkettigen Fettsäuren, und darunter vor allem die Butyrate, tatsächlich als erniedrigt. Diese sind Endprodukte der mikrobiellen Kohlenhydratgärung nach ballaststoffreicher Ernährung und stellen eine wichtige Quelle für energiehaltige Substrate der Kolonmukosa dar (Mortensen & Clausen, 1996).

Außerdem sollen bei der Divertikelkrankheit die für den Bindegewebsabbau hauptsächlich verantwortlichen Enzyme in ihrem Vorkommen verändert sein. Dabei soll eine erniedrigte Anzahl von Matrix-Metalloprotease 1 und eine erhöhte Anzahl an Gewebeinhibitoren 1 und 2 der Matrix-Metalloproteinasen vorliegen (Rosemar et al., 2007).

Auch Veränderungen der Muskulatur sind typisch für die Divertikelkrankheit. Eines der charakteristischsten Merkmale ist die Hypertrophie der Tunica muscularis der Kolonwand, die sowohl die Längs- als auch die Ringmuskulatur betrifft und eine sekundär verminderte Elastizität nach sich zieht (Hirner & Weise, 2008; Cortesini et al. 1991; Greten 2010). Als ursächlich hierfür wird ein permanent erhöhter Muskeltonus angesehen (Cortesini & Pantalone, 1991; Böcker et al., 2008). Zudem kommt es zu einer vermehrten Elastineinlagerung in der Längsmuskulatur („Elastosis coli“) und dadurch zu einer Kontraktion der Tánien mit einer Verkürzung des Darmrohrs und einem Schleimhautüberschuss mit Divertikelbildung („Concertina-Kolon“) (Whiteway & Morson, 1985).

Ein weiteres Charakteristikum für die Divertikelkrankheit könnte zudem eine enterische Neuropathie sein, die sich durch strukturelle Veränderungen des enterischen Nervensystems (ENS) und Störungen im enterischen Neurotransmittersystem zeigt (Kruis et al., 2014). Eine Störung des ENS, dem Schlüsselregulator der intestinalen Motilität, könnte zu Hochdruckzonen mit erhöhter intestinaler Herniationsneigung führen. Ein Zusammenhang zwischen dem ENS und der Divertikelkrankheit liegt nahe, da zahlreiche motorische Dysfunktionen des Kolons (z.B. Reizdarmsyndrom, chronische intestinale Pseudoobstruktion, Darmträgheit, idiopathisches Megakolon) mit Anomalien des ENS assoziiert sind (Wedel et al., 2010; Böttner et al., 2013). Dazu passend sind bei Patienten mit

Divertikulose die Anzahl an Cajal- und Gliazellen im myenterischen Plexus offenbar vermindert sowie die intramuralen Ganglien verkleinert (oligoneuronale Hypoganglionose), was zu einer Störung der Neurotransmitter-Homöostase führt (Bassotti et al., 2001; Wedel et al., 2010). Es wird zudem von Veränderungen sowohl von exzitatorischen (Acetylcholin, Substanz P) und inhibitorischen (Stickoxid, vasoaktives intestinales Polypeptid) Neurotransmittern als auch von Neurotransmitterrezeptoren (Serotonin-Rezeptor 4, Muskarin-Rezeptor 3) berichtet (Böttner et al., 2013; Costedio et al., 2008). Eine besondere Rolle wird außerdem dem enterisch-serotonergen Transmittersystem beigemessen (Serotonin Typ 4-Rezeptor), das bei der Divertikelkrankheit sowohl auf Proteinebene als auch auf der Ebene der mRNA verändert ist (Böttner et al., 2013; Böttner & Wedel, 2012).

Diese strukturellen und funktionellen Veränderungen der Darminnervation könnten zu intestinalen Motilitätsstörungen führen, die die Entwicklung einer Divertikulose begünstigen (Kruis et al., 2014).

1.2.1.3 Funktionelle Veränderungen des Kolons

Studien zeigen zudem, dass Patienten mit der Divertikelkrankheit teilweise eine gesteigerte Dysmotilität und Sensitivität mit verstärktem intrakolischem Druck, häufigeren hochamplitudigen Kontraktionen (=HAPC= hochamplitudige, propagierte, (häufig retrograde) Kontraktionen) sowie ein sogenanntes „tonic segmenting“ aufweisen (Tursi et al., 2011; Bassotti et al., 2001). Diese starken, chronisch-segmentalen Kontraktionen, führen zu einer Ziehharmonika-ähnlichen Kolonwand und zu schmerzhaften Sensationen und Obstruktionen („Blasen- bzw. Ziehharmonika-Kolon“) (Bassotti et al., 2001). Vermutlich liegt hierin einer der Hauptfaktoren der Bildung von Divertikeln (Arastéh et al., 2012).

1.2.2 Ätiopathogenese und Risikofaktoren der unkomplizierten sowie komplizierten Divertikulitis

Die Divertikulitis ist eine der häufigsten Komplikationen der Divertikulose und kann akut, subakut oder chronisch verlaufen (Arastéh et al., 2012).

In der Unterscheidung zur Divertikulose ist bei der Ätiopathogenese der Divertikulitis die Frage entscheidend, ob die inflammatorische Komponente nur aus mechanistischen Gründen entsteht, oder ob auch weitere Ursachen zur Entstehung

der Entzündung beitragen. Dies soll auch Ziel der Untersuchung der vorliegenden Arbeit sein.

Bei Kotstau und als Folge eines permanent erhöhten Muskeltonus mit dadurch verursachter Verdickung der Muscularis propria, kommt es zu einer intradivertikulären, koprostatischen Drucknekrose mit Epitheldefekten und nachfolgender lokaler, abszedierender Entzündung (Schumpelick et al., 2010). Dieser lokale Entzündungsprozess führt über die „Peridivertikulitis“ (Entzündung auf das Divertikel beschränkt) zur fokalen „Perikolitis“ (Entzündung greift auf den umgebenden Darm über) (Kruis et al., 2014; Herold, 2016). Die Abfolge stellt sich somit folgendermaßen dar: Divertikulose => Divertikulitis => Peridivertikulitis => Perikolitis (Schumpelick et al., 2010). Immer wiederkehrende Entzündungsschübe können zu Narbenstenosen des betroffenen Darmabschnitts bis hin zum mechanischen Ileus, aber auch zu chronischen recto-vesicalen Fisteln führen (Brunch & Trentz, 2008).

Im Gegensatz zur Divertikulose spielen bei der Divertikulitis auch Risikofaktoren der intestinalen Schleimhaut-Barrierefunktion eine Rolle. Sheth et al. weisen auf Überlappungen zwischen der chronischen Divertikulitis und den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen hin (Sheth et al., 2008). Dabei liegen der Entwicklung einer (chronischen) Entzündung und zahlreichen Entzündungskomplikationen möglicherweise zelluläre Mechanismen zugrunde (Sheth et al., 2008; Floch, 2006). Die Mehrheit der Entzündungszellen sollen aktivierte, CD68+/CD163+ exprimierende Makrophagen sein (von Rahden et al., 2011).

Als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Divertikulitis aus einer Divertikulose heraus werden jedoch die Adipositas sowie verminderte körperliche Aktivität angesehen (Strate et al., 2009).

Die Divertikulitis und insbesondere die komplizierten Typen der Divertikulitis, aber auch die Divertikelblutung, treten zudem vermehrt nach regelmäßiger Einnahme von Aspirin und non-steroidalen antiinflammatorischen Medikamenten (NSAIDs) sowie Immunsuppressiva wie Kortikosteroiden auf (Clarke et al., 2011; Humes et al., 2011). Dass letztere beiden Medikamentengruppen eine wichtige Rolle in der Therapie von CED spielen, könnte Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Divertikulitis und dem Vorhandensein einer CED geben. Eine pathogenetische Rolle von NSAIDs wird seit ca. 30 Jahren vermutet und scheint sich

durch hohe Evidenzleveledaten der „Health Professional Follow-up Study“ (HPFS) bestätigt zu haben (Clarke et al., 2011; Strate et al., 2011).

Als Risikofaktor für die komplizierte Divertikulitis wird des Weiteren ein veränderter Histaminmetabolismus erwogen, wie er auch bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen beschrieben wird. Hier sind erneut chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zu nennen (von Rahden & Germer, 2012).

Auch wurde bei Patienten mit komplizierter Divertikulitis im Vergleich zu Patienten mit unkomplizierter Divertikulitis eine höhere Prävalenz von Allergien gefunden (von Rahden & Germer, 2012).

Höheres Lebensalter wird ebenfalls als Risikofaktor für die komplizierte Divertikulitis angenommen (Camilleri et al., 2000). Allerdings liegt dem vermutlich der Effekt erhöhter Komorbidität sowie der erhöhten Wahrscheinlichkeit der Steroid- und NSAID-Einnahme im Alter verbunden mit veränderten Eigenschaften gealterten Bindegewebes zugrunde.

Im Unterschied zur linksseitigen Sigmadivertikulitis, tritt eine Divertikelblutung überwiegend in der rechten Kolonhälfte oder bis proximal der linken Colonflexur auf (Lewis, 2008). Der Ursprung der Divertikelblutung ist normalerweise das Vas rectum, das sich am Fundus des Divertikels auftürmt und nur von einer dünnen Schleimhautschicht und einigen Muskelfasern bedeckt ist (Lewis, 2008; Meyers et al., 1976). Durch Arrosion des eventuell schon arteriosklerotisch veränderten Vas rectum aufgrund zusammengepressten Stuhls, des sogenannten „Kottraumas“, kann es zur Blutung kommen (Hirner & Weise, 2008). Risikofaktoren für eine Divertikelblutung sind Komorbiditäten wie die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas sowie die Einnahme von NSAIDs und Antikoagulantien, vor allem Aspirin (Strate et al., 2009). Der exakte Mechanismus, über den Adipositas das Risiko der Divertikelblutung erhöht, ist nicht bekannt, allerdings wird eine veränderte Gefäßarchitektur (Intimaverdickung der Vasa recta) als mögliche Erklärung angenommen (Meyers et al., 1976).

Wie oben bereits beschrieben, kommt die Divertikulose in Asien und Afrika weit seltener vor als in Europa und zudem handelt es sich in Asien häufiger um eine rechtsseitige Divertikulose mit der Divertikelblutung als häufigste Komplikation (Fong et al., 2011; Radhi et al., 2011). Als ursächlich hierfür werden neben Umwelteinflüssen auch genetische Faktoren gesehen (von Rahden & Germer, 2012).

Die beiden folgenden Tabellen geben einen Überblick über Komorbiditäten und Medikamente als Risikofaktoren für die Entwicklung der verschiedenen Ausprägungsformen der Erkrankung.

Tabelle 4: Risikofaktor Komorbidität (Kruis et al., 2014)

	Divertikulose		Divertikelkrankheit		Divertikelblutung	
	Risiko	Studienbasis	Risiko	Studienbasis	Risiko	Studienbasis
Hypothyreose	+	FK	k.A.		k.A.	
Diabetes mellitus	+/-	FK	k.A.		k.A.	
Arterielle Hypertonie	+/o	FK	+	K	+/o	FK
Polyzystische und andere Nierenerkrankung	+/o	FS	+	FS	+	FK
Immunsuppression	k.A.		+	FK-SR	k.A.	
Allergische Prädisposition	k.A.		+	FS	k.A.	
Hyperlipidämie	k.A.		k. A.	+	FK	
Hyperurikämie	k. A.		k. A.		+	FS
Koronare Herzkrankheit	k. A.		k. A.		+	FK

Legende:

- + Risiko für die entsprechende Kondition wird durch den Einflussparameter gesteigert
- o Risiko für die entsprechende Kondition wird durch den Einflussparameter nicht verändert
- Risiko für die entsprechende Kondition wird durch den Einflussparameter reduziert
- Kombination von Zeichen: Vorliegen von Studien mit widersprüchlichen Aussagen
- K = Kohortenstudie
- FK = Fallkontrollstudie
- FK-SR = systematischer Review von mehreren Fallkontrollstudien
- FS = Fallserie(n)
- k. A. = keine Angabe
- Divertikulose = asymptomatisches Vorhandensein von Pseudodivertikeln des Colons
- Divertikelkrankheit = Divertikulose mit klinisch signifikanten Symptomen

Tabelle 5: Risikofaktor Medikamente (Kruis et al., 2014)

	Divertikelkrankheit		Divertikelblutung	
	Risiko	Studienbasis	Risiko	Studienbasis
NSAIDS und Aspirin	+	K	+	K
Low-dose Aspirin und andere Antikoagulantien	k.A.		+	FK
Paracetamol	+	K	+	K
Coxibe	O	FK	k.A.	
Kortikosteroide	+	FK	+	FS
Opioide	+	K	k.A.	
Kalziumantagonisten	-	FK	+	FS
Statine	-	FK	k.A.	

1.3 Möglicher Einfluss genetischer Risikofaktoren auf die Divertikelkrankheit

Aufgrund der oben erwähnten unterschiedlichen Prävalenz der Divertikelkrankheit sowie der unterschiedlichen topographischen Lokalisation von Divertikeln innerhalb verschiedener ethnischer Populationen und vor dem Hintergrund von Geschwisterstudien werden genetische und damit nicht beeinflussbare Risikofaktoren der Divertikelkrankheit vermutet, die bisher jedoch unbekannt sind.

Darauf weist auch eine erhöhte Inzidenz der erblich bedingten Bindegewebsschwäche bei Divertikulose-Patienten hin, während Probanden ohne eine Divertikulose weit seltener betroffen sind (Pepin et al., 2000; Scheff et al., 1980).

Zudem unterstützt das häufige gemeinsame Auftreten der Divertikelkrankheit mit bestimmten genetischen Erkrankungen diese These (s. unter 1.2.2).

Der Einfluss genetischer Risikofaktoren für die Entstehung der Divertikelkrankheit wird auf 40-43% gegenüber 60% für Umweltfaktoren geschätzt (Granlund et al., 2012). Ob das genetische Risiko jedoch nur eine Veranlagung, Divertikel auszubilden oder auch eine Veranlagung zur Entzündung beinhaltet, ist nicht bekannt.

1.3.1 Familiäre Häufung der Divertikulitis

Auf familiäre und damit genetische Risikofaktoren der Divertikelkrankheit weisen eine Anzahl klinischer Fallberichte hin.

Schlotthauer berichtete bereits 1946 über die Divertikelkrankheit bei sieben amerikanischen Brüdern im Alter zwischen 40 und 70 Jahren, bei deren zwei Schwestern die Divertikelkrankheit hingegen nicht auftrat (Schlotthauer, 1946).

Omojola und Mangete beobachteten drei Geschwister mit Divertikeln in einer nigerianischen Bevölkerungsgruppe mit einer traditionell geringen Inzidenz der Divertikelkrankheit (Omojola & Mangete, 1988).

Claassen et al. beschrieben das Auftreten der Erkrankung bei zwei jugendlichen Geschwistern in Holland. Bei diesen wurde außerdem eine Überbeweglichkeit der Gelenke festgestellt, was auf eine Kollagenerkrankung hindeuten könnte (Claassen et al., 2006).

2012 untersuchten Granlund et al. die genetischen Einflüsse und die Umwelteinflüsse auf die Divertikulose in einer großen, populationsbasierten schwedischen Kohortenstudie mit Zwillingen. In dieser waren die Konkordanzraten

eineiiger Zwillinge signifikant höher (11%) als bei zweieiigen Zwillingen (7%). Das Risiko (Odds Ratio) eines betroffenen Zwillings, den Divertikulose-Phänotypen zu teilen, lag bei 7,2 bei eineiigen, verglichen mit 3,2 (gleichgeschlechtlich) bei zweieiigen Zwillingen. Die Autoren errechneten daher die Erbllichkeit der Divertikelkrankheit auf bis zu 40-43% und die Umwelteinflüsse auf ca. 60% (s.o.) (Granlund et al., 2012).

Strate et al. diskutierten eine genetische Komponente der Erkrankung anhand einer populationsbasierten Studie in Dänemark. Die Autoren schätzten, dass 53% der Anfälligkeit für die Divertikelkrankheit auf genetische Faktoren zurückzuführen seien (Strate et al., 2013).

Von einer entscheidenden Rolle des genetischen Einflusses auf die Prädisposition für die Divertikelkrankheit kann somit ausgegangen werden.

Ein Gen ist dabei jedoch noch nicht bestimmt.

1.3.2 Assoziation der Divertikelkrankheit mit syndromalen Erkrankungen

Hinweise auf eine genetische Komponente der Divertikelkrankheit ergeben sich außerdem durch die Assoziation des Vorliegens von Divertikeln mit seltenen genetischen Erkrankungen wie dem Marfan- und dem Ehlers-Danlos-Syndrom (Suster, Ronnen, & Bubis, 1984), dem Williams-Beuren-Syndrom (Deshpande et al., 2005), der polyzystischen Nierenerkrankung (Pourfarziani et al., 2007; Commane et al., 2009) sowie dem Coffin-Lowry-Syndrom (Commane et al., 2009; Petruzzello et al., 2006). Dabei entwickeln die Patienten die Kolondivertikel meist in jungem Alter (Afzal & Thomson, 2002; Santin et al., 2009).

Gemeinsam ist diesen Syndromen ein Defekt der extrazellulären Matrix bzw. ein Defekt von Bindegewebsfasern, was eine Rolle dieser Strukturen auch in der Pathogenese der spontanen Divertikulose nahelegt (Slack, 1966; Golder et al., 2007).

Das Ehlers-Danlos-Syndrom ist eine ererbte Bindegeweberkrankung, die durch Mutationen entweder im COL5A1- oder im COL5A2-Gen entstehen, die für einen Teil des Kollagenproteins Typ V kodieren oder durch Mutationen des Tenascin-X, einem Gen für das Protein der extrazellulären Matrix (Malfait & Paepe, 2005).

Das Williams-Beuren-Syndrom betrifft 1:10.000 Personen der Bevölkerung und entsteht durch Deletion von ca. 20 Genen auf Chromosom 7 (Commane et al., 2009).

Das Coffin-Lowry-Syndrom ist eine maternal vererbte Erkrankung, die u.a. in Verbindung mit einem gestörten Kollagenstoffwechsel gebracht wird (Machin et al.,

1987). Scheff und Koautoren beschreiben Kolondivertikel bei 83% der Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung im Endstadium (PKD) (Scheff et al., 1980). Die PKD hat ihre Ursache in Mutationen der Gene PKD1 oder PKD2, die für die Zellmembran-gebundenen Polyzystin-Proteine kodieren (Commane et al., 2009).

Perez-Atayde et al. beobachteten ein duodenales Divertikel bei einem 14-jährigen Jungen mit mitochondrialer neuro-gastrointestinaler Enzephalomyopathie. Dies könnte darauf hindeuten, dass mitochondriale neuromuskuläre Dysfunktionen mit der Divertikelkrankheit assoziiert sind (Perez-Atayde et al., 1998).

1.3.3 Assoziation der Divertikelkrankheit mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob das Vorliegen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, also Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, häufig auch „immune mediated disorders“ (IMED) genannt, ebenfalls ein Risikofaktor für die Entstehung einer Divertikulose bzw. Divertikulitis sein, und ob es eine pathogenetische Verbindung zwischen diesen Krankheitsbildern geben könnte (Floch, 2006).

Die Unterscheidung beider Gruppen ist teilweise schwierig. So haben Morbus Crohn und die Divertikulitis häufig ähnliche klinische und radiologische Merkmale, während sich die histopathologischen Befunde meistens, aber auch nicht immer, unterscheiden (Peppercorn, 2004). Sogar eigentlich für Morbus Crohn typische histopathologische Befunde wie Ulzerationen, Granulome, transmurale entzündliche Infiltrate, lymphoide Aggregate, Fibrose sowie Panethzell-Metaplasien können nur eine Reaktion auf eine Divertikulitis sein (Gledhill & Dixon, 1998; Goldstein et al., 2000). Daher ist bei der Diagnosestellung eines Morbus Crohn bei typischen Befunden im Sigma bei gleichzeitig bestehender Sigmadivertikulitis Vorsicht geboten, wenn nicht auch andere Teile des Darms von Morbus Crohn betroffen sind (Goldstein et al., 2000).

Die Unterscheidung anhand des Therapieerfolgs ist ebenfalls häufig nicht möglich, da beide Erkrankungen meist auf Antibiotika ansprechen (Peppercorn, 2004).

Sheth et al. weisen auf Überlappungen in der Pathogenese der chronischen Divertikulitis und den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen hin (Sheth et al., 2008). So spielt bei der Divertikulitis ebenfalls, wie bei den IBD, die intestinale Schleimhaut-Barrierefunktion eine Rolle.

Auch wird wie unter 1.2.2 erwähnt als Risikofaktor für die komplizierte Divertikulitis ein veränderter Histaminmetabolismus erwogen, wie er auch bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen, u.a. den CED, beschrieben wird (von Rahden & Germer, 2012).

Zudem scheint der Entzündungsprozess bei der Divertikulitis Besonderheiten mit dem bei IBD zu teilen: Meyers et al. vermuteten, dass Morbus Crohn bei Vorliegen von Divertikulose sowohl zur Entwicklung einer Divertikulitis als auch zu Abszessen führen könne (Meyers et al., 1978).

Sultan et al. beobachteten in einer Studie eine gesteigerte Frequenz von Rektum- und Sigma-Entzündungen, extraintestinalen Manifestationen und allerdings auch ein auf die Lebensjahre bezogenes, späteres Auftreten von IBD bei IBD-Patienten mit Divertikeln verglichen zu IBD-Patienten ohne Divertikel (Farkas, 2007).

Frühere Publikationen beschrieben ein Überlappen von 1% zwischen dem Auftreten von Divertikulitis und IBD (West & Losada, 2004).

Dieses Phänomen des Auftretens von IBD und Divertikulitis gleichzeitig wurde auch bezeichnet als „(Peri-) Divertikuläre Colitis“ (Evans et al., 2002), „crescentic fold disease“ (Gore, Shepherd, & Wilkinson, 1992), „Divertikelkrankheit-assoziierte Kolitis“ (Makapugay & Dean, 1996), „Isolierte Sigmoiditis“ und „Segmentale Colitis assoziiert mit Divertikulose“ (Ierardi et al., 2009; Tursi, 2011). Allerdings wurden damit nur Divertikulitis-Patienten ohne eine „etablierte“ IBD-Diagnose gemeint, da nur ein sehr kleiner Anteil dieser Patienten eine klassische IBD entwickelte (Makapugay & Dean, 1996; Peppercorn, 2004).

Es wird auch argumentiert, dass bei gleichzeitiger Erkrankung an Divertikulose und IBD die Divertikulose eher eine eigene klinische Entität als eine Komplikation der zu Grunde liegenden IBD ist (Lahat et al., 2007). Bei Patienten mit Entwicklung einer IBD im Alter von 60 Jahren ist z.B. die Wahrscheinlichkeit, gleichzeitig auch eine Divertikulose zu haben, sehr hoch (Brandt et al., 1981; Shapiro et al., 1981). So soll bei einer Studie bei der Hälfte von älteren Patienten mit Morbus Crohn ebenfalls eine Divertikelkrankheit vorgelegen haben (Rhodes & Rose, 1985).

Nach Angabe der „Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis“ hingegen gehen chronische Colitiden bei IBD-Patienten mit einer geringeren Prävalenz von Divertikeln einher (Lahat et al., 2007; Rispo et al., 2007). Selbst wenn in der Biopsie Läsionen nachweisbar seien, die einer IBD ähnlich sind, sei der Nachweis solcher

Läsionen nicht mit einer erhöhten Rate einer Kolitis assoziiert (Goldstein et al., 2000; Peppercorn, 2004).

Der genaue Effekt von IBD auf die Divertikelbildung und der tatsächliche pathogenetische Zusammenhang ist also unbekannt (Lahat et al., 2007).

1.3.4 Mögliche Kandidatengene für die Divertikulitis

Mögliche Kandidatengene, die für die Entstehung der Divertikelkrankheit eine Rolle spielen könnten, ergeben sich aus o.g. Erkrankungen, die ein Risiko für die Entwicklung einer Divertikulitis haben bzw. mit dieser häufig vergesellschaftet sind.

Wie bereits erwähnt muss bei der Auswahl möglicher Kandidatengene, die möglicherweise unterschiedliche genetische Pathogenese von Divertikulose und Divertikulitis bedacht werden. Um die inflammatorische Komponente der Divertikulitis zu verstehen, müssen somit Kandidatengene analysiert werden, die unabhängig von den strukturellen Veränderungen, zum Beispiel beim Marfan-Syndrom, die gestörte Barrierefunktion erklären können.

Bezüglich der IBD sind ca. 163 Loci identifiziert, die für die beiden Erkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa eine entscheidende genetische Rolle spielen (Liu et al., 2015; Schreiber et al., 2014).

Es gibt nun mehrere Gründe, auf Grund derer es sinnvoll erscheint, diese 163 IBD-Loci dahingehend zu untersuchen, ob sie auch bei der Pathogenese der Divertikulitis eine Rolle spielen könnten:

GWAS haben gezeigt, dass viele IBD Loci auch bei anderen entzündlichen und immunvermittelten Erkrankungen relevant sind, am meisten bei der Spondylitis Ankylosen, der Psoriasis, der Primären Sklerosierenden Cholangitis und auch bei mykobakteriellen Infektionen (Feero et al., 2011; Ellinghaus et al., 2015).

So sind dies laut einer Studie 70% der IBD Loci (Jostins et al., 2012).

Bei der Divertikelkrankheit handelt es sich ab dem Stadium der Divertikulitis um eine entzündliche Erkrankung, sodass zu prüfen ist, ob auch hier IBD Loci eine Rolle spielen.

Bezüglich des Überlappens zwischen Loci, die sowohl für IBD als auch für mykobakterielle Infektionen prädisponieren, soll in der Entstehung der IBD die gestörte Interaktion zwischen intestinaler Barrierefunktion und Mikrobiota/Darmflora eine zentrale Rolle spielen (Schreiber et al., 2014). Dabei werden sowohl die intestinale Barrierefunktion als auch die adaptive Immunität und die

Zusammensetzung der Mikrobiota durch erbliche Faktoren reguliert (Schreiber et al., 2014).

Da in der Pathogenese der Divertikelkrankheit ebenfalls eine Imbalance der Mikroflora des Darms mit einer erhöhten Dichte an Bakteroiden bei zugleich erniedrigtem Darmbesatz mit Bifidobakterien beschrieben werden (s. unter 1.1.5.1), erscheint auch diesbezüglich die Untersuchung dieser Loci sinnvoll.

Weitere Komorbiditäten von IBD bestehen mit dem systemischen Lupus erythematodes (SLE), Diabetes mellitus Typ 1, dem kolorektalen Karzinom, Asthma, atopischer Dermatitis, Multipler Sklerose, autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen, Zöliakie, kardiovaskulären Erkrankungen sowie mit der rheumatoiden Arthritis (Lees et al., 2011; Zhernakova et al., 2009). Mit Morbus Crohn assoziiert sind außerdem die chronische Parodontitis, das Mammakarzinom, Graft-versus-host-Erkrankungen nach Knochenmarkstransplantationen, Lepra, allergische Rhinitis, Vitiligo, frühe Menopause, Knochenverlust bei Frauen im Alter, Diabetes mellitus Typ (I und) II sowie Depressionen (Schreiber et al., 2014).

Daraus ist abzulesen, dass Krankheitsgene (wie z.B. NOD2) nicht nur mit einzelnen Krankheiten in Verbindung gebracht werden dürfen, sondern ev. für viele Krankheiten eine Rolle spielen (Schreiber et al., 2014).

2011 wurde beschrieben, dass ca. 51 der IBD-Loci Überschneidungen mit bis zu 23 verschiedenen Erkrankungen haben (Lees et al., 2011).

Es gilt daher zu zeigen, ob pathogenetische Überschneidungen auch mit der Divertikelkrankheit vorliegen.

1.4 Zur Aufklärung komplexer genetischer Erkrankungen

1.4.1 Komplexe Erkrankungen - Mendelsche und nicht-Mendelsche Erkrankungen

Nicht-mendelsche (=komplexe) Erkrankungen werden polygenetisch vererbt, d.h. ihnen liegen mehrere Veränderungen der DNA eines Individuums zu Grunde und ihre mendelschen Vererbungsmuster lassen sich nicht erkennen (Mellerup et al., 2012). Darüber hinaus kommt zum Genotyp eine durch Umwelteinflüsse aktivierbare Disposition hinzu (Pearson & Manolio, 2008).

Zu den komplexen Erkrankungen gehören u.a. der Diabetes mellitus, die Atherosklerose, die rheumatoide Arthritis, Alzheimer (De Vries et al., 2002) sowie der

Morbus Crohn (Hampe et al., 2001; Hugot et al., 2001) und auch die Divertikelkrankheit.

Davon unterschieden werden die klassischen mendelschen Erkrankungen, deren Ursache in der Veränderung (Mutation) eines einzigen Gens liegt. Im Gegensatz zum Auftreten der komplexen Erkrankungen sind sie eher selten (Motulsky, 2006).

Beispiele sind die zystische Fibrose (rezessives Vererbungsmuster) oder der Morbus Huntington (dominantes Vererbungsmuster) (Pearson & Manolio, 2008).

1.4.2 Kopplung und Assoziation

Um chromosomale Regionen mit funktionsrelevanten DNA-Varianten zu entdecken, gibt es die beiden Ansätze Kopplung und Assoziation.

Eine Kopplung liegt vor, wenn ein Phänotyp und ein genetischer Marker in überzufälliger Häufung immer gemeinsam vererbt werden.

Erklärung hierfür ist, dass die Wahrscheinlichkeit der Trennung durch Rekombination umso geringer ist, je näher die dem Phänotyp zugrunde liegende DNA-Sequenz und der Marker auf einem Chromosom beieinanderliegen.

Eine Assoziation liegt vor, wenn in einer Population ein spezifisches Allel eines genetischen Markers häufiger bei Erkrankten als bei Gesunden vorkommt. Damit ist davon auszugehen, dass dieses Allel mit einer bestimmten Erkrankung verknüpft ist (Böddeker & Ziegler, 2000).

1.4.3 Genetische Marker – SNP's (single nucleotide polymorphisms)

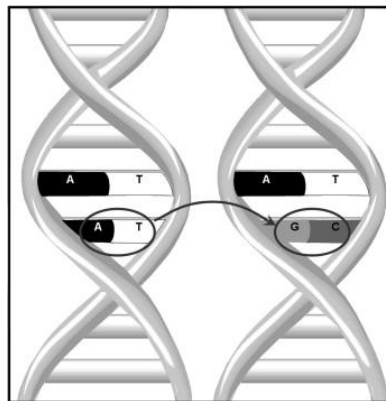
Zur genetischen Diagnostik wurden in den letzten 30 Jahren verschiedene genetische Marker erforscht.

Zum Ende der 90er Jahre wurden zunehmend SNP's verwendet. Unter SNP's versteht man Mutationen eines einzelnen Basenpaares, die sich auf kodierenden und auch auf nicht kodierenden Sequenzen der DNA befinden. Diese Mutationen bewirken kleinste Unterschiede in der DNA-Sequenz des Menschen und machen mit ca. 90% die verbreitetste Form genetischer Varianten innerhalb des humanen Genoms aus (Collins et al., 1998; Freudenberg & Cichon, 2002). Dabei ist ein Polymorphismus eine Genvariante, die mit einer Frequenz von mindestens 1% in einer Population auftritt (Cichon, 2002).

Mit dem Humangenomprojekt und der Sequenzierung des Genoms 2001 begann eine neue Ära der genetischen Ursachenforschung bei verschiedensten Krankheiten (Lander et al., 2001). Auf dieser Grundlage und mit dem neuen Verständnis über die Funktion von SNP's und der Haplotyp-Blockstruktur wurde das Internationale HapMap-Projekt gegründet mit dem Ziel, eine Karte mit den Varianten der menschlichen DNA-Sequenz zu erstellen.

SNP's können in zwei verschiedenen Varianten, den so genannten Allelen, auftreten. Diese können unterschiedliche Informationen enthalten. So kann z.B. eine Gruppe einer Population (= erkrankte Menschen) anstatt der Base Guanin (G) die Base Adenin (A) in einem Teil der DNA-Sequenz besitzen (s. Abbildung 3).

Abbildung 3: Einzelbasenpolymorphismus



Die Abbildung zeigt, wie die Basen A-T durch G-C ersetzt werden, woraus zwei potentielle Formen oder Allele an dieser Stelle entstehen (Reid-Lombardo & Petersen, 2010).

1.4.4 Hypothesengesteuerte Studien - Kandidatengenstudien

Zur Identifizierung und zum Screenen einer großen Anzahl von Genen kann u.a. eine Kandidatengenanalyse erfolgen. Kandidatengene sind Gene, bei denen aufgrund von bestimmten Eigenschaften (z.B. Lokalisation, Expression, Funktion oder Homologie zu anderen Systemen) ein Zusammenhang mit der Ätiopathogenese einer Krankheit vermutet wird (Ziegler, 2002), wie im Falle der vorliegenden Arbeit bei den publizierten Risikogenen für IBD.

Methoden sind SNP-Analysen, Linkage-Analysen oder Genotypisierungen. Angewandt werden diese Methoden im Rahmen von Familien-Studien und in Fall-Kontroll-Studien (s. unter. 1.4.6).

1.4.5 Hypothesenfreie Studien - Genome-wide association studies (GWAS)

Zur Erforschung komplexer, also nicht-mendelscher Erkrankungen, ihrer genetischen Risikofaktoren und ihrer Pathophysiologie sowie zur Identifizierung von krankhaften Genotypen werden heutzutage häufig auch „genomweite Assoziationsstudien“ (GWAS) eingesetzt.

GWAS sind durch die National Institutes of Health (NIH) definiert als Studien über die gesamte genetische Variation des menschlichen Genoms, die genetische Assoziationen (Kandidatengene) mit sichtbaren Merkmalen bei nicht verwandten Individuen identifizieren und korrelieren können (Hirschhorn & Daly, 2005).

Mit Hilfe von Hoch-Durchlauf-genotypisierenden Technologien untersuchen GWAS so genannte SNP's. Ziel ist es, verbreitete genetische Unterschiede zwischen Individuen zu erfassen und ihnen ggf. einen Krankheitswert zuzuordnen (Christensen & Murray, 2007).

GWAS bauen u.a. auf dem Wissen über Kandidatengene und Familienkopplungsstudien sowie über SNP-Varianten generiert durch das HapMap-Projekt auf (Frazer et al., 2007).

1.4.6 Fall-Kontroll-Studien

Fall-Kontroll-Studien sind retrospektive Studien, die auf dem Vergleich von SNP-Frequenzen zwischen Patienten (Fälle) und nicht erkrankten Individuen (Kontrollen) basieren. Sie dienen dazu, eine Assoziation zwischen Krankheit und Kandidatengenen zu entdecken, wobei die Krankheit abhängig von verschiedenen Risikofaktoren (Exposition) auftritt.

Im Rahmen des sogenannten „Matchings“, also der Angleichung der beiden Studiengruppen, können diese bezüglich einiger Faktoren wie Alter, Geschlecht sowie ethnischer und geographischer Herkunft aufeinander abgestimmt werden.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgt mit Hilfe einer Vierfeldertafel, anhand derer sich die Effektmaße Odds und Odds Ratio (OR) berechnen lassen.

1.5 Zielsetzung

Viele Risikofaktoren sind für die Divertikulitis bekannt. Wahrscheinlich spielen strukturelle und inflammatorische Faktoren eine Rolle. Um die inflammatorische Komponente genauer zu identifizieren, soll in der vorliegenden Arbeit überprüft werden, ob die bekannten und hinreichend publizierten 163 Risikogene der IBD (s.u. 1.3.4) ebenfalls als Risikofaktoren für die Divertikulitis fungieren.

2. Material und Methoden

2.1 Rekrutierung

Ein Teil der Patienten der Studie wurde über die zum Universitätsklinikum Schleswig-Holstein gehörende Biobank PopGen rekrutiert, ein anderer mit Hilfe des Universitätsklinikums Wien.

2.1.1 Rekrutierungsplattform PopGen

PopGen wurde 2003 als populationsrepräsentative Biomaterialdatenbank des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein gegründet und wird seit 2008 von den beiden Medizinischen Fakultäten des Landes Schleswig-Holstein, Kiel und Lübeck, gemeinsam betrieben. Die Rekrutierungsplattform dient der Erforschung genetischer Ursachen bedeutender Volkskrankheiten wie Asthma bronchiale, Myokardinfarkt, Krebserkrankungen, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und neurologischen Erkrankungen (z.B. Morbus Parkinson).

PopGen betreibt ein Bioprobenlager und ein Datenbanksystem mit demografischen, phäno- und genotypischen Daten mehrerer tausend Patienten und Kontrollprobanden.

Die an der Studie beteiligten Einrichtungen wurden von der Studienleitung zum Zweck und Ablauf der Studie informiert und um Teilnahme gebeten. Im Folgenden wandten sich die Kliniken und Praxen mit einer gleichlautenden Bitte schriftlich an die Probanden, welche den Aufnahmekriterien entsprachen. Bei ausbleibender Antwort wurde eine erneute Aufforderung zur Teilnahme versandt. Bei Zustimmung durch Rücksendung einer Antwortkarte erfolgte ein Anschreiben durch die Studienzentrale PopGen mit einem Studienset, bestehend aus einer schriftlichen Aufklärung zur Studie mit Einwilligungserklärung, einem umfangreichen Anamnesebogen, sowie jeweils drei EDTA-Bluttröhrchen (für 30ml peripher venöses Blut) mit Entnahmehilfen für den behandelnden Arzt und geeigneten Versandbehältern. Die Blutentnahme sollte entweder in der Universitätsklinik Kiel oder beim Hausarzt vorgenommen werden, der sie dann per Post im vorfrankierten und adressierten Rückumschlag an die Studienzentrale zurück zu senden hatte.

Der Fragebogen erhob Angaben zu Herkunft, Gesundheitszustand, Lebensweise und Familie, letzteres um Informationen zu eventuell familiär auftretender Divertikulose bzw. Divertikulitis zu ermitteln (s. Anhang 7.2).

Die Aufklärung informierte den Probanden darüber, was mit seiner Probe und den damit verbundenen Informationen geschehen sollte. Mit der unterschriebenen Einwilligungserklärung stimmte der Proband der Speicherung seiner Daten und dem Eigentumsübergang der Blutspende an das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein zu (s. Anhang 7.3).

2.1.2 Rekrutierungsverfahren in Österreich

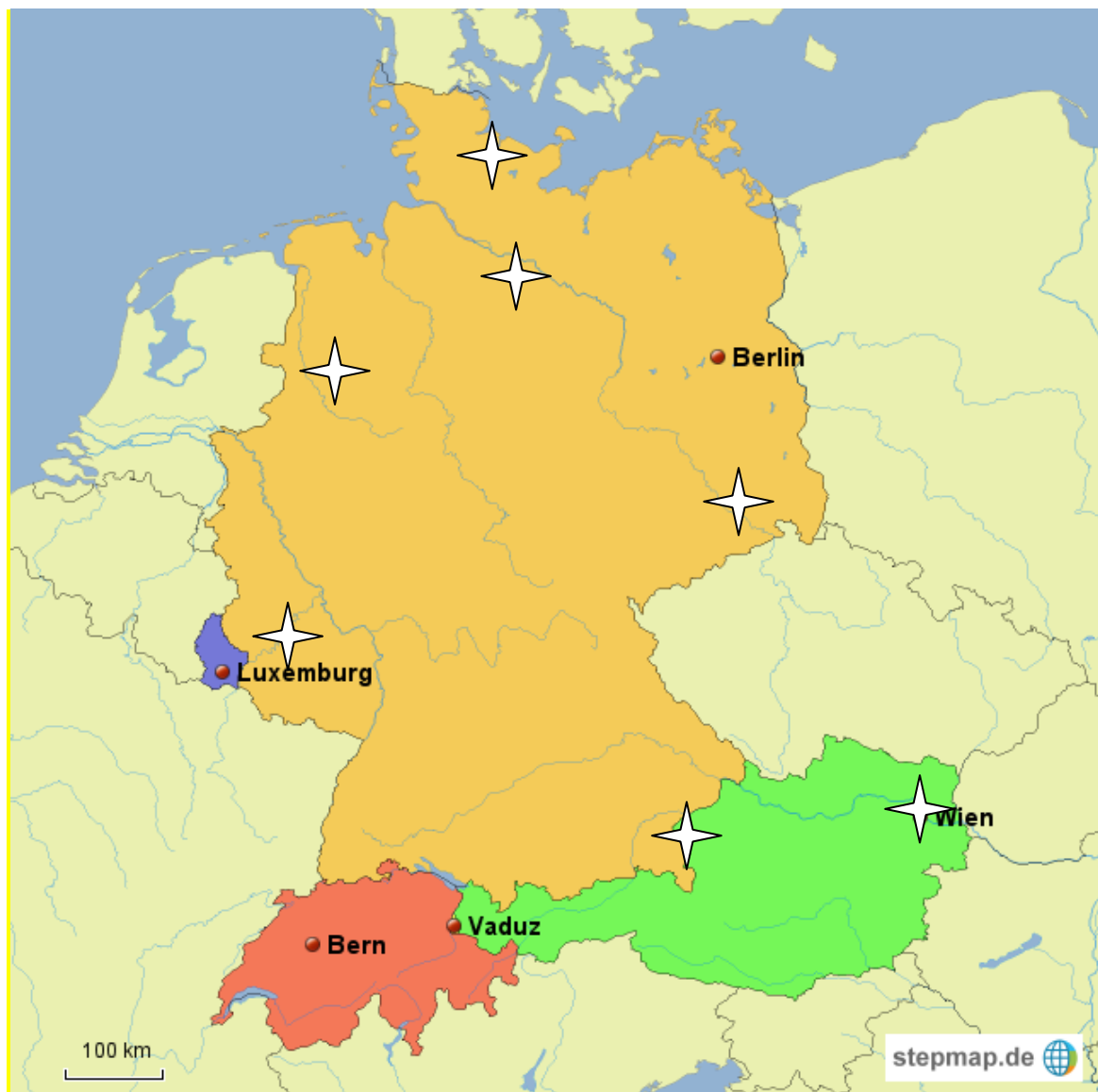
In Österreich wurden nicht primär Probanden mit Divertikulose oder Divertikulitis rekrutiert, sondern der größte Teil der österreichischen Proben für das sogenannte DACH-Projekt („Discovery of genetic risk factors for diverticulosis and diverticulitis“) wurde aus der bestehenden Biobank der CORSA Studie („Colorectal Cancer Study of Austria“) selektiert. Der Großteil der selektierten Proben stammte dabei aus dem burgenländischen Screening Projekt "Burgenland gegen Dickdarmkrebs“ (Burgenland PREvention trial of colorectal Disease with ImmunologiCal Testing, B-PREDICT), mit dem die CORSA Studie seit 2002 erfolgreich kooperiert. Seit Mai 2002 wurden dabei mehr als 12.000 Burgenländer rekrutiert. Zusätzlich wurden Proben in weiteren Spitälern in Wien rekrutiert und ebenfalls auf vorhandene Divertikulose- sowie Divertikulitiserkrankung selektiert.

Im Zuge des provinzzweiten B-PREDICT Screenings bekommt jeder Einwohner im Alter zwischen 40 und 80 Jahren jährlich einen immunologischen Hämoccult-Test zugeschickt. Bei positivem Testergebnis wird der Patient zu einer kompletten Koloskopie eingeladen. Nach schriftlichem Einverständnis (s. Anhang 7.6) werden Ergebnisse der Koloskopien sowie eine Blutprobe und Fragebogendaten des Probanden (Rauch- und Ernährungsverhalten, Angaben über den Alkoholkonsum (s. Anhang 7.5) in einer zentralen Datenbank gesammelt und nach standardisierten Dokumentationsverfahren aufgearbeitet.

Außerdem wurden Proben aus dem Krankenhaus Oberndorf (Salzburg, Österreich), in dem seit 2007 eine systematische, prospektive Rekrutierung aller Patienten, die sich einer Koloskopie unterziehen, stattfindet, für das DACH-Projekt ausgewählt.

Zusätzlich zu EDTA-Blut vom Zeitpunkt der Koloskopie wird im Krankenhaus Oberndorf ein Fragebogen über diverse Lebensfaktoren erhoben und aufbewahrt. Bei denen für das DACH-Projekt selektierten Proben wurden alle klinischen Dokumente hinsichtlich der bildgebenden Diagnostik, vorhandener klinischer Symptome sowie erhöhter Entzündungsfaktoren erneut überprüft und dokumentiert. Abbildung 4 zeigt die Rekrutierungsorte in Deutschland und Österreich.

Abbildung 4: Rekrutierungszentren in Deutschland und Österreich



2.1.3 Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in das Patientenkollektiv wurden Patienten mit der Diagnose einer Divertikulose oder Divertikulitis aller Schweregrade (ICD 10 Code (GM 2015) K57). Vor Ort wurden die möglichen Probanden anhand der Krankenhausinformationssysteme bzw. der Praxissysteme identifiziert.

Von der Studie ausgeschlossen wurden sowohl in Österreich als auch in Deutschland:

1. Minderjährige Personen, sowie Personen über 85 Jahre (vor 1930 geboren)
2. Personen mit CRC (Kolorektales Karzinom) und IBD (in Österreich zusätzlich auch Personen mit Polypen)
3. Alle Individuen mit mehr als 5% fehlenden Genotypen (genotype call rate 95%) nach der Chip Genotypisierung
4. Alle verwandten Individuen mit einer Verwandtschaft von IBD (Identity by Decent) > 0.185 (18,5%), ermittelt anhand der Anzahl der gemeinsamen DNA-Segmente; z.B. Cousinsen 2. Grades. 0,185 ist ein Kürzungs-/Anhaltewert, der auf der Hälfte der erwarteten IBD für dritt- und zweitgradige Verwandte liegt.
5. Alle Individuen, die mehr als die sechsfache Standardabweichung vom Mittelwert der Heterozygoten-Rate (heterozygosity rate) liegen.
6. Alle genetischen Nicht-Europäer. Es wurde eine MDS (Multidimensionale Skalierungs) - Analyse unseres Datensatzes zusammen mit den Hapmap3 Populationen (1301 Proben) durchgeführt. Diese Hapmap-Populationen sind repräsentativ für alle weltweiten Hauptpopulationen. Ausgeschlossen wurden dabei alle Individuen, die die 2,5-fache Standardabweichung vom Mittelpunkt (dem Median) der ersten beiden Hauptkomponenten der MDS entfernt lagen. Ob alle Probanden nun Deutsche sind, wurde nicht überprüft, allerdings sollte ausreichend sein, dass die genetische Ähnlichkeit der Probanden (Fälle und Kontrollen) durch die MDS - Analyse überprüft wurde. Ein Vergleich z.B. von Afrikanern mit Deutschen würde zu dem Phänomen der „Populationsstratifizierung“ führen.

2.1.4 Kontrollgruppe

Die Probanden der Kontrollgruppe wurden aus dem Gastroenterologisch-Hepatologischen Zentrum Kiel, dem Evangelischen Krankenhaus Köln-Kalk, der Weißeritztal-Klinik Freital sowie aus der CORSA Studie und dem Krankenhaus Oberndorf in Österreich rekrutiert.

Bei ihnen musste endoskopisch das Vorliegen einer Divertikulose bzw. Divertikulitis, eines Kolonkarzinoms und einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung ausgeschlossen worden sein.

Bei Teilnahme an der Studie mussten auch diese Probanden die Einverständniserklärung unterzeichnen, einen modifizierten Fragebogen ausfüllen (s. Anhang 7.4) und 30 ml venöses Blut an die Studienzentrale abgeben.

2.2 Genotypisierung

2.2.1 Labortechnische Methoden - DNA-Extraktion

Die Extraktion der DNA aus 10ml Vollblut wurde mit Hilfe des FlexiGene DNA Kits von Qiagen (Hilden, Deutschland) vorgenommen.

Dazu wurden 25ml eines Lyse- Puffers (FG1) und das Blut in ein 50ml umfassendes Röhrchen gefüllt und einige Male bis zur vollständigen Lyse der Blutzellen umgeschwenkt. Durch die anschließende Zentrifugierung des Röhrchens für fünf Minuten bei 2000 g, setzten sich die Zellkerne und die Mitochondrien am Röhrchenboden ab. Nach sorgfältiger Entfernung des Überstandes wurden 50 µl Protease und 5 ml des denaturierenden Puffers (FG2) hinzugefügt. Dieser Puffer enthielt ein chaotropes Salz, welches in der Lage war, Makromoleküle wie Proteine und DNA-spaltende Enzyme (DNAsen), nicht jedoch DNA, zu denaturieren. Direkt nach Zugabe dieser zwei Substanzen musste die Probe sorgfältig gemischt werden, bis sich in dem Röhrchen eine homogene Flüssigkeit befand. Nun wurde die Probe in einem 65°C warmen Wasserbad für 15 Minuten inkubiert. Die Protease sorgte für die enzymatische Aufspaltung der enthaltenen zellulären Proteine und der DNA-gebundenen Histonproteine. Als nächstes wurden 5ml Isopropanol hinzugefügt und durch Umschwenken des Röhrchens mit der Probe vermischt. Nach einigen Sekunden fiel die DNA in Form einer weißlichen, fädigen Substanz aus. Mit Hilfe der Zentrifugierung (drei Minuten bei 2000 g) konzentrierte sich nun die DNA am Boden des Röhrchens. Der Überstand wurde im nächsten Schritt sorgfältig abgegossen.

Um zelluläre Verunreinigungen und verbliebenes Salz zu entfernen, wurde das DNA-Pellet im Anschluss mit Hilfe von 5ml 70%igen Ethanol gewaschen. Nun erfolgte eine weitere Zentrifugierung für drei Minuten bei 2000 g und das Verwerfen des Überstandes. Um Ethanolreste zu entfernen, wurde die DNA anschließend an der Luft getrocknet. Im letzten Schritt wurde das Erbmateriale durch die Zugabe des Hydratationspuffers (FG3) und durch Inkubation in einem 65°C warmen Wasserbad für eine Stunde gelöst.

Die DNA-Qualität der Proben wurde mittels Gelelektrophorese überprüft. Die Ermittlung der DNA-Konzentration erfolgte dann quantitativ mit Hilfe des Fluoreszenzfarbstoffes Picogreen (Molecular Probes-Invitrogen, Carlsbad, Ca, USA). Im Anschluss wurde die DNA-Konzentration der Proben auf 20-30ng/µl eingestellt.

2.2.2 Auswahl der Kandidatengene

Wie in Abschnitt 1.3.4 bereits erwähnt, konnten 163 SNP's identifiziert werden, deren Veränderungen typisch für das Vorliegen von IBD sind. Im Jahre 2014 und 2015 wurden sie in zwei Studien veröffentlicht (Liu et al., 2015; Schreiber et al., 2014). Diese Gene wurden als Kandidatengene für ein mögliches genetisches Risiko für eine Divertikulose ausgewählt.

Für die vorliegende Studie wurden vorhandene Genotypisierungsdatensätze verwendet.

2.2.3 Genomweite Genotypisierungsdatensätze und Imputation

Deutsche Fälle und Kontrollen wurden mittels des genomweiten Genotypisierungs-Chips HumanCoreExome-12 v1.1 (Illumina) genotypisiert. Die Genotypisierung erfolgte am Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB) Kiel. Dieser Chip umfasst ~250.000 „tag“ SNP-Marker („core“) und weitere ~ 250.000 hauptsächlich seltene codierende SNP's („exome“).

Österreichische Fälle und Kontrollen wurden mittels des genomweiten Genotypisierungschips „Axiom Genomewide CEU 1 Array“ (Affymetrix) genotypisiert. Dieser Chip umfasst ~590.000 „tag“ SNP-Marker. Die Genotypisierung erfolgte am Helmholtzcenter in München.

Um diese beiden verschiedenen Datensätze einander anzugleichen, erfolgte die Imputation beider Datensätze auf die einheitliche Markerreferenz 1000 Genomes

Phase 3. Die Genotypimputationen wurden mit Hilfe der Software IMPUTE 2 durchgeführt.

Die Genotypinformationen der bekannten 163 Kandidaten-SNP's wurden für beide Studienkohorten aus den bereits vorliegenden imputierten genomweiten Datensätzen entnommen. Bis auf einen Kandidaten-SNP wurden sämtliche zu untersuchende Risiko-SNP's erfolgreich typisiert. Die Genotypinformation für der CARD15 rsXY wurde mittels eines Taqman Assays bestimmt.

2.3 Analyse

2.3.1 Genetische Assoziationsanalysen

Die Qualitätskontrollen und genetischen Assoziations-Analysen der Einzeldatensätze erfolgten mit SNPTEST im Rahmen eines additiven allelischen Effektmodells. Das logistische Regressionsmodell wurde für die Kovarianten Alter, Geschlecht und BMI adjustiert.

Die studienspezifischen beta-Schätzungen (Effektstärke) der deutschen und österreichischen Datensätze wurden anschließend mittels einer der „inverse variance“ Methoden unter Verwendung der Standardfehler in einer „fixed-effect model“ Metaanalyse kombiniert. Die Kombination beider Datensätze in einer Metaanalyse ermöglicht neben der Maximierung der Anzahl der für die Analyse zur Verfügung stehenden Fälle und Kontrollen auch die Prüfung auf Heterogenität der genetischen Assoziation zwischen beiden Einzeldatensätzen (Jordan, 2010).

2.3.2 Validierung und Taqman-Genotypisierung

Die technische Validierung signifikant assoziierter SNP Marker und nicht erfolgreich imputierter Marker erfolgte mit Hilfe von TaqMan-Sonden in der deutschen Studienpopulation.

Ein Mikroliter genomische DNA wurde mit Hilfe des („whole“) Genomamplifikations-Kits GenomiPhi amplifiziert und bei 99°C drei Minuten lang fragmentiert. Die Genotypisierung von CARD15 rsXY und SMURF rsXY erfolgte mit Hilfe von TaqMan-Sonden auf einer automatisierten Plattform. Die Amplifikationsreaktion wurde mit dem TaqMan-universellen Master Mix ausgeführt. Die Reaktionsbedingungen bestanden aus einem Zyklus von 10 Minuten bei 95°C, 45 Zyklen von 15 Sekunden

bei 95°C und 45 Zyklen für 1 Minute bei 60°C. Die Reaktionen wurden vervollständigt und von einem 7900 HAT TaqMan-Sequenz-Detektor-System (Applied-Biosystems) gelesen. Alle Prozessdaten wurden mit dem datenbankgestützten LIMS (Labor-Informations- und Management-System) aufgezeichnet und verwaltet.

2.4 Datenschutz und Ethik

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel sowie das unabhängige Landeszentrum für Datenschutz in Schleswig-Holstein überprüften das Studiendesign sowie die Studienmaterialien vom 19.06.2011 des Studienplans hinsichtlich ethischer sowie rechtlicher Aspekte und stimmten seiner Durchführung mit der Erteilung eines Ethikvotums am 12.07.2011 zu. Der tatsächliche Rekrutierungsbeginn war am 01.12.2011.

Das Datenmanagementsystem von PopGen zum Datenschutz basiert auf der frühzeitigen Pseudonymisierung bzw. Anonymisierung aller erhobenen Daten sowie der getrennten Speicherung von genetischen und klinischen Daten. Es erfüllt die Empfehlungen der TMF (Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze) zum datenschutzgerechten Betrieb von Biobanken in Deutschland.

Die Studie CORSA wird von der "Ethikkommission Burgenland" überwacht. Weitere österreichische Proben wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien überwacht.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Im Zeitraum von Januar 2012 bis September 2015 wurden in Deutschland von insgesamt 14 Abteilungen verschiedener Kliniken 8772 potentielle Probanden als Fälle (Divertikelträger) und 3901 als (divertikelfreie) Kontrollen für die Divertikulitisstudie angeschrieben.

Mit 1389 der potentiellen Probanden konnte aufgrund von Tod oder Umzug kein Kontakt aufgenommen werden. 1200 Probanden lehnten eine Teilnahme direkt ab. Andere mussten aufgrund unvollständiger Unterlagen auch nach wiederholter schriftlicher und telefonischer Aufforderung von der Studie ausgeschlossen werden oder widerriefen selbsttätig die Teilnahme nach anfänglicher Zusage und Beginn der Studie. Insgesamt nahmen 2091 als Fälle und 793 als Kontrollen zunächst teil, schickten also Einwilligungserklärung, ausgefüllte Fragebögen sowie eine Blutprobe an das Studienzentrum PopGen zurück. Einen genauen Überblick über das Ergebnis der deutschen Kohorten bezüglich der Rekrutierungsarbeit liefern Tab.7 und 8.

Tabelle 7: Demographie des Gesamtkollektivs der Fälle aus Deutschland

Klinik	Angeschrieben	Verzogen, Verstorben	Kontakt	Absage	Teilnahme Gesamt	Teilnahme %
UKSH-Kiel Innere und Chirurgie	1426	364	1006	214	355	24,89
Städt. KH Kiel	752	7	368	75	245	32,58
Lüneburg Innere und Chirurgie	1320	165	797	147	372	28,18
Förde Praxis Kiel	1374	12	626	159	352	25,627
Osnabrück	724	31	351	71	205	28,31
Ev. KH Köln-Kalk	1530	414	828	122	230	15,03
Gastroenterologisch-Hepatologisches Zentrum Kiel	2	0	2	0	2	100
Diakonissen KH Dresden und Uniklinik Dresden	604	2	152	27	111	18,38
Weißeritztal-Klinik Freital	716	2	241	76	137	19,13
KH Freiberg	300	2	100	18	69	23
Elblandklinik Riesa	24	0	13	0	13	54,17
Summe	8772	999	4484	909	2091	23,84

Tabelle 8: Demographie des Gesamtkollektivs der Kontrollen aus Deutschland

Klinik	Angeschrieben	Verzogen, Verstorben	Kontakt	Absage	Teilnahme gesamt	Teilnahme %
Ev. KH Köln-Kalk	1881	335	731	106	237	14,51
Gastroenterologisch-Hepatologisches Zentrum Kiel	1283	1	730	133	435	33,9
Weißeritztal-Klinik Freital	737	54	263	52	121	16,42
Summe	3901	390	1724	291	793	20,33
Summe total (Fälle und Kontrollen, Tab. 7 und 8)	12673	1389	6208	1200	2884	22,76

Die Anzahl der Probanden, deren Daten schließlich in den genetischen Analysen tatsächlich verwertet werden konnten, sind in Tab. 9 und 10 aufgeführt. Dabei waren es in Deutschland 952 Fälle (Divertikelträger) und 369 (divertikelfreie) Kontrollen.

Auch in Österreich wurde wie o.a. rekrutiert und 585 Probanden als Fälle und 577 als Kontrollen in die Studie eingeschlossen.

Damit stellt die vorliegende Studie mit insgesamt 1537 Fällen und 946 Kontrollen weltweit die größte populationsbasierte Kohorte zum Divertikelleiden dar.

Bei den mit * markierten Zahlen (Tabellen 9, 10, 11 und 12) fällt auf, dass zu der Gruppe der Divertikelträger mehr Probanden zählen (952) als es Divertikulitis- (453) und Divertikulose-Fälle (286) zusammen gibt. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass als Divertikulitis-Fälle eine Subgruppe ausgesucht wurde (=Analysekohorte), nämlich Probanden, die besondere, spezielle Kriterien für diese Gruppe erfüllten und der Divertikulitisgruppe damit sicher zugeordnet werden konnten. Von einer sicheren Divertikulitis gingen wir z.B. bei Probanden aus, bei denen in der Vergangenheit eine Operation oder eine antibiotische Therapie durchgeführt worden war. In der Kategorie der 952 Divertikelträger sind demnach auch solche dabei, die zwar nicht nur eine reizlose Divertikulose hatten, aber auch nicht sicher die speziellen Kriterien der Analysekohorte erfüllten und dieser daher nicht zugeordnet werden konnten.

Die Probanden wurden nach den oben genannten Kriterien in drei Gruppen aufgeteilt und dabei jeweils Gruppe 1 mit Gruppe 2 (Metanalyse 1) sowie Gruppen 1+2 mit Gruppe 3 (Metanalyse 2) verglichen (s. Tab. 9 und 10).

Tabelle 9: Studienpopulation Zusammensetzung – Metaanalyse 1

	Fälle (Divertikulitis = Analysekohorte) (Gruppe 2)	Kontrollen (Divertikulose) (Gruppe 1)
Deutschland	453*	286*
Österreich	213	372
Gesamtanzahl	666	658

Gruppe 1: Probanden mit diagnostizierter Divertikulose (=Divertikelträger)

Gruppe 2: Probanden mit diagnostizierter Divertikulitis -> Analysekohorte (=Divertikelträger)

Gruppe 3: Kontrollgruppe - nachweislich keine Divertikel

Tabelle 10: Studienpopulation Zusammensetzung – Metaanalyse 2

	Fälle (Divertikelträger) (Gruppe 1 + 2)	(Divertikelfreie) Kontrollen (Gruppe 3)
Deutschland	952*	369
Österreich	585	577
Gesamtanzahl	1537	946

Alle Kohorten wurden hinsichtlich der Verteilung von Altersstruktur und Geschlecht angepasst, sodass sie ausgeglichen waren.

Diese Ergebnisse führen die folgenden Tabellen und Diagramme auch für die österreichische Studienpopulation auf.

Tabelle 11: Metaanalyse 1 - Divertikulitis (n=666) vs. Divertikulose (n=658)

Variable	Deutschland GWAS 2 (n=739)		Österreich GWAS 1 (n=585)	
	Fälle - Divertikulitis (n=453)*	Kontrollen- Divertikulose (n=286)*	Fälle - Divertikulitis (n=213)	Kontrollen- Divertikulose (n=372)
Alter (Jahre, Median)	65	70	64,8	69,3
Geschlecht (% Männer)	45	53	55	63
BMI (Median)	26,9	26,5	28,4	28,1

Tabelle 12: Metaanalyse 2 - Divertikel (n=1537) vs. divertikelfreie Kontrollen (n=946)

Variable	Deutschland GWAS 1 (n=1321)		Österreich GWAS 2 (n=1162)	
	Fälle - Divertikel (n=952)*	Kontrollen- divertikelfrei (n=369)	Fälle - Divertikel (n=585)	Kontrollen- divertikelfrei (n=577)
Alter (Jahre, Median)	67	62	67,6	64,9
Geschlecht (% Männer)	47	44	60	58
BMI (Median)	26,7	25,5	28,1	27,2

Diagramm 1: Altersverteilung der Divertikelträger in Deutschland

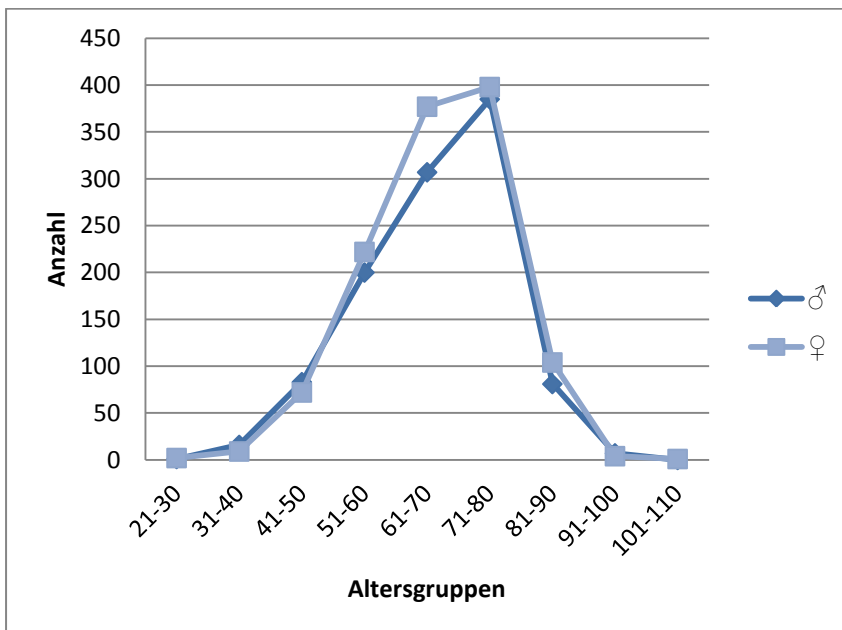
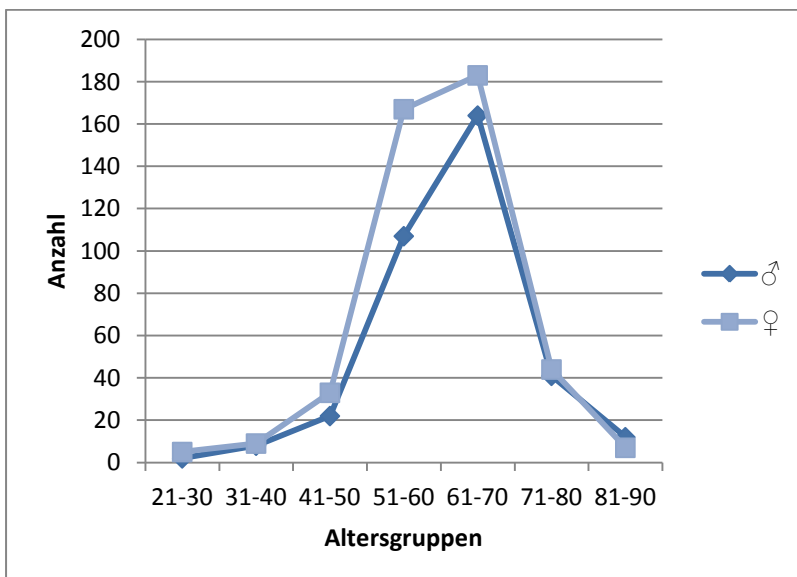


Diagramm 2: Altersverteilung der divertikelfreien Kontrollen in Deutschland



3.2 Genotypisierungsergebnisse

Wie oben bereits erwähnt, konnten 163 SNP`s identifiziert werden, deren Veränderungen typisch für das Vorliegen von IBD sind. Im Jahre 2014 und 2015 wurden sie in zwei Studien veröffentlicht (Liu et al., 2015; Schreiber et al., 2014).

In der vorliegenden Studie wurden diese 163 SNP`s bei allen Probanden der Divertikulitisstudie (Fälle und Kontrollen) überprüft, um festzustellen, ob diese Gene auch bei Divertikulitispatienten verändert sind.

Bis auf eine Ausnahme konnte keine signifikante Assoziation eines der 163 CED-Kandidatengene bei der Divertikulitis festgestellt werden.

Ein Locus, nämlich der SNP „Rs9297145“ auf Chromosom 7, hatte dieselbe Effektrichtung wie bei IBD und zeigte mit einem p-Wert von 0,0036 eine zunächst signifikante Assoziation vor Bonferoni-Korrektur.

Nach Bonferoni-Korrektur bei multiplem Testen hingegen ergab sich ein Signifikanzniveau von $p=0,0003$, sodass keine echte Signifikanz vorlag.

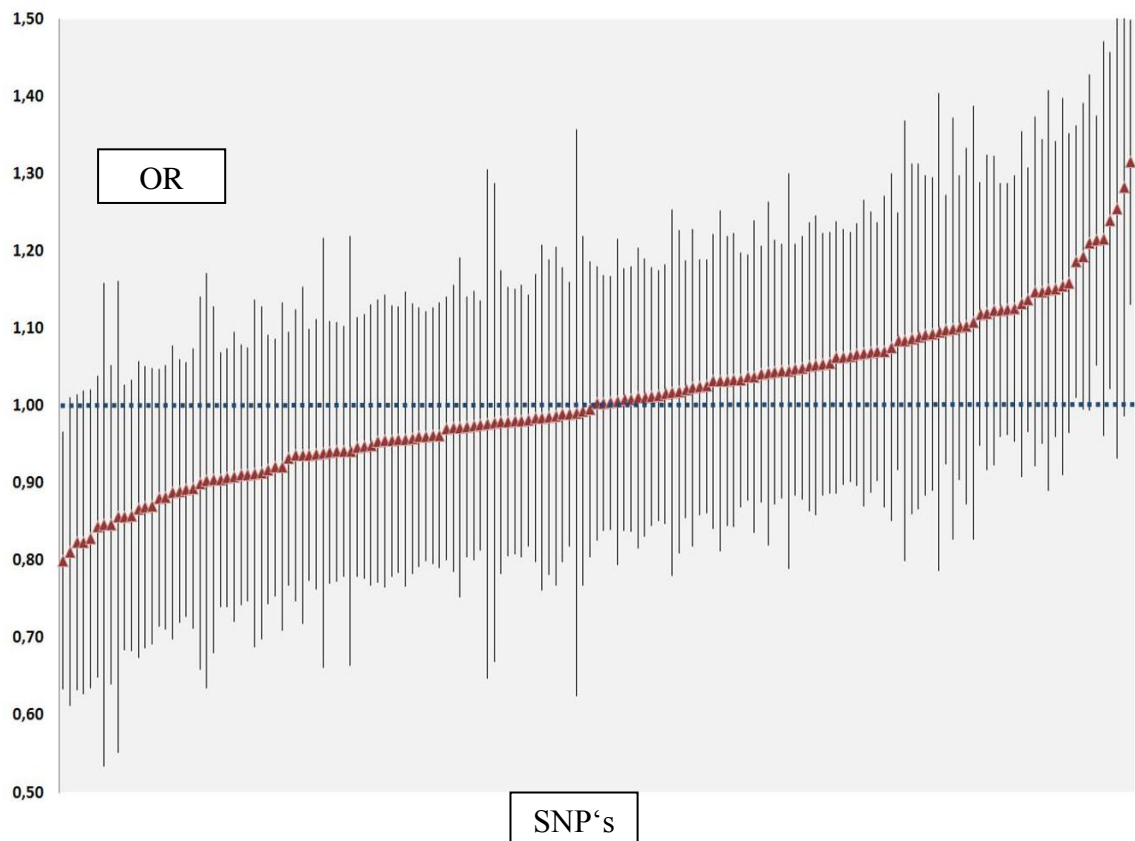
Schlüsselgen des SNP's „Rs9297145“ ist SMURF1 (= Smad ubiquitylation regulatory factor-1).

SMURF1 ist eine Ubiquitin-Protein-Ligase, die SMAD-Proteine mit dem Protein Ubiquitin versieht (Cao & Zhang, 2013). Es wurde vor über 10 Jahren entdeckt und wird mit verschiedenen wichtigen biologischen Abläufen, u.a. des Knochenstoffwechsels, der Mitogen-aktivierten Proteinkinase, embryonaler Entwicklung, Tumorgenese sowie außerdem mit Zellwachstum, -morphogenese, -polarität und Autophagie in Verbindung gebracht. (Cao & Zhang, 2013).

Tabelle 1 im Anhang zeigt 158 der 163 IBD-Loci mit Namen und Angabe des Chromosoms, auf dem sie sich befinden und ihre OR jeweils bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sowie bei beiden zusammen. Die restlichen 5 SNPs, bei denen die Imputationsqualität für ein valides Ergebnis nicht ausreichend war, wurden in der Tabelle nicht aufgeführt. N.a. (not available) in der Tabelle bedeutet ebenfalls, dass Werte nicht imputierbar waren. Unter „most significant“ ist jeweils die Erkrankung der beiden IBD aufgeführt, bei denen der jeweilige SNP am signifikantesten ist. Des Weiteren werden die p-Werte und OR der beiden unter 3.1 beschriebenen Metaanalysen aufgelistet, inklusive des zunächst signifikanten SMURF1.

Die OR in der vorliegenden Studie waren normalverteilt. Wie das Diagramm 3 veranschaulicht gingen 50% demnach in die gleiche Richtung wie die OR im IBD/CD/UC-Scan, also >1 , und 50% in die entgegengesetzte Richtung, also <1 .

Diagramm 3: Verteilung der Odds Ratio (OR) von IBD-Risikogenen bei der Divertikulitis



4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Probanden im Rahmen einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie daraufhin untersucht, ob die 163 Schlüsselgene bei der Entwicklung von IBD auch eine Prädisposition für die Entwicklung einer Divertikulitis anzeigen bzw. wahrscheinlich machen.

Die Auflistung der Probanden und die statistische Auswertung der Ergebnisse lässt eine Prädisposition für die Entwicklung einer Divertikulitis auf genetischer Basis durch diese Schlüsselgene nicht erkennen.

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze dafür, warum bei der vorliegenden Studie keine Risikogene für die Divertikulitis detektiert werden konnten.

4.1 Rekrutierungsarbeit

Als eine Erklärung dafür, dass bei der vorliegenden Studie keine Risikogene detektiert werden konnten, könnte angemerkt werden, dass die Studie schlecht organisiert und die Rekrutierungsarbeit mangelhaft durchgeführt worden sein könnte, sodass eigentlich vorhandene Risikogene aufgrund einer nicht repräsentativen Kohorte nicht detektiert werden konnten.

Tatsächlich handelt es sich bei PopGen jedoch anerkanntermaßen um ein erfahrenes und etabliertes Studienzentrum, bei dem die sorgfältige und qualitativ hochwertige Rekrutierung auch großer Studienpopulationen nach vorgegebenen, festen und geprüften Standards und Regularien gewährleistet ist. Die Studienteilnehmer werden anhand oben genannter Ein- und Ausschlusskriterien vorausgewählt, sodass das Kollektiv als statistisch repräsentativ gelten kann. Die Probanden wurden bei unklaren oder unvollständigen Angaben in den Fragebögen kontaktiert und die fehlenden Informationen ggf. mehrfach entweder schriftlich oder mündlich nacherhoben. Somit entstand ein umfassendes Profil des Teilnehmenden, das in die Auswertung einbezogen werden konnte und für die Analysen eine entscheidende Rolle spielte.

Zudem ist an den unter Abschnitt 3.1 genannten Zahlen zu erkennen, dass es bei der Studie bei PopGen eine sehr hohe Rückläuferquote gab und keine selektiven Ausfälle bestimmter Probandengruppen: bei 6208 von 12.673 angeschriebenen Personen gelang eine Kontaktaufnahme.

4.2 Power der Studie

Als weitere Erklärungsmöglichkeit für das vorliegende Ergebnis könnte dienen, dass die Hypothese, IBD und die Divertikulitis lägen auf denselben Risikogenen, zwar richtig ist, die entsprechenden Gene allerdings aufgrund einer zu geringen Power der Studie eine zu geringe Evidenzstärke entwickeln und daher nicht detektierbar werden.

Dementsprechend erscheint es sinnvoll, weiter zu rekrutieren, um die Power der Studie zu erhöhen. Zudem sollten weitere Analysen im Rahmen einer GWAS durchgeführt werden.

4.3 Hypothese identischer Risikogene bei Divertikulose, Divertikulitis und IBD

Ein anderer möglicher Grund für den fehlenden Nachweis von Risikogenen für die Divertikulitis in dieser Studie könnte sein, dass unsere Hypothese falsch ist, beides, die Divertikulitis und IBD, könnten auf identischen Risikogenen liegen und damit das gleiche genetische Risikoprofil haben. Dies scheint, vorausgesetzt es liegt wie oben beschrieben nicht an einer zu geringen Power der Studie, tatsächlich nicht der Fall zu sein. Aufgrund der Tatsache, dass wie unter 1.3.4 erwähnt ca. 70% der IBD-Loci auch bei anderen Erkrankungen relevant sind (Jostins et al., 2012), erscheint es allerdings trotzdem möglich, dass es gewisse Überschneidungen auch zwischen der Entwicklung von IBD und der Divertikulitis gibt, die jedoch in der vorliegenden Studie nicht detektiert werden konnten.

Es muss jedoch zunächst einmal diskutiert werden, ob es für die Entwicklung einer Divertikulitis möglicherweise überhaupt keine genetischen Risikofaktoren gibt.

Aufgrund der unter 1.3.1 erwähnten Zwillingsstudien (Granlund et al., 2012) kann mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass zumindest in der Pathogenese der Divertikulose genetische Ursachen eine Rolle spielen. Demgegenüber könnte es jedoch sein, dass die Divertikulitis, die sich als entzündliches Geschehen auf der Grundlage einer Divertikulose entwickelt, keine genetischen Ursachen hat, sondern eine rein (mechanistische) Entzündungsproblematik beinhaltet.

Die bisher durchgeführten Ursachenstudien für familiäre Häufung der Erkrankung sind großangelegte Studien, die sowohl die Divertikulose als auch die Divertikulitis einschließen und zwischen beiden Krankheitsbildern nicht unterscheiden (Granlund

et al., 2012). Daher ist es schwierig, die Aussage, dass es genetische Risikofaktoren gibt, auf die Divertikulitis separat auszulegen. Allerdings war jedoch eben dies Ziel der vorliegenden Arbeit, da genetische Risikofaktoren speziell für die Divertikulitis gesucht wurden.

Eine genetische Prädisposition speziell für die Divertikulitis erscheint jedoch aus dem Grund wahrscheinlich, dass sehr viele Divertikulosepatienten keine Divertikulitis entwickeln. Möglicherweise gibt es ein genetisches Muster, wie man es z.B. bei der Alzheimer-Krankheit diskutiert (Blennow et al., 2006; Förstel & Einhäupl, 2002; Morris & Nagy, 2004), welches das Risiko erhöht, die Divertikelkrankheit bzw. die Divertikulitis bei Exposition gegenüber einem oder mehreren der bekannten und oben genannten Risikofaktoren zu entwickeln (Granlund et al., 2012). So betreffen diese genetischen Voraussetzungen möglicherweise das Immunsystem bzw. die Immunantwort, die Strukturen und den Aufbau der Mukosa sowie vielleicht die Veränderung der Mikroflora (s. unter 1.1.5.1) (Granlund et al., 2012).

Man könnte dann davon ausgehen, dass es nach unterschiedlichen Auslösern zur Entwicklung zunächst einer Divertikulose und dann ggf. auch zu einer Divertikulitis kommen kann.

Unter Verweis auf Diagramm 3 unter 3.2 kann eine Assoziation zwischen den IBD-Risikogenen nicht nachgewiesen werden, da die OR in der vorliegenden Studie gleich verteilt waren, sodass 50% in die gleiche Richtung wie die OR im IBD/CD/UC-Scan und 50% in die entgegengesetzte Richtung gingen. Die Theorie fordert jedoch, dass wenn die Mehrheit der Loci relevant, in diesem Fall für die Divertikulitis wäre, die Mehrheit auch eine OR zumindest in die gleiche Richtung haben müsste.

4.4 SMURF1

Eine signifikante Assoziation zwischen IBD-Loci und der Entwicklung der Divertikulitis konnte nicht gefunden werden.

Jedoch wurde, wie unter 3.2 beschrieben, ein dezenter Trend bezüglich des Schlüsselgens SMURF1 sichtbar.

Die Diagramme 4 und 5 zeigen u.a. eben diesen Trend von SMURF1 vor Bonferoni-Korrektur bei Divertikulitis vs. Divertikulose sowie Divertikelträger vs. Kontrollen, jeweils im Vergleich zu IBD, der nach Korrektur jedoch nicht signifikant war.

Diagramm 4: Odds Ratio (OR), SMURF 1 bei Divertikulitis vs. Divertikulose

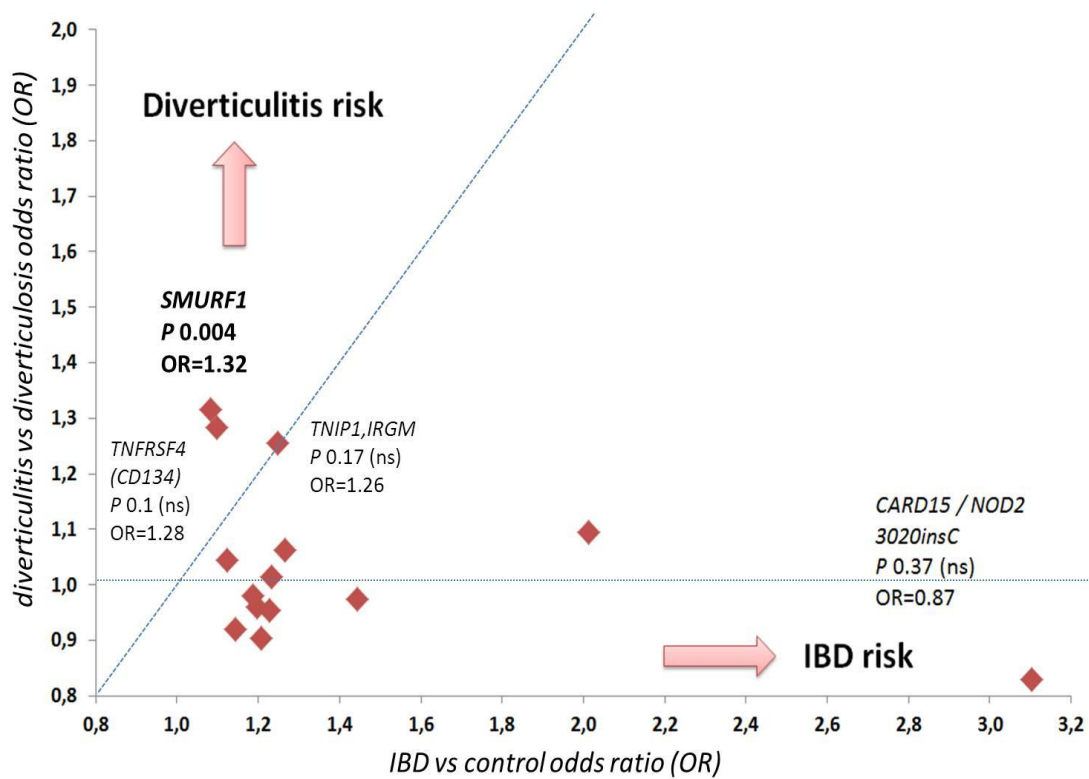
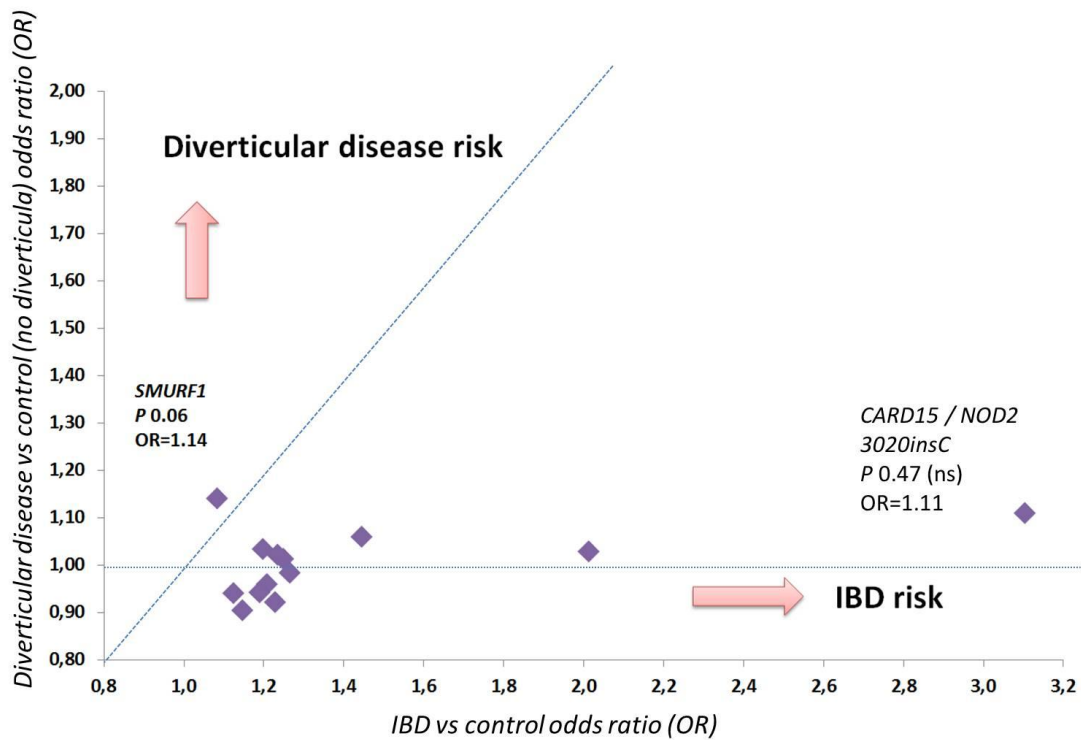


Diagramm 5: Odds Ratio (OR), SMURF 1 bei Divertikelträgern vs. Kontrollen



Wie man dem Diagramm entnehmen kann, stellt auch NOD2 (= Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2), eines der entscheidendsten Gene bei

der Entwicklung der IBD, kein Risikogen für die Entwicklung einer Divertikulose bzw. Divertikulitis dar.

Wenn es ein gemeinsames Risikoprofil beider Erkrankungen geben würde, müssten sich die Risikogene für beide Erkrankungen überschneiden. Eine solche Überschneidung würde dazu führen, dass die Gene sich entlang der gestrichelten Linie anordnen müssten. Dies ist weder im Vergleich von Divertikulose und Divertikulitis noch bei Betrachtung von divertikelfreien Kontrollen im Vergleich mit Divertikulosepatienten der Fall.

Trotz signifikanter Aussage scheint SMURF1 einen Trend zu zeigen, der ein genetisches Risiko einer Divertikulose widerspiegelt. Es scheint also durchaus genetische Überschneidungen beider Erkrankungen zu geben.

Auch wenn SMURF1 in unserer Studie zwar keine echte Signifikanz bezüglich der Pathogenese der Divertikulitis aufweist, ist dennoch anzumerken, dass dieses Gen grundsätzlich aufgrund der Histopathologie als Risikogen der Divertikulitis passend erscheint: Die Ubiquitin-Protein-Ligase SMURF1 wird, wie unter 3.2 erwähnt, mit verschiedensten biologischen Prozessen in Verbindung gebracht (Cao & Zhang, 2013). Ubiquitinierung reguliert die physiologische und metabolische Homöostase eines Organismus (Cao & Zhang, 2013). Bei fehlender Ubiquitinierung kann es zum Auftreten von Krankheiten kommen, u.a. bösartigen Tumorerkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, aber auch Erkrankungen des Immunsystems und Entzündungen (Cao & Zhang, 2013). Da bei der Divertikulitis, wie oben beschrieben, sowohl das Immunsystem als auch Entzündungsmechanismen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese spielen könnten, erscheint eine mögliche Rolle von SMURF1 als Schlüsselgen bei der Divertikulitis grundsätzlich nicht abwegig.

5. Zusammenfassung

Divertikulose und Divertikulitis betreffen ungefähr 30% der erwachsenen Europäer über 60 Jahre und sind für eine jährliche Sterblichkeit von 2,5 pro 100.000 Personen verantwortlich (Sandler et al., 2002). Dennoch ist die Erkrankung pathophysiologisch und genetisch nicht hinreichend untersucht und wird daher teilweise als „vernachlässigte Krankheit“ bezeichnet. Diese Tatsache betonend, wurden, obwohl eine Erblichkeit von 40-50% beschrieben wurde, bislang keine systematischen genetischen Studien durchgeführt.

Zahlreiche Risikofaktoren wurden beschrieben. Eine mögliche Assoziation der Divertikulitis mit den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, die mittlerweile sehr gut genetisch verstanden sind, wird diskutiert.

In einem internationalen Kooperationsprojekt mit Partnern aus Österreich konnte die größte europäische Patientenkohorte mit Patienten mit einer Divertikelerkrankung und einer Kontrollkohorte mit Probanden mit endoskopisch ausgeschlossener Divertikulose erstellt und genotypisiert werden.

Insgesamt konnten über die Rekrutierungsplattform PopGen über 10.000 Patienten und fast 4.000 Kontrollen identifiziert und angeschrieben werden. Ungefähr 23% der angeschriebenen Personen nahmen an der Studie teil. Über die Partnerzentren in Österreich konnten ebenfalls gut klassifizierte Patienten und Kontrollen rekrutiert werden. Alle Probanden wurden anhand der im Krankenhausinformationssystem hinterlegten Diagnose und dem ausgefüllten Fragebogen in die Gruppen Divertikulose, Divertikulitis, divertikelfrei oder nicht eindeutig klassifizierbar eingeteilt. Die Patienten wurden mittels GWAS genotypisiert.

Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie wurden 163 gut publizierte Kandidatengene, die mit einem erhöhten Risiko für IBD einhergehen, auf ein mögliches erhöhtes Risiko für Divertikulitis untersucht. In der analysierten Kohorte konnte jedoch keines der untersuchten Gene mit einem erhöhten Risiko gefunden werden. Lediglich vereinzelt zeichnete sich ein leichter, nicht signifikanter Trend ab.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Studie die erste systematische Analyse über das genetische Risiko der Divertikulitis in einer populationsbasierten Studie darstellt. Ein gemeinsames genetisches Risikoprofil mit IBD lässt sich nicht nachvollziehen. Weitere GWAS sind vonnöten, um ein sicherlich bestehendes genetisches Risiko für die Entwicklung der Divertikulitis aufzuschlüsseln.

6. Literaturverzeichnis

- Afzal, N. A., & Thomson, M. (2002). Diverticular disease in adolescence. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 16(4), 621–634.
- Aldoori, W. H. (1998). Use of Acetaminophen and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Prospective Study and the Risk of Symptomatic Diverticular Disease in Men. *Archives of Family Medicine*, 7(3), 255–260.
- Annibale, B., Lahner, E., Maconi, G., Usai, P., Marchi, S., Bassotti, G., ... Cuomo, R. (2012). Clinical features of symptomatic uncomplicated diverticular disease: A multicenter Italian survey. *International Journal of Colorectal Disease*, 27(9), 1151–1159.
- Arastéh, K., Baenkler, H.-W., Bieber, C., Brandt, R., & Chatterjee, T. (2012). *Innere Medizin* (3. Auflage). Duale Reihe, MLP, 554-557.
- Aydin, H. N., & Remzi, F. H. (2004). Diverticulitis: When and how to operate? *Digestive and Liver Disease*, 36(7), 435–445.
- Bassotti, G., Battaglia, E., Spinozzi, F., Pelli, M. A., & Tonini, M. (2001). Twenty-four hour recordings of colonic motility in patients with diverticular disease: evidence for abnormal motility and propulsive activity. *Dis Colon Rectum*, 44(12), 1814–1820.
- Bassotti, G., Betti, C., Imbimbo, B. P., Pelli, M. A., & Morelli, A. (1989). Colonic motor response to eating: a manometric investigation in proximal and distal portions of the viscus in man. *The American Journal of Gastroenterology*, 84(2), 118–122.
- Beighton, P. H., Murdoch, J. L., & Votteler, T. (1969). Gastrointestinal complications of the Ehlers-Danlos syndrome. *Gut*, 10(12), 1004–1008.
- Blennow, K., Zetterberg, H., & Cullen, K. (2006). Alzheimer Disease. *Nature Medicine*, 12, 742.
- Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Moch, H., Höfler, G., & Kreipe, H. (2012). *Pathologie* (5. Auflage). Elsevier, Urban & Fischer, 598-599.
- Böddeker, I., & Ziegler, A. (2000). Assoziations- und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengenen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 125.
- Bode, M. K., Karttunen, T. J., Mäkelä, J., Risteli, L., & Risteli, J. (2000). Type I and III collagens in human colon cancer and diverticulosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 35(7), 747–752.
- Bogardus, S. T. (2006). What do we know about diverticular disease? A brief overview. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40 Suppl 3(August), S108–S111.
- Böttner, M., Barrenschee, M., Hellwig, I., Harde, J., Egberts, J.-H., Becker, T., ... Wedel, T. (2013). The enteric serotonergic system is altered in patients with diverticular disease. *Gut*, 62(12), 1753–62.
- Böttner, M., & Wedel, T. (2012). Abnormalities of neuromuscular anatomy in diverticular disease. *Digestive Diseases*, 30(1), 19–23.
- Brandt, L., Boley, S., Goldberg, L., Mitsudo, S., & Berman, A. (1981). Colitis in the elderly. A reappraisal. *The American Journal of Gastroenterology*, 76(3), 239–45.
- Brunch, H.-P., & Trentz, O. (2008). *Berchtold Chirurgie* (6. Auflage). Elsevier, 849-852.
- Camilleri, M., Lee, J., Viramontes, B., Bharucha, A., & Tangalos, E. (2000). Progress in geriatrics. Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome, and diverticulosis in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(9), 1142–1150.
- Cao, Y., & Zhang, L. (2013, July). A Smurf1 tale: Function and regulation of an ubiquitin ligase in multiple cellular networks. *Cellular and Molecular Life Sciences*.
- Christensen, K., & Murray, J. (2007). What genome-wide association studies can do for medicine. *New England Journal of Medicine*, 356, 1094–1097.
- Cichon, S. (2002). Variabilität im menschlichen Genom: Bedeutung für die Krankheitsforschung. *Deutsches Ärzteblatt*, 99, 3091–3101.

- Claassen, A., Mourad-Baars, P., Mearin, M., Hilhorst-Hofstee, Y., & Gerritsen van der Hoop, A. (2006). Two siblings below the age of 20 years with diverticular disease. *International Journal of Colorectal Disease*, *21*, 190–191.
- Clarke, G. M., Anderson, C. A., Pettersson, F. H., Cardon, L. R., Morris, A. P., & Zondervan, K. T. (2011). Basic statistical analysis in genetic case-control studies. *Nature Protocols*, *6*(2), 121–133.
- Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K., Hallek, M., Böhm, M., & Schmiegel, W. (2009). *Innere Medizin* (6. Auflage). Elsevier, 923-927.
- Collins, F. S., Brooks, L. D., & Chakravarti, A. (1998). A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Research*, *8*, 1229–1231.
- Commane, D. M., Arasaradnam, R. P., Mills, S., Mathers, J. C., & Bradburn, M. (2009). Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World Journal of Gastroenterology*.
- Cortesini, C., & Pantalone, D. (1991). Usefulness of colonic motility study in identifying patients at risk for complicated diverticular disease. *Diseases of the Colon and Rectum*, *34*, 339–342.
- Costedio, M. M., Coates, M. D., Danielson, A. B., Buttolph, T. R., Blaszyk, H. J., Mawe, G. M., & Hyman, N. H. (2008). Serotonin signaling in diverticular disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, *12*(8), 1439–45.
- Crowe, F. L., Appleby, P. N., Allen, N. E., & Key, T. J. (2011). Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. *BMJ*, *343*.
- De Vries, N., Van Riel, P. L. C. M., & Van De Putte, L. B. A. (2002). Research in complex diseases. *Lancet*.
- Deshpande, A. V., Oliver, M., Yin, M., Goh, T. H., & Hutson, J. M. (2005). Severe colonic diverticulitis in an adolescent with Williams syndrome. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *41*(12), 687–688.
- Ellinghaus, D., Bethune, J., Petersen, B.-S., & Franke, A. (2015). The genetics of Crohn's disease and ulcerative colitis - status quo and beyond. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *50*(1), 13–23.
- Etzioni, D. a, Mack, T. M., Beart, R. W., & Kaiser, A. M. (2009). Diverticulitis in the United States: 1998-2005: changing patterns of disease and treatment. *Annals of Surgery*, *249*(2), 210–217.
- Evans, J. P., Cooper, J., & Roediger, W. E. W. (2002). Diverticular colitis - Therapeutic and aetiological considerations. *Colorectal Disease*, *4*(3), 208–212.
- Farkas, L. M. (2007, February). The nature of inflammatory bowel disease in patients with coexistent colonic diverticulosis: Commentary. *Diseases of the Colon and Rectum*.
- Feero, W. G., Gutmacher, A. E., Cho, J. H., & Gregersen, P. K. (2011). Genomics and the Multifactorial Nature of Human Autoimmune Disease. *New England Journal of Medicine*, *365*(17), 1612–1623.
- Floch, M. H. (2006). A hypothesis: is diverticulitis a type of inflammatory bowel disease? *Journal of Clinical Gastroenterology*, *40 Suppl 3*, S121–S125.
- Fong, S. S., Tan, E. Y., Foo, A., Sim, R., & Cheong, D. M. O. (2011). The changing trend of diverticular disease in a developing Nation. *Colorectal Disease*, *13*(3), 312–316.
- Förstel, H., & Einhäupl, K. M. (2002). Diagnose und Differentialdiagnose der Demenz. In K. Beyreuther, K. M. Einhäupl, H. Förstel, & A. Kurz (Eds.), *Demenzen - Grundlagen und Klinik* (pp. 45–69). Thieme Verlag.
- Frazer, K. A., Ballinger, D. G., Cox, D. R., Hinds, D. A., Stuve, L. L., Gibbs, R. A., ... Stewart, J. (2007). A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs.

- Nature*, 449(7164), 851–861.
- Freudenberg, J., & Cichon, S. (2002). Blockstruktur des menschlichen Genoms: Ein Organisationsprinzip der genetischen Variabilität. *Deutsches Ärzteblatt*, 99, 3190–3195.
- Gear, J. (1979). Symptomless Diverticular Disease and intake of dietary fibre. *The Lancet*.
- Gledhill, A., & Dixon, M. F. (1998). Crohn's-like reaction in diverticular disease. *Gut*, 42(3), 392–5.
- Golder, M., Burleigh, D. E., Belai, A., Ghali, L., Ashby, D., Lunniss, P. J., ... Williams, N. S. (2003). Smooth muscle cholinergic denervation hypersensitivity in diverticular disease. *Lancet*, 361(9373), 1945–1951.
- Golder, M., Burleigh, D. E., Ghali, L., Feakins, R. M., Lunniss, P. J., Williams, N. S., & Navsaria, H. A. (2007). Longitudinal muscle shows abnormal relaxation responses to nitric oxide and contains altered levels of NOS1 and elastin in uncomplicated diverticular disease. *Colorectal Disease*, 9(3), 218–228.
- Goldstein, N. S., Leon-Armin, C., & Mani, a. (2000). Crohn's colitis-like changes in sigmoid diverticulitis specimens is usually an idiosyncratic inflammatory response to the diverticulosis rather than Crohn's colitis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 24(5), 668–675.
- Gore, S., Shepherd, N. A., & Wilkinson, S. P. (1992). Endoscopic crescentic fold disease of the sigmoid colon: the clinical and histopathological spectrum of a distinctive endoscopic appearance. *International Journal of Colorectal Disease*, 7(2), 76–81.
- Granlund, J., Svensson, T., Olén, O., Hjern, F., Pedersen, N. L., Magnusson, P. K. E., & Thelin Schmidt, P. (2012). The genetic influence on diverticular disease - a twin study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, (February), 1103–1107.
- Green, B. T., Rockey, D. C., Portwood, G., Tarnasky, P. R., Guarisco, S., Branch, M. S., ... Jowell, P. (2005). Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *The American Journal of Gastroenterology*, 100(11), 2395–402.
- Greten, H., Greten, T., & Rinniger, F. (2010). *Innere Medizin* (13.Auflage). Thieme, 776-778.
- Hampe, J., Cuthbert, A., Croucher, P. J., Mirza, M. M., Mascheretti, S., Fisher, S., ... Mathew, C. G. (2001). Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet*, 357(9272), 1925–8.
- Herold, G. (2017). *Innere Medizin*. Herold, Gerd, 486-488.
- Hirner, A., & Weise, K. (2008). *Chirurgie* (2. Auflage). Thieme, 608-611.
- Hirschhorn, J. N., & Daly, M. J. (2005). Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nature Reviews. Genetics*, 6(2), 95–108.
- Hjern, F., Johansson, C., Mellgren, A., Baxter, N. N., & Hjern, A. (2006). Diverticular disease and migration - The influence of acculturation to a Western lifestyle on diverticular disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 23(6), 797–805.
- Hjern, F., Wolk, A., & Håkansson, N. (2012). Obesity, physical inactivity, and colonic diverticular disease requiring hospitalization in women: a prospective cohort study. *The American Journal of Gastroenterology*, 107(2), 296–302.
- Hjern, F., Wolk, A., & Håkansson, N. (2011). Smoking and the risk of diverticular disease in women. *The British Journal of Surgery*, 98(7), 997–1002.
- Hollerweger, A., Macheiner, P., & Hubner, E. (2002). Colonic diverticulosis: A comparison between sonography and endoscopy. *Ultraschall in Der Medizin*, 23, 41–46.
- Hughes, L. E. (1969). Postmortem survey of diverticular disease of the colon. The muscular abnormality of the sigmoid colon. *Gut*, 10(5), 344–351.
- Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H., Lesage, S., Cézard, J. P., Belaiche, J., ... Thomas, G. (2001). Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411(6837), 599–603.
- Humes, D. J., Fleming, K. M., Spiller, R. C., & West, J. (2011). Concurrent drug use and the

- risk of perforated colonic diverticular disease: a population-based case-control study. *Gut*, 60(2), 219–224.
- Hwang, S. S., Cannom, R. R., Abbas, M. A., & Etzioni, D. (2010). Diverticulitis in transplant patients and patients on chronic corticosteroid therapy: a systematic review. *Diseases of the Colon and Rectum*, 53(12), 1699–707.
- Ierardi, E., Hassan, C., Zullo, A., De Francesco, V., Valle, N. Della, Prencipe, S., ... Panella, C. (2009). Segmental colitis associated with diverticula: a rare clinical entity and a new challenge for the gastroenterologist. *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 41(11), 794–797.
- Imperiali, G., Meucci, G., Alvisi, C., Fasoli, R., Ferrara, A., Girelli, C. M., ... Minoli, G. (2000). Segmental colitis associated with diverticula: A prospective study. *American Journal of Gastroenterology*, 95(4), 1014–1016.
- Jacobs, D. O. (2007). Diverticulitis. *New England Journal of Medicine*.
- Jordan, P. (2010). Aussagen der Metaanalysen: klare Botschaft oder Verwirrung? *Schweizer Zeitschrift Für Ernährungsmedizin*, 5.
- Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., ... Cho, J. H. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422), 119–24.
- Jun, S., & Stollman, N. (2002). Epidemiology of diverticular disease. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*, 16(4), 529–542.
- Korzenik, J. R. (2008). Diverticulitis: new frontiers for an old country: risk factors and pathogenesis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 42(10), 1128–9.
- Kruis, W., Germer, C.-T., & Leifeld, L. (2014). Diverticular disease: guidelines of the german society for gastroenterology, digestive and metabolic diseases and the german society for general and visceral surgery. *Digestion*, 90(3), 190–207.
- Kruis, W., Spiller, R., Papagrigroriadis, S., Engel, A., & Kreis, M. (2012). Diverticular disease: a fresh approach to a neglected disease.
- Lahat, A., Avidan, B., Bar-Meir, S., & Chowers, Y. (2007). Long-standing colonic inflammation is associated with a low prevalence of diverticuli in inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13(6), 733–736.
- Lees, C. W., Barrett, J. C., Parkes, M., & Satsangi, J. (2011). New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*.
- Lewis, M. (2008). Bleeding colonic diverticula. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 42(10), 1156–8.
- Lin, O. S., Soon, M. S., Wu, S. S., Chen, Y. Y., Hwang, K. L., & Triadafilopoulos, G. (2000). Dietary habits and right-sided colonic diverticulosis. *Diseases of the Colon and Rectum*, 43(10), 1412–8.
- Liu, J. Z., van Sommeren, S., Huang, H., Alberts, R., Takahashi, A., ... Weersma, R. K. (2015). Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature Genetics, advance on*.
- Machin, G. A., Walther, G. L., & Fraser, V. M. Autopsy findings in two adult siblings with Coffin-Lowry syndrome. *American journal of medical genetics. Supplement* 303–309 (1987).
- Makapugay, L. M., & Dean, P. J. (1996). Diverticular disease-associated chronic colitis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 20(1), 94–102.
- Malfait, F., & Paepe, A. D. E. (2005). Molecular Genetics in Classic Ehlers – Danlos Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 23, 17–23.
- Manousos, O., Day, N. E., Tzonou, A., Papadimitriou, C., Kapetanakis, A., Polychronopoulou-Trichopoulou, A., & Trichopoulos, D. (1985). Diet and other factors

- in the aetiology of diverticulosis: an epidemiological study in Greece. *Gut*, 26(6), 544–9.
- Møller, E., Møller, G. L., & Koefoed, P. (2012). Genetics of complex diseases: Variations on a theme. *Medical Hypotheses*, 78(6), 732–734.
- Meyers, M. A., Alonso, D. R., Gray, G. F., & Baer, J. W. (1976). Pathogenesis of bleeding colonic diverticulosis. *Gastroenterology*, 71(4), 577–583.
- Meyers, M. A., Alonso, D. R., Morson, B. C., & Bartram, C. (1978). Pathogenesis of diverticulitis complicating granulomatous colitis. *Gastroenterology*, 74(1), 24–31.
- Milner, P., Crowe, R., Kamm, M. A., Lennard-Jones, J. E., & Burnstock, G. (1990). Vasoactive intestinal polypeptide levels in sigmoid colon in idiopathic constipation and diverticular disease. *Gastroenterology*, 99(3), 666–75.
- Mimura, T., Emanuel, A., & Kamm, M. A. (2002). Pathophysiology of diverticular disease. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*.
- Miura, S., Kodaira, S., Shatari, T., Nishioka, M., Hosoda, Y., & Hisa, T. K. (2000). Recent trends in diverticulosis of the right colon in Japan: retrospective review in a regional hospital. *Diseases of the Colon and Rectum*, 43(10), 1383–1389.
- Morris, J. H., & Nagy, Z. (2004). Alzheimer's disease. In M. Esiri, V. M.-Y. Lee, & J. Q. Trojanowski (Eds.), *The neuropathology of dementia* (2nd ed., pp. 161–206). Cambridge University Press.
- Mortensen, P. B., & Clausen, M. R. (1996). Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement*, 216, 132–148.
- Motulsky, A. G. (2006). Genetics of complex diseases. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 7(2), 167–168.
- Nguyen, G. C., Sam, J., & Anand, N. (2011). Epidemiological trends and geographic variation in hospital admissions for diverticulitis in the United States. *World Journal of Gastroenterology*, 17(12), 1600–1605.
- Omojola, M. F., & Mangete, E. Diverticula of the colon in three Nigerian siblings. *Tropical and geographical medicine* 54–57 (1988).
- Painter, N., & Burkitt, D. (1971). Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization. *British Medical Journal*, 2, 450–454.
- Parks, T., & Connell, A. (1969). Motility studies in diverticular disease of the colon. *Gut*, 10, 534–542.
- Parra-Blanco, A. (2006). Colonic diverticular disease: Pathophysiology and clinical picture. *Digestion*.
- Pearson, T. A., & Manolio, T. A. (2008). How to interpret a genome-wide association study. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 299(11), 1335–1344.
- Peery, A. F., Barrett, P. R., Park, D., Rogers, A. J., Galanko, J. A., Martin, C. F., & Sandler, R. S. (2012). A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology*, 142(2).
- Pepin, M., Schwarze, U., Superti-Furga, A., & Byers, P. H. (2000). Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *The New England Journal of Medicine*, 342(10), 673–680.
- Peppercorn, M. A. (1992). Drug-responsive chronic segmental colitis associated with diverticula: a clinical syndrome in the elderly. *The American Journal of Gastroenterology*, 87(5), 609–12.
- Peppercorn, M. A. (2004). The Overlap of Inflammatory Bowel Disease and Diverticular Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*.
- Perez-Atayde, A. R., Fox, V., Teitelbaum, J. E., Anthony, D. A., Fadic, R., Kalsner, L., ... Cox, G. F. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: diagnosis by rectal biopsy. *The American journal of surgical pathology*, 1141–1147 (1998).
- Petruzzello, L., Iacopini, F., Bulajic, M., Shah, S., & Costamagna, G. (2006). Review article:

- uncomplicated diverticular disease of the colon. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 23(10), 1379–1391.
- Poncet, G., Heluwaert, F., Voirin, D., Bonaz, B., & Faucheron, J. L. (2010). Natural history of acute colonic diverticular bleeding: A prospective study in 133 consecutive patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 32(May), 466–471.
- Pourfarziani, V., Mousavi-Nayeeni, S.-M., Ghaheri, H., Assari, S., Saadat, S. H., Panahi, F., ... Simforoosh, N. (2007). The outcome of diverticulosis in kidney recipients with polycystic kidney disease. *Transplantation Proceedings*, 39(4), 1054–6.
- Quigley, E. (2010). Gut microbiota, inflammation and symptomatic diverticular disease. New insights into an old and neglected disorder. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 19, 127–129.
- Radhi, J. M., Ramsay, J. A., & Boutross-Tadross, O. (2011). Diverticular disease of the right colon. *BMC Research Notes*.
- Rhodes, J. M., & Rose, J. D. (1985). Crohn's disease in the elderly. *BMJ*.
- Rispo, A., Pasquale, L., Cozzolino, A., Di Girolamo, E., De Palma, G. D., Grassia, R., ... Castiglione, F. (2007). Lower prevalence of diverticulosis in patients with ulcerative colitis. *Diseases of the Colon and Rectum*, 50(8), 1164–1168.
- Ritchie, J. A. (1971). Movement of segmental constrictions in the human colon. *Gut*, 12(5), 350–5.
- Rosemar, A., Ivarsson, M.-L., Börjesson, L., & Holmdahl, L. (2007). Increased concentration of tissue-degrading matrix metalloproteinases and their inhibitor in complicated diverticular disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 42(2), 215–220.
- Sandler, R. S., Everhart, J. E., Donowitz, M., Adams, E., Cronin, K., Goodman, C., ... Rubin, R. (2002). The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology*, 122(5), 1500–1511.
- Santin, B. J., Prasad, V., & Caniano, D. a. (2009). Colonic diverticulitis in adolescents: an index case and associated syndromes. *Pediatric Surgery International*, 25(10), 901–5.
- Scheff, R. T., Zuckerman, G., Harter, H., Delmez, J., & Koehler, R. (1980). Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. *Annals of Internal Medicine*, 92(2 I), 202–204.
- Schlotthauer, H. L. (1946). Familial Diverticulosis of the Colon. *Annals of Surgery*, 124(3), 497–502.
- Schreiber, S., Rosenstiel, P., & Franke, A. (2014). Genetische Ätiologie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. *Der Internist*, 55, 156–164.
- Schumpelick, V., Bleese, N., & Mommsen, U. (2010). *Kurzlehrbuch Chirurgie* (8. Auflage). Thieme, 526-528.
- Shapiro, P. A., Peppercorn, M. A., & Antonioli, D. A. (1981). Crohn's disease in the elderly. *American Journal of Gastroenterology*, 76(2), 132–137.
- Sheth, A. A., Longo, W., & Floch, M. H. (2008). Diverticular disease and diverticulitis. *American Journal of Gastroenterology*.
- Slack, W. (1966). Bowel muscle in diverticular disease. *Gut*, 7, 668–670.
- Song, J. H., Kim, Y. S., Lee, J. H., Ok, K. S., Ryu, S. H., Lee, J. H., & Moon, J. S. (2010). Clinical characteristics of colonic diverticulosis in Korea: a prospective study. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 25(2), 140–6.
- Spiller, R. (2012). Is it diverticular disease or is it irritable bowel syndrome? *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 30(1), 64–9.
- Stollman, N. H., & Raskin, J. B. (1999). Diverticular disease of the colon. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 29(3), 241–252.
- Stollman, N., & Raskin, J. B. (2004). Diverticular disease of the colon. In *Lancet* (Vol. 363, pp. 631–639).
- Strate, L. L. (2012). Lifestyle factors and the course of diverticular disease. *Digestive*

Diseases, 30, 35–45.

- Strate, L. L., Erichsen, R., Baron, J. A., Mortensen, J., Pedersen, J. K., Riis, A. H., ... Sørensen, H. T. (2013). Heritability and familial aggregation of diverticular disease: A population-based study of twins and siblings. *Gastroenterology*, 144(4).
- Strate, L. L., Liu, Y. L., Aldoori, W. H., Syngal, S., & Giovannucci, E. L. (2009). Obesity Increases the Risks of Diverticulitis and Diverticular Bleeding. *Gastroenterology*, 136(1), 115–122.
- Strate, L. L., Liu, Y. L., Huang, E. S., Giovannucci, E. L., & Chan, A. T. (2011). Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology*, 140(5), 1427–1433.
- Strate, L. L., Liu, Y. L., Syngal, S., Aldoori, W. H., & Giovannucci, E. L. (2008). Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease. *JAMA*, 300(8), 907–14.
- Stumpf, M., Cao, W., Klinge, U., Klosterhalfen, B., Kasperk, R., & Schumpelick, V. (2001). Increased distribution of collagen type III and reduced expression of matrix metalloproteinase 1 in patients with diverticular disease. *Int J Colorectal Dis*, 16(5), 271–275.
- Suchowiecky, M., Clarke, D., & Bhasker, M. (1987). Effect of secoverine on colonic myoelectric activity in diverticular disease of the colon. *Digestive Diseases and Sciences*, 32, 833–840.
- Suster, S., Ronnen, M., & Bubis, J. (1984). Diverticulosis coli in association with Marfan's syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 144, 203.
- Trotman, I. F., & Misiewicz, J. J. (1988). Sigmoid motility in diverticular disease and the irritable bowel syndrome. *Gut*, 29(2), 218–222.
- Tursi, A. (2011). Segmental colitis associated with diverticulosis: Complication of diverticular disease or autonomous entity? *Digestive Diseases and Sciences*.
- Tursi, A., Elisei, W., & Brandimarte, G. (2010). Predictive value of serologic markers of degree of histologic damage in acute uncomplicated colonic diverticulitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44, 702–706.
- Tursi, A., Joseph, R. E., & Streck, P. (2011). Expanding applications: the potential usage of 5-aminosalicylic acid in diverticular disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 56(11), 3112–21.
- von Rahden, B. H. a, & Germer, C.-T. (2012). Pathogenesis of colonic diverticular disease. *Langenbeck's Archives of Surgery / Deutsche Gesellschaft Für Chirurgie*, 397(7), 1025–33.
- von Rahden, B. H. a, Kircher, S., Thiery, S., Landmann, D., Jurowich, C. F., Germer, C.-T., & Grimm, M. (2011). Association of steroid use with complicated sigmoid diverticulitis: potential role of activated CD68+/CD163+ macrophages. *Langenbeck's Archives of Surgery / Deutsche Gesellschaft Für Chirurgie*, 396(6), 759–68.
- Warner, E., Crighton, E. J., Moineddin, R., Mamdani, M., & Upshur, R. (2007). Fourteen-year study of hospital admissions for diverticular disease in Ontario. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 21(2), 97–9.
- Wedel, T., Büsing, V., Heinrichs, G., Nohroudi, K., Bruch, H.-P., Roblick, U. J., & Böttner, M. (2010). Diverticular disease is associated with an enteric neuropathy as revealed by morphometric analysis. *Neurogastroenterology and Motility : The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 22(4), 407–14, e93-4.
- Weizman, A. V., & Nguyen, G. C. (2011). Diverticular disease: epidemiology and management. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 25(7), 385–389.
- Wess, L., Eastwood, M. A., Edwards, C. A., Busuttill, A., & Miller, A. (1996). Collagen alteration in an animal model of colonic diverticulosis. *Gut*, 38(5), 701–706.

- Wess, L., Eastwood, M. A., Wess, T. J., Busuttill, A., & Miller, A. (1995). Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis. *Gut*, 37(1), 91–94.
- West, A.B., & Losada, M. (2004). The pathology of diverticulosis coli. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 38(5 Suppl 1), S11-6.
- Whiteway, J., & Morson, B. C. (1985). Pathology of the ageing--diverticular disease. *Clinics in Gastroenterology*, 14(4), 829–846.
- Zhernakova, A., van Diemen, C. C., Wijmenga, C., & C, W. (2009). Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nat. Rev. Genet.*, 10(1), 43–55.
- Ziegler, A. (2002). Genetische Epidemiologie – Gegenwart und Zukunft. *Deutsches Ärzteblatt*, 99, 2342–2346.

7. Anhang

7.1 Tabelle 1: IBD-Loci mit OR und p-Werten

Legende

Chr: Chromosom

CD: Crohn's disease

UC: Ulcerative colitis

n.a.: not available

* : signifikant zum 0,05 % Niveau

† : OR > 1,1

SNP	Chr	GWAS_SNP	Most Significant	OR_CD	OR_UC	OR_IBD	Metaanalyse 1 P_value	Metaanalyse 1 OR für IBD- GWAS_risk_allele	Metaanalyse 2 P_value	Metaanalyse 2 OR für IBD- GWAS_risk_allele
1	7	rs9297145	IBD	1,09	1,08	1,08	0,00*	1,32 [†]	0,06	1,14 [†]
2	5	rs2188962	CD	1,22	1,08	1,16	0,01*	0,80	0,81	0,98
3	11	rs2155219	IBD	1,19	1,11	1,15	0,02*	1,21	0,16	1,09
4	1	rs12103	IBD	1,09	1,11	1,10	0,10	1,28 [†]	n.a.	n.a.
5	5	rs11741861	CD	1,32	1,15	1,25	0,17	1,26 [†]	0,91	1,01
6	11	rs4246215	CD	1,11	1,04	1,08	0,66	0,96	0,00*	1,27 [†]
7	13	rs3764147	CD	1,16	1,05	1,11	0,65	0,96	0,00*	0,79
8	2	rs1016883	UC	1,00	1,10	1,04	0,80	0,97	0,00*	1,29 [†]
9	10	rs6586030	CD	1,15	1,07	1,12	0,95	0,99	0,03	0,82
10	1	rs2488389	CD	1,12	1,11	1,12	0,04	0,81	0,34	0,93
11	2	rs6740462	CD	1,11	1,06	1,08	0,05	0,82	0,77	0,98

SNP	Chr	GWAS_SNP	Most Significant	OR_CD	OR_UC	OR_IBD	Metaanalyse 1 P_value	Metaanalyse 1 OR für IBD- GWAS_risk_allele	Metaanalyse 2 P_value	Metaanalyse 2 OR für IBD- GWAS_risk_allele
12	10	rs12722515	CD	1,13	1,07	1,10	0,05	1,24	0,61	1,04
13	13	rs941823	UC	1,05	1,10	1,07	0,05	0,82	0,43	0,94
14	2	rs917997	CD	1,14	1,06	1,10	0,06	0,83	0,58	0,96
15	7	rs1456896	CD	1,11	1,07	1,09	0,06	1,19	0,12	0,90
16	1	rs2651244	UC	0,97	1,07	1,02	0,08	0,86	0,58	0,96
17	10	rs2227564	CD	1,10	1,06	1,08	0,08	1,19	0,98	1,00
18	1	rs12568930	UC	1,06	1,15	1,10	0,08	1,21	0,07	1,17
19	11	rs11230563	IBD	1,09	1,08	1,09	0,09	0,86	0,52	1,05
20	5	rs4836519	CD	1,09	1,05	1,07	0,09	0,84	0,73	0,97
21	6	rs6920220	UC	1,06	1,16	1,10	0,11	0,85	0,37	0,93
22	1	rs670523	CD	1,09	1,03	1,06	0,13	0,87	0,12	0,90
23	20	rs6062504	IBD	1,12	1,08	1,10	0,13	0,87	0,87	0,99
24	1	rs2816958	UC	1,06	1,23	1,12	0,13	1,22	0,82	0,98
25	2	rs2382817	IBD	1,09	1,05	1,07	0,13	0,88	0,67	0,97
26	1	rs7554511	IBD	1,15	1,18	1,16	0,14	1,16	0,34	1,07
27	9	rs10758669	IBD	1,18	1,17	1,17	0,14	1,14	0,88	0,99
28	20	rs913678	IBD	1,05	1,07	1,06	0,14	0,87	n.a.	n.a.
29	7	rs10486483	CD	1,09	1,02	1,06	0,15	1,15	0,56	1,05
30	5	rs17695092	CD	1,10	1,04	1,07	0,15	0,88	0,17	0,91

SNP	Chr	GWAS_SNP	Most Significant	OR_CD	OR_UC	OR_IBD	Metaanalyse 1 P_value	Metaanalyse 1 OR für IBD- GWAS_risk_allele	Metaanalyse 2 P_value	Metaanalyse 2 OR für IBD- GWAS_risk_allele
31	10	rs7911264	IBD	1,06	1,08	1,07	0,16	1,13	0,47	1,05
32	10	rs4409764	IBD	1,18	1,18	1,18	0,16	1,12	0,41	1,05
33	10	rs2790216	CD	1,08	1,05	1,07	0,17	1,15	0,07	1,15
34	18	rs727088	IBD	1,06	1,10	1,08	0,17	0,89	0,12	0,91
35	6	rs1847472	CD	1,08	1,03	1,06	0,18	1,13	0,06	1,14
36	19	rs11672983	UC	1,08	1,10	1,09	0,18	0,89	0,35	0,94
37	10	rs11010067	CD	1,16	1,07	1,12	0,20	1,12	0,42	1,05
38	2	rs1728918	CD	1,12	1,00	1,07	0,22	0,89	0,30	0,93
39	9	rs4743820	UC	1,04	1,08	1,06	0,22	0,89	0,44	0,95
40	11	rs907611	IBD	1,06	1,08	1,07	0,23	1,15	n.a.	n.a.
41	20	rs259964	IBD	1,10	1,07	1,09	0,23	0,90	0,53	0,96
42	8	rs6651252	CD	1,19	1,04	1,12	0,25	1,15	0,07	1,19
43	2	rs1517352	IBD	1,09	1,06	1,08	0,25	0,91	0,15	0,91
44	5	rs10065637	CD	1,12	1,04	1,09	0,25	1,12	0,18	1,11
45	17	rs2945412	CD	1,14	1,00	1,08	0,27	0,91	0,56	0,96
46	17	rs7210086	UC	1,02	1,11	1,06	0,27	1,12	0,90	0,99
47	22	rs2413583	IBD	1,25	1,16	1,21	0,28	1,13	0,37	0,92
48	5	rs254560	UC	1,02	1,06	1,04	0,28	0,91	0,09	0,90
49	6	rs212388	CD	1,11	0,99	1,06	0,29	1,10	0,28	1,08

SNP	Chr	GWAS_SNP	Most Significant	OR_CD	OR_UC	OR_IBD	Metaanalyse 1 P_value	Metaanalyse 1 OR für IBD- GWAS_risk_allele	Metaanalyse 2 P_value	Metaanalyse 2 OR für IBD- GWAS_risk_allele
50	1	rs3897478	CD	1,16	1,05	1,11	0,29	1,15	0,58	1,06
51	16	rs10521318	IBD	1,21	1,10	1,16	0,29	0,85	n.a.	n.a.
52	17	rs3091316	CD	1,17	1,07	1,12	0,31	0,91	0,12	0,89
53	14	rs8005161	IBD	1,16	1,14	1,15	0,32	0,86	0,19	0,86
54	6	rs9264942	CD	1,15	1,01	1,08	0,33	0,92	0,12	0,91
55	20	rs6142618	IBD	1,09	1,05	1,07	0,33	0,92	0,95	1,00
56	11	rs6592362	IBD	1,07	1,10	1,08	0,34	1,10	0,70	0,97
57	3	rs9847710	UC	1,02	1,06	1,04	0,34	1,08	0,71	1,02
58	1	rs3024505	IBD	1,16	1,28	1,21	0,38	0,90	0,65	0,96
59	15	rs16967103	CD	1,09	1,04	1,07	0,39	1,09	0,30	1,09
60	6	rs13204742	CD	1,17	1,07	1,13	0,39	0,90	0,54	1,06
61	2	rs6545800	CD	1,14	1,07	1,11	0,40	0,93	0,28	1,07
62	7	rs1734907	CD	1,16	1,06	1,11	0,40	1,10	0,82	0,98
63	11	rs559928	IBD	1,09	1,12	1,10	0,41	0,91	0,62	0,96
64	16	rs529866	CD	1,17	1,07	1,12	0,41	1,09	0,39	0,93
65	18	rs1893217	IBD	1,18	1,15	1,17	0,42	0,91	0,72	1,03
66	2	rs10865331	CD	1,10	0,98	1,05	0,43	1,07	0,63	1,03
67	17	rs12946510	IBD	1,15	1,16	1,16	0,43	0,94	0,58	0,96
68	6	rs17119	IBD	1,08	1,06	1,07	0,45	0,92	0,78	1,02

SNP	Chr	GWAS_SNP	Most Significant	OR_CD	OR_UC	OR_IBD	Metaanalyse 1 P_value	Metaanalyse 1 OR für IBD- GWAS_risk_allele	Metaanalyse 2 P_value	Metaanalyse 2 OR für IBD- GWAS_risk_allele
69	1	rs35675666	IBD	1,10	1,13	1,11	0,45	1,09	0,27	1,10
70	1	rs6426833	UC	1,01	1,27	1,11	0,45	1,06	0,80	0,98
71	1	rs4845604	UC	1,11	1,19	1,14	0,46	0,90	0,59	0,95
72	8	rs921720	CD	1,11	1,04	1,08	0,46	1,07	0,21	1,09
73	22	rs2412970	IBD	1,08	1,07	1,08	0,46	0,94	0,23	0,93
74	7	rs38904	UC	1,04	1,08	1,05	0,47	1,06	0,72	1,02
75	21	rs2823286	IBD	1,18	1,12	1,16	0,47	1,07	0,22	1,09
76	6	rs9358372	CD	1,11	1,07	1,09	0,47	0,94	0,58	0,96
77	11	rs2231884	CD	1,12	1,04	1,08	0,47	1,09	0,93	1,01
78	2	rs3749171	UC	1,11	1,17	1,14	0,47	1,11	n.a.	n.a.
79	8	rs1991866	IBD	1,07	1,04	1,05	0,48	0,94	0,62	1,03
80	16	rs7404095	IBD	1,05	1,07	1,06	0,48	0,94	0,99	1,00
81	9	rs4246905	IBD	1,15	1,14	1,14	0,49	0,94	0,72	1,03
82	1	rs6679677	CD	1,20	0,93	1,06	0,49	1,10	0,50	0,93
83	1	rs4656958	IBD	1,05	1,08	1,06	0,50	1,06	0,81	0,98
84	5	rs11739663	UC	0,99	1,07	1,02	0,51	1,07	0,35	0,93
85	13	rs9557195	IBD	1,12	1,10	1,11	0,51	1,07	0,94	1,01
86	10	rs10761659	CD	1,20	1,13	1,17	0,52	0,95	0,55	1,04
87	3	rs4256159	CD	1,15	1,05	1,11	0,52	1,08	0,40	1,08

SNP	Chr	GWAS_SNP	Most Significant	OR_CD	OR_UC	OR_IBD	Metaanalyse 1 P_value	Metaanalyse 1 OR für IBD- GWAS_risk_allele	Metaanalyse 2 P_value	Metaanalyse 2 OR für IBD- GWAS_risk_allele
88	16	rs11150589	UC	1,01	1,09	1,05	0,53	1,06	0,27	0,93
89	7	rs4380874	UC	1,03	1,14	1,07	0,53	0,95	0,69	0,97
90	5	rs7702331	CD	1,09	1,01	1,05	0,55	1,05	0,86	1,01
91	7	rs4722672	UC	0,99	1,09	1,04	0,55	0,94	0,62	1,04
92	1	rs11209026	IBD	2,37	1,68	2,01	0,56	1,10	0,81	1,03
93	11	rs483905	UC	1,01	1,06	1,03	0,57	0,95	0,27	0,93
94	1	rs17391694	CD	1,13	1,05	1,09	0,58	1,08	0,36	1,11
95	4	rs3774959	UC	0,98	1,12	1,04	0,58	1,05	0,86	0,99
96	2	rs7608910	IBD	1,13	1,15	1,14	0,58	1,05	0,19	0,92
97	1	rs10797432	UC	1,01	1,08	1,04	0,60	1,04	0,74	0,98
98	15	rs28374715	UC	1,02	1,08	1,05	0,60	1,05	0,20	0,91
99	5	rs12654812	IBD	1,06	1,08	1,07	0,61	1,05	n.a.	n.a.
100	7	rs798502	UC	1,03	1,13	1,07	0,61	0,96	0,06	0,88
101	5	rs2930047	IBD	1,08	1,05	1,07	0,61	0,96	1,00	1,00
102	20	rs6017342	UC	1,03	1,23	1,12	0,62	0,95	0,27	0,92
103	4	rs6837335	CD	1,09	1,03	1,06	0,62	0,96	0,69	0,97
104	21	rs2284553	CD	1,12	1,01	1,07	0,63	1,04	0,38	0,94
105	16	rs26528	CD	1,13	1,06	1,10	0,63	0,96	0,22	1,08
106	5	rs1363907	CD	1,07	1,06	1,07	0,63	1,04	0,83	1,01

SNP	Chr	GWAS_SNP	Most Significant	OR_CD	OR_UC	OR_IBD	Metaanalyse 1 P_value	Metaanalyse 1 OR für IBD- GWAS_risk_allele	Metaanalyse 2 P_value	Metaanalyse 2 OR für IBD- GWAS_risk_allele
107	11	rs10896794	IBD	1,09	1,07	1,08	0,63	0,95	0,94	0,99
108	5	rs11742570	CD	1,29	1,08	1,20	0,63	0,96	0,60	1,03
109	2	rs17229285	UC	1,01	1,12	1,06	0,64	0,96	0,97	1,00
110	20	rs6088765	UC	1,03	1,08	1,05	0,65	1,04	0,47	0,96
111	19	rs17694108	IBD	1,09	1,11	1,10	0,66	0,94	n.a.	n.a.
112	15	rs7495132	IBD	1,14	1,12	1,13	0,67	0,94	0,39	1,10
113	6	rs1819333	CD	1,12	1,04	1,08	0,69	1,03	0,87	0,99
114	11	rs630923	CD	1,09	1,05	1,07	0,72	1,04	0,53	1,06
115	1	rs9286879	CD	1,13	0,99	1,07	0,72	1,04	0,04	0,86
116	20	rs1569723	CD	1,13	1,04	1,09	0,73	1,03	0,46	1,06
117	2	rs925255	CD	1,12	1,05	1,09	0,73	0,97	0,51	0,96
118	19	rs2024092	CD	1,16	1,03	1,10	0,74	1,05	n.a.	n.a.
n.a.	19	rs1126510	UC	1,02	1,08	1,04	0,74	1,03	n.a.	n.a.
120	5	rs6863411	CD	1,10	1,07	1,09	0,74	0,97	0,49	1,05
121	18	rs7240004	UC	1,03	1,09	1,06	0,75	1,03	n.a.	n.a.
122	8	rs7015630	CD	1,08	1,03	1,06	0,76	0,97	0,70	0,97
123	6	rs12663356	CD	1,10	1,01	1,06	0,76	0,97	0,20	0,92
124	19	rs516246	CD	1,11	1,03	1,07	0,76	1,03	0,04	1,14
125	6	rs6927022	UC	0,97	1,44	1,14	0,77	0,97	0,39	1,06

SNP	Chr	GWAS_SNP	Most Significant	OR_CD	OR_UC	OR_IBD	Metaanalyse 1 P_value	Metaanalyse 1 OR für IBD- GWAS_risk_allele	Metaanalyse 2 P_value	Metaanalyse 2 OR für IBD- GWAS_risk_allele
126	6	rs9491697	CD	1,08	1,04	1,06	0,77	1,02	0,38	1,06
127	14	rs4899554	CD	1,10	1,06	1,08	0,78	1,03	n.a.	n.a.
128	17	rs12942547	IBD	1,11	1,09	1,10	0,80	1,02	0,86	1,01
129	9	rs10781499	IBD	1,21	1,16	1,19	0,81	0,98	0,39	0,94
130	21	rs7282490	IBD	1,11	1,10	1,11	0,82	0,98	0,63	0,97
131	1	rs1801274	UC	1,08	1,19	1,12	0,82	0,98	0,85	1,01
132	2	rs6716753	CD	1,13	1,04	1,09	0,82	1,02	0,25	0,91
133	6	rs6568421	CD	1,14	1,07	1,11	0,82	0,98	0,45	0,95
134	16	rs1728785	UC	1,01	1,08	1,04	0,83	0,98	0,05	1,16
135	10	rs1042058	CD	1,09	1,06	1,08	0,86	1,02	0,49	0,96
136	22	rs2266959	IBD	1,13	1,08	1,11	0,86	1,02	0,53	1,05
137	19	rs4802307	CD	1,10	1,03	1,07	0,87	0,98	0,79	1,02
138	2	rs12994997	CD	1,23	1,02	1,14	0,87	1,01	0,73	1,02
139	19	rs11879191	IBD	1,14	1,13	1,14	0,89	0,99	0,84	1,02
140	11	rs561722	UC	1,00	1,12	1,05	0,89	1,01	0,05	0,88
141	2	rs10495903	CD	1,11	1,05	1,09	0,89	1,02	0,82	0,98
142	6	rs3851228	IBD	1,14	1,18	1,15	0,89	0,98	0,59	1,07
143	6	rs12199775	IBD	1,15	1,11	1,13	0,89	0,98	0,37	0,90
144	4	rs2472649	UC	1,08	1,12	1,10	0,89	0,98	0,23	0,90

SNP	Chr	GWAS_SNP	Most Significant	OR_CD	OR_UC	OR_IBD	Metaanalyse 1 P_value	Metaanalyse 1 OR für IBD- GWAS_risk_allele	Metaanalyse 2 P_value	Metaanalyse 2 OR für IBD- GWAS_risk_allele
145	20	rs4911259	IBD	1,08	1,07	1,08	0,90	0,99	0,72	0,98
146	10	rs1250546	CD	1,13	1,06	1,10	0,90	0,99	n.a.	n.a.
147	21	rs2836878	UC	1,12	1,27	1,18	0,91	1,01	0,61	1,04
148	15	rs17293632	CD	1,10	1,02	1,07	0,91	0,99	0,50	1,05
149	14	rs194749	CD	1,09	1,06	1,08	0,92	1,01	0,78	0,98
150	7	rs4728142	UC	1,02	1,10	1,06	0,92	1,01	0,19	1,09
151	2	rs2111485	UC	1,05	1,09	1,07	0,92	1,01	0,71	0,98
152	13	rs17085007	UC	1,07	1,17	1,11	0,96	1,01	0,69	1,03
153	4	rs7657746	IBD	1,11	1,13	1,12	0,96	1,00	0,63	1,04
154	4	rs13126505	CD	1,17	1,04	1,11	0,96	0,99	n.a.	n.a.
155	17	rs1292053	CD	1,10	1,05	1,08	0,96	1,00	0,15	1,10
156	7	rs864745	CD	1,09	1,02	1,06	0,96	1,00	0,58	0,97
157	3	rs3197999	IBD	1,16	1,21	1,18	0,97	1,00	0,68	0,97
163	16	rs2066847	CD	1,56	0,98	1,30	Wert folgt	Wert folgt	Wert folgt	Wert folgt

7.2 Fragebogen der DivertikULOsepatienten

*Fragebogen zur
Schleswig- Holsteinischen Studie
„Gesundheit für Generationen“*

**Genetische Ursachen des
Divertikelleidens (Aussackungen des
Dickdarmes und Entzündung)**



Herzlich willkommen! Wir freuen uns darüber, dass Sie an unserer Studie teilnehmen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, soweit Ihnen das möglich ist.

Ihre Antworten werden getrennt von Ihren persönlichen Daten (Name, Anschrift) gespeichert und können nur über einen Strichcode mit Ihren Probanddaten verbunden und ausgewertet werden. Die Auswertung geschieht ausschließlich in anonymisierter Form.

1) Heutiges Datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Tag	Monat	Jahr			

Zu Beginn haben wir einige allgemeine Fragen zu Ihrer Person und Ihrer Herkunft bzw. der Herkunft Ihrer Eltern.

2) Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich					
	<input type="checkbox"/> weiblich					
3) Geburtsdatum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Tag	Monat	Jahr			
4) Körpergröße (cm):	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Gewicht (kg):	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
5) Sind Sie in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Sind Sie in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Sind Sie in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land sind Sie geboren?	Land: _____					
6) Ist Ihr Vater in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihr Vater in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihr Vater in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Vater geboren?	Land: _____					
7) Ist Ihre Mutter in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihre Mutter in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihre Mutter in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Mutter geboren?	Land: _____					

«code»

8)	Ist Ihr Großvater väterlicherseits in Deutschland geboren? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Großvater väterlicherseits geboren? Land: _____
9)	Ist Ihre Großmutter väterlicherseits in Deutschland geboren? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Großmutter väterlicherseits geboren? Land: _____
10)	Ist Ihr Großvater mütterlicherseits in Deutschland geboren? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Großvater mütterlicherseits geboren? Land: _____
11)	Ist Ihre Großmutter mütterlicherseits in Deutschland geboren? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Großmutter mütterlicherseits geboren? Land: _____
12)	Haben Sie leibliche Kinder? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, wie viele leibliche Kinder haben sie? Anzahl: <input type="text"/> <input type="text"/>

Die folgenden Fragen beziehen sich auf eventuelle Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Ihre körperliche Fitness und bei weiblichen Studienteilnehmern auf eventuelle Schwangerschaften.

13)	Wie schätzen Sie Ihre gegenwärtige körperliche Verfassung ein? <input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> weniger gut <input type="checkbox"/> schlecht
14)	Falls Sie gesundheitliche Beschwerden haben, welche sind das?

<p>15) Haben oder hatten Sie jemals in Ihrem Leben eine schwere Erkrankung?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Wenn ja, welche? _____</p>
<p>16) Haben oder hatten Sie jemals Darmkrebs?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> wurde nicht untersucht</p> <p>Wenn ja, wann wurde die Diagnose festgestellt?</p> <p>Jahr: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> oder damaliges Alter: <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>17) Wurden Sie an der Gallenblase operiert?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>
<p>18) Haben oder hatten Sie jemals Magengeschwüre?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> wurde nicht untersucht</p>
<p>19) Nahmen Sie früher oder nehmen Sie zurzeit Magensäure-reduzierende Medikamente ein?</p> <p><input type="checkbox"/> ja, kurzzeitig <input type="checkbox"/> ja, als Dauermedikation <input type="checkbox"/> nie</p>
<p>20) Wurde bei Ihnen ein Magengeschwür-Bakterium z.B. Helicobacter pylori nachgewiesen?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>
<p>21) Leiden Sie unter Diabetes Mellitus (Zuckerkrankheit)?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn ja, unter welchem Diabetes Typ leiden Sie?</p> <p><input type="checkbox"/> Diabetes Typ I</p> <p><input type="checkbox"/> Diabetes Typ II ("Altersdiabetes")</p>
<p>22) Leiden Sie unter Erkrankungen des Darms?</p> <p><input type="checkbox"/> Morbus Crohn <input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> Colitis Ulcerosa <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige: _____</p>
<p>23) Haben Sie eine angeborene Bindegewebsschwäche?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>
<p>24) Nehmen Sie Kortison ein?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>
<p>25) <i>Für Frauen: Männer bitte weiter ab Nr. 27</i></p> <p>Verwenden Sie hormonelle Verhütungsmittel (z.B. die Pille)?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>

«code»

4

<p>26) Waren Sie jemals oder sind Sie zurzeit schwanger?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>
<p>27) Sind Sie regelmäßig sportlich aktiv?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Wenn ja, welchen Sport betreiben Sie?</p> <p><input type="checkbox"/> Wandern / Walking</p> <p><input type="checkbox"/> Joggen</p> <p><input type="checkbox"/> Schwimmen</p> <p><input type="checkbox"/> Gymnastik / Aerobic</p> <p><input type="checkbox"/> Krafttraining</p> <p><input type="checkbox"/> Ballsportarten</p> <p><input type="checkbox"/> Reiten</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstiges: _____</p> <p>Wenn ja, wie häufig sind Sie sportlich aktiv?</p> <p><input type="checkbox"/> jeden Tag</p> <p><input type="checkbox"/> mehr als 2 mal pro Woche</p> <p><input type="checkbox"/> 1-2 mal pro Woche</p> <p><input type="checkbox"/> seltener als 1 mal pro Woche</p>

Im Folgenden werden Sie zur Divertikelkrankheit befragt:

*Häufig machen Divertikel (Aussackungen des Dickdarmes) auch keine Beschwerden – möglicherweise hatten auch Sie gar keine Probleme in der Hinsicht. Antworten Sie dann einfach mit „keine Beschwerden“. Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Zeit vor Ihrer **Behandlung**.*

<p>28) Welche Medikamente haben Sie regelmäßig eingenommen, bevor die Divertikel festgestellt wurden?</p> <p>_____</p>
<p>29) Hatten Sie vor der Divertikulitisbehandlung folgende Beschwerden? Mehrfachnennungen sind möglich.</p> <p><input type="checkbox"/> Bauchschmerzen</p> <p><input type="checkbox"/> Blutverluste</p> <p><input type="checkbox"/> Verstopfung</p> <p><input type="checkbox"/> Durchfall</p> <p><input type="checkbox"/> Übelkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Erbrechen</p> <p><input type="checkbox"/> keine Beschwerden</p>

«code»

5

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Divertikelbehandlung.

<p>30) Wann wurden bei Ihnen erstmals Divertikel festgestellt?</p> <p>Jahr: <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/> oder damaliges Alter: <input type="text"/><input type="text"/></p>
<p>31) Wie wurden die Divertikel festgestellt?</p> <p><input type="checkbox"/> Darmspiegelung <input type="checkbox"/> Ultraschall <input type="checkbox"/> Computertomographie <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Bei welchem Arzt wurden die Divertikel festgestellt (Name, Adresse):</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>32) Wo waren die Divertikel?</p> <p><input type="checkbox"/> nur im Krummdarm (Colon Sigmoideum / Sigma) <input type="checkbox"/> mehr als im Krummdarm, aber nicht der gesamte Dickdarm <input type="checkbox"/> gesamter Dickdarm <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>
<p>33) Wie stark ausgeprägt war der Divertikelbefall?</p> <p><input type="checkbox"/> gering <input type="checkbox"/> deutlich <input type="checkbox"/> massiv <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>
<p>34) Wurde bei Ihnen auch eine Entzündung der Divertikel festgestellt?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein (<i>weiter bei Nr. 36</i>) <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn ja, wie viele Entzündungsschübe waren das?</p> <p>Anzahl: <input type="text"/><input type="text"/></p> <p>Wann hatten Sie Ihren ersten Entzündungsschub?</p> <p>Jahr: <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/> oder damaliges Alter: <input type="text"/><input type="text"/></p>
<p>35) Wie stark war die Entzündung im schwersten Fall?</p> <p><input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mittel – ich musste im Krankenhaus behandelt werden <input type="checkbox"/> Schwer – ich musste im Krankenhaus behandelt werden und war schwer krank <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p>

«code»

6

36) Wie haben sich die Divertikel bemerkbar gemacht? Mehrfachnennungen sind möglich.

- Bauchschmerzen
- Blutverlust
- Verstopfung
- Durchfall
- Zufallsbefund
- ich weiß nicht
- sonstiges: _____

37) Haben Sie häufig Diäten gemacht, um abzunehmen?

nein ja, unregelmäßig ja, regelmäßig

Wenn ja, wieviele Diäten waren das?

Anzahl:

38) In welcher Klinik wurden Sie wegen Divertikeln behandelt?

Klinik: _____

Ort: _____

39) Wurden Sie aufgrund von Divertikeln mit Antibiotika behandelt?

ja nein ich weiß nicht

40) Waren aufgrund der Divertikel Darmoperationen notwendig?

ja nein (*weiter bei Nr. 47*)

Wenn ja, wann und wie viele Operationen wurden durchgeführt?

Jahr der ersten OP: oder Alter bei erster OP:

Anzahl der Operationen :

Welche Darmteile wurden entfernt? Mehrfachnennung sind möglich.

- aufsteigender Dickdarm
- quer verlaufender Dickdarm
- absteigender Dickdarm
- Krummdarm (Colon Sigmoideum /Sigma)
- Enddarm (Rektum)
- ich weiß nicht

41) Musste ein künstlicher Darmausgang angelegt werden?

ja nein

42)	<p><i>Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre erste Darmoperation.</i></p> <p>Wie wurde die Operation durchgeführt?</p> <p><input type="checkbox"/> geplant <input type="checkbox"/> ungeplant / als Notfall</p>
43)	<p>Mit welchem Verfahren wurden Sie operiert?</p> <p><input type="checkbox"/> Bauchschnitt (offen; es bleibt eine längliche Narbe am Bauch zurück)</p> <p><input type="checkbox"/> Schlüssellochtechnik (laparoskopisch; es bleiben 3 kleine Narben zurück)</p>
44)	<p>Falls Sie mit der Schlüssellochtechnik operiert wurden, musste auf ein offenes Verfahren (Bauchschnitt) gewechselt werden?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>
45)	<p>Gab es Komplikationen?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Wenn ja, welche Komplikationen waren das? Mehrfachnennungen sind möglich.</p> <p><input type="checkbox"/> Wundheilungsstörung</p> <p><input type="checkbox"/> Anastomoseninsuffizienz (Undichtigkeit der Darmnaht)</p> <p><input type="checkbox"/> Narbenbruch</p> <p><input type="checkbox"/> Narbenschmerzen</p> <p><input type="checkbox"/> Wundinfektion</p> <p><input type="checkbox"/> erneute Operation</p> <p><input type="checkbox"/> Blutung</p> <p><input type="checkbox"/> Durchfall</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige _____</p>
46)	<p>Wie zufrieden sind Sie mit dem kosmetischen Ergebnis?</p> <p>Unzufrieden <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Sehr zufrieden</p>

«code»

8

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Zeit **nach Ihrer Behandlung**:

47) Wie lange waren Sie im Krankenhaus (in Tagen)? <input type="text"/> <input type="text"/> Tage
48) Wie lange dauerte es bis zu Ihrer vollständigen Genesung (in Tagen)? <input type="text"/> <input type="text"/> Tage
49) Traten nach der Behandlung folgende Beschwerden auf bzw. waren auch nach der Operation noch vorhanden? Mehrfachnennungen sind möglich. <input type="checkbox"/> Schmerzen Anzahl in der Woche <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Verstopfung Anzahl in der Woche <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Durchfall Anzahl in der Woche <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Übelkeit Anzahl in der Woche <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Erbrechen Anzahl in der Woche <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> keine Beschwerden
50) Haben Sie seit der Behandlung Bauchschmerzen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, wo treten die Bauchschmerzen auf? Mehrfachnennungen sind möglich. <input type="checkbox"/> Oberbauch rechts <input type="checkbox"/> Unterbauch rechts <input type="checkbox"/> Oberbauch links <input type="checkbox"/> Unterbauch links <input type="checkbox"/> Oberbauch überall <input type="checkbox"/> Unterbauch überall
51) Sind bei Ihnen nach der Behandlung Erkrankungen aufgetreten? (Bitte nennen Sie auch Erkrankungen, die Sie mit der Operation nicht unmittelbar in Verbindung bringen.) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, welche Erkrankungen sind das? _____
52) Haben Sie jetzt weniger Beschwerden als vor der Behandlung? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
53) War die Behandlung in Ihren Augen ein Erfolg? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

«code»

9

Viele Patienten berichten über ein gehäuftes Auftreten von Divertikeln in der Familie. Dieser Frage möchten wir besonders genau nachgehen:

54) Bitte kreuzen Sie in der folgenden Tabelle an (☒), wie viele leibliche Geschwister und / oder leibliche Kinder Sie haben und wer davon verstorben ist. Geben Sie das jetzige Alter an bzw. das Alter zum Todeszeitpunkt. Bitte tragen Sie ein, wer aus Ihrer Familie Divertikel hat / hatte und am Darm operiert wurde. **Auch wenn keiner Ihrer Familienangehörigen Divertikel hatte, füllen Sie bitte den dickumrandeten Teil der Tabelle aus.**

Familienangehörige/r			jetziges Alter bzw. Alter bei Todeszeitpunkt	Divertikel festgestellt			Wegen Divertikeln operiert?		
	Haben / hatten Sie....	verstorben		ja	nein	ich weiß nicht	ja	nein	ich weiß nicht
(Lebens-) Ehepartner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mutter	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vater	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruder 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruder 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruder 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwester 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwester 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwester 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tochter 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tochter 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sohn 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sohn 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Haben Sie weitere leibliche Kinder oder Geschwister, und wer davon hat / hatte Divertikel?

Name/Adresse Ihres Hausarztes/Ihrer Hausärztin für Rückfragen:

Herzlichen Dank für Ihre Mitwirkung! Bitte beachten Sie auch die nächste Seite.

«code»

Abschließend haben wir noch eine Frage an Sie:

In Zukunft werden Folgestudien zu dieser Untersuchung durchgeführt. Wir würden uns freuen, wenn auch Sie wieder daran teilnehmen. In diesem Fall werden wir Ihren Namen und Ihre Adresse getrennt von Ihren Studiendaten für eine erneute Kontaktaufnahme zu Beginn der Folgestudie speichern.

Sind Sie bereit, an einer Folgestudie teilzunehmen?

- ja
- nein

*Haben Sie Fragen, wenden Sie sich bitte an das **popgen**-Team (Tel.: 0431/597-2237). Sie können uns auch eine E-Mail schicken: info@popgen.de*

Nochmals vielen Dank! Und alles Gute für Sie!

Ihr  Forschungsteam
popgen

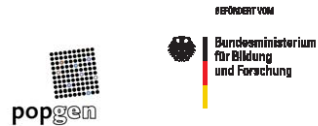
7.3 Einverständniserklärung und Merkblatt

**UK
SH**

«first_name» «last_name»
«street»

«postal_code» «city»

Geburtsdatum: «dob»



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

→ **Campus Kiel**
1. Medizinische Klinik
Biobank **popgen**
Arnold-Heller-Str. 3
24105 Kiel

POPGEN-STUDIE: GENETISCHE URSACHEN DER DIVERTIKELERKRANKUNG

— EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG (Kopie zum Verbleib bei Ihnen)

- Ich willige in die Entnahme von 30 ml Blut und die Speicherung der in diesem Zusammenhang gewonnenen Daten ein. Das Eigentum an diesem Material geht damit an das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein über.
- Ich hatte ausreichend Zeit und Gelegenheit zur Entscheidung. Mir ist bekannt, dass durch eine Nicht-Teilnahme keinerlei Nachteile für mich entstehen können.
- Ich erteile die Genehmigung zur Einsicht in vorhandene Patientenunterlagen beim «clinic» durch den/die verantwortliche Studienarzt/-ärztin.

Ich weiß, dass ich meine Zustimmung jederzeit schriftlich widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Eventuelle zusätzliche Fragen sind mir ausreichend beantwortet worden, denn ich hatte die Gelegenheit, mit einem/r Arzt/Ärztin alle wichtigen Fragen zu diskutieren.

....., den 2014

Unterschrift Teilnehmer:

Merkblatt zur Einwilligungserklärung siehe Rückseite

Merkblatt zur Einwilligungserklärung

Wir führen an der Klinik für Allgemeine Innere Medizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel das Forschungsvorhaben **popgen** zur genetischen Veranlagung von weit verbreiteten Krankheiten durch. Untersucht werden dabei *chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Reizdarm, Darmkrebs, Divertikelerkrankungen, Gallensteine, Erkrankungen der Herzkranzgefäße (KHK), entzündliche Erkrankungen des Zahnfleisches und des Zahnhalteapparates und einige neurologische Erkrankungen wie Krampfleiden und Morbus Parkinson (Schüttellähmung)*. Um unsere Forschungserkenntnisse überprüfen zu können, bitten wir Sie um die Einwilligung, Ihnen

30 ml peripher venöses Blut

entnehmen zu dürfen und die daran gewonnen genetischen Daten ebenso wie Ihre zusätzlichen Angaben auf dem beiliegenden Fragebogen ausschließlich zu den oben genannten Forschungszwecken zu speichern. Wir beabsichtigen, aus Ihrem Blut DNA (Erbsubstanz) zu gewinnen, um die genetische Veranlagung zu einer der oben genannten Erkrankungen zu überprüfen. Die dafür verantwortlichen Gene können sich überall im gesamten Erbgut befinden. Es werden jedoch nur die jeweils als relevant bekannten Gene untersucht.

Risiken der Blutentnahme:

Wie zu einer Routineblutentnahme werden Ihnen unter sterilen Bedingungen 30 ml Blut aus einer peripheren Vene entnommen. Dazu ist die Punktion einer Vene notwendig. Die Risiken einer Blutentnahme sind: Lokale Infektion ("bakterielle Entzündung, Vereiterung"), Fehlpunktion der Vene und anschließende Ausbildung eines Blutergusses (Hämatom), sehr selten Fehlpunktion einer Schlagader, Schädigung eines Hautnervs mit der möglichen Folge dauerhafter Schmerzen und/oder bleibenden Funktionseinschränkungen. Alle oben genannten Risiken sind bei sachgemäßer Durchführung extrem selten.

Speicherung von Daten:

Ihre persönlichen Daten (Name, Vorname, Adresse, Geburtsdatum) werden getrennt von den Probanden gespeichert. Die Proben werden durch eine fortlaufende Strichkodierung pseudonymisiert. Die mit der Probe verbundenen Informationen (d.h. Angaben aus dem Fragebogen, Genotypen) sind nur über diese Kodierung abrufbar. Zur Qualitätskontrolle unserer Daten bitten wir Sie um die Genehmigung, vorhandene Patientenunterlagen einsehen zu dürfen. Für diese spezielle Situation entbinden Sie den behandelnden Arzt von der Schweigepflicht gegenüber verantwortlichen ärztlichen Mitarbeitern des Forschungsvorhabens.

Auf die Daten haben nur autorisierte Mitarbeiter des Forschungsprojektes Zugriff. Da das Projekt unter ärztlicher Leitung steht, unterliegen alle Mitarbeiter der ärztlichen Schweigepflicht. Eine Weitergabe Ihrer Daten an unberechtigte Dritte (insbesondere Arbeitgeber, Versicherungen) ist ausgeschlossen. Die Weitergabe von Proben und Informationen an wissenschaftliche Kooperationspartner erfolgt ohne Angaben zu Ihrer Person. Bei Beendigung der Forschungsaktivitäten (frühestens nach 20 Jahren) werden die Proben und die dazu gehörenden Daten vernichtet. Das Konzept zur Sammlung und Speicherung aller Daten wurde vom Unabhängigen Landeszentrum für Datenschutz Schleswig-Holstein (AZ: LD4-16.1/03.001) und der Medizinischen Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (AZ: A 156/03) geprüft und positiv bewertet.

Die Herausgabe einzelner persönlicher Untersuchungsergebnisse ist aus forschungsmethodischen Gründen nicht möglich. Durch diese Untersuchungen wird eine Vielzahl von genetischen Merkmalen getestet werden. Es ist der Zweck der Untersuchung, eine Risikoabschätzung für bestimmte genetische Erkrankungen in der „Durchschnittsbevölkerung“ zu erstellen. Dieses schließt eine persönliche Risikobewertung nicht ein. Es ist daher nicht zu erwarten, dass sich durch die Untersuchungen persönlichkeitsrelevante Erkenntnisse ergeben. Auf Ihren Wunsch informieren wir Sie gerne über den allgemeinen Fortgang des Forschungsprojektes. In diesem Fall würden wir Ihren Namen, Ihren Vornamen und Ihre Adresse gemäß den datenschutzrechtlichen Bestimmungen des Landes Schleswig-Holstein in einer gesonderten Adressdatei speichern, um Ihnen einen Projektbericht zusenden zu können.

Patentrechte

Es kann sein, dass im Rahmen zukünftiger Forschungsergebnisse Patente entstehen, die auf Erkenntnissen basieren, die aus Ihren Proben gewonnen wurden. Solche Patente sind die Voraussetzung für die Entwicklung neuer Medikamente. In diesem Fall besteht kein individueller Patentanspruch, basierend auf Ihrem individuellen biologischen oder genetischen Material.

Widerruf

Die Teilnahme an diesen wissenschaftlichen Untersuchungen ist absolut freiwillig. Solange Ihre persönlichen Daten nicht gelöscht sind, kann Ihre Zustimmung jederzeit widerrufen werden. Daraus entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Gegebenenfalls bereits entnommene Proben werden dann unverzüglich vernichtet, und Ihre Daten werden umgehend gelöscht. Einen etwaigen Widerruf Ihrer Zustimmung richten Sie bitte schriftlich an die Biobank **popgen**, 1. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, D-24105 Kiel.

Weitere Fragen

Wünschen Sie ein weitergehendes, ausführliches Arztgespräch, so vereinbaren Sie bitte einen Termin unter 0431/597-3710.

Verantwortliche ärztliche Leitung

PD Dr. med. Susanna Nikolaus

Studienarzt

Prof. Dr. med. Jochen Hampe

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. med. Wolfgang Lieb, M.Sc.

7.4 Fragebogen der Kontrollgruppe

**Fragebogen zur
Schleswig- Holsteinischen Studie
„Gesundheit für Generationen“**

**Genetische Ursachen des
Divertikelleidens (Aussackungen des
Dickdarmes und Entzündung)**

Kontrollfragebogen



Herzlich willkommen! Wir freuen uns darüber, dass Sie an unserer Studie teilnehmen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, soweit Ihnen das möglich ist.

Ihre Antworten werden getrennt von Ihren persönlichen Daten (Name, Anschrift) gespeichert und können nur über einen Strichcode mit Ihren Probanddaten verbunden und ausgewertet werden. Die Auswertung geschieht ausschließlich in anonymisierter Form.

1) Heutiges Datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Tag	Monat	Jahr			

Zu Beginn haben wir einige allgemeine Fragen zu Ihrer Person und Ihrer Herkunft bzw. der Herkunft Ihrer Eltern.

2) Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich					
	<input type="checkbox"/> weiblich					
3) Geburtsdatum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Tag	Monat	Jahr			
4) Körpergröße (cm):	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Gewicht (kg):	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
5) Sind Sie in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Sind Sie in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Sind Sie in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land sind Sie geboren?	Land: _____					
6) Ist Ihr Vater in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihr Vater in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihr Vater in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Vater geboren?	Land: _____					
7) Ist Ihre Mutter in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihre Mutter in Schleswig-Holstein nördlich des Nord-Ostsee-Kanals geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Ist Ihre Mutter in Kiel geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein				
Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Mutter geboren?	Land: _____					

«code»

<p>8) Ist Ihr Großvater väterlicherseits in Deutschland geboren?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Großvater väterlicherseits geboren?</p> <p>Land: _____</p>
<p>9) Ist Ihre Großmutter väterlicherseits in Deutschland geboren?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Großmutter väterlicherseits geboren? Land: _____</p>
<p>10) Ist Ihr Großvater mütterlicherseits in Deutschland geboren?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Großvater mütterlicherseits geboren?</p> <p>Land: _____</p>
<p>11) Ist Ihre Großmutter mütterlicherseits in Deutschland geboren?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Großmutter mütterlicherseits geboren? Land: _____</p>
<p>12) Haben Sie leibliche Kinder?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Wenn ja, wie viele leibliche Kinder haben sie?</p> <p>Anzahl: <input type="text"/> <input type="text"/></p>

Die folgenden Fragen beziehen sich auf eventuelle Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Ihre körperliche Fitness und bei weiblichen Studienteilnehmern auf eventuelle Schwangerschaften.

<p>13) Wie schätzen Sie Ihre gegenwärtige körperliche Verfassung ein?</p> <p><input type="checkbox"/> sehr gut</p> <p><input type="checkbox"/> gut</p> <p><input type="checkbox"/> weniger gut</p> <p><input type="checkbox"/> schlecht</p>
<p>14) Falls Sie gesundheitliche Beschwerden haben, welche sind das?</p>

15) Haben oder hatten Sie jemals in Ihrem Leben eine schwere Erkrankung? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, welche? _____
16) Haben oder hatten Sie jemals Darmkrebs? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> wurde nicht untersucht Wenn ja, wann wurde die Diagnose festgestellt? Jahr: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> oder damaliges Alter: <input type="text"/> <input type="text"/>
17) Wurden Sie an der Gallenblase operiert? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
18) Haben oder hatten Sie jemals Magengeschwüre? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> wurde nicht untersucht
19) Nahmen Sie früher oder nehmen Sie zurzeit Magensäure-reduzierende Medikamente ein? <input type="checkbox"/> ja, kurzzeitig <input type="checkbox"/> ja, als Dauermedikation <input type="checkbox"/> nie
20) Wurde bei Ihnen ein Magengeschwür-Bakterium z.B. <i>Helicobacter pylori</i> nachgewiesen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
21) Leiden Sie unter Diabetes Mellitus (Zuckerkrankheit)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht Wenn ja, unter welchem Diabetes Typ leiden Sie? <input type="checkbox"/> Diabetes Typ I <input type="checkbox"/> Diabetes Typ II ("Altersdiabetes")
22) Leiden Sie unter Erkrankungen des Darms? <input type="checkbox"/> Morbus Crohn <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Colitis Ulcerosa <input type="checkbox"/> ich weiß nicht <input type="checkbox"/> Sonstige: _____
23) Haben Sie eine angeborene Bindegewebschwäche? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
24) Nehmen Sie Kortison ein? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
25) <i>Für Frauen: Männer bitte weiter ab Nr. 27</i> Verwenden Sie hormonelle Verhütungsmittel (z.B. die Pille)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
26) Waren Sie jemals oder sind Sie zurzeit schwanger? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht

«code»

27) Sind Sie regelmäßig sportlich aktiv?

ja nein

Wenn ja, welchen Sport betreiben Sie?

Wandern / Walking

Joggen

Schwimmen

Gymnastik / Aerobic

Krafttraining

Ballsportarten

Reiten

Sonstiges: _____

Wenn ja, wie häufig sind Sie sportlich aktiv?

jeden Tag

mehr als 2 mal pro Woche

1-2 mal pro Woche

seltener als 1 mal pro Woche

Obwohl Sie zu der Divertikel-freien Gruppe zählen, möchten wir Ihnen dennoch einige Fragen zur Divertikelerkrankung (**Aussackungen des Dickdarmes**) stellen. Wenn Sie Frage 28 mit "nein" beantworten, dann blättern Sie bitte weiter zu Frage 35.

28) Wurden bei Ihnen jemals Divertikel festgestellt?

ja nein (Wenn „nein“, weiter ab Frage 35) ich weiß nicht

Wenn ja, wann wurden die Divertikel festgestellt?

Jahr: oder damaliges Alter:

29) Wie wurden die Divertikel festgestellt?

Darmspiegelung

Ultraschall

Computertomographie

ich weiß nicht

Bei welchem Arzt wurden die Divertikel festgestellt (Name, Adresse):

<p>30) Wo waren die Divertikel?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> nur im Krummdarm (Colon Sigmoidum / Sigma) <input type="checkbox"/> mehr als im Krummdarm, aber nicht der gesamte Dickdarm <input type="checkbox"/> gesamter Dickdarm <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
<p>31) Wie stark ausgeprägt war der Divertikelbefall?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> gering <input type="checkbox"/> deutlich <input type="checkbox"/> massiv <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
<p>32) Wurde bei Ihnen auch eine Entzündung der Divertikel festgestellt?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein (weiter bei Frage 34) <input type="checkbox"/> ich weiß nicht</p> <p>Wenn ja, wie viele Entzündungsschübe waren das?</p> <p>Anzahl: <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Wann hatten Sie Ihren ersten Entzündungsschub?</p> <p>Jahr: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> oder damaliges Alter: <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>33) Wie stark war die Entzündung im schwersten Fall?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Leicht <input type="checkbox"/> Mittel – ich musste im Krankenhaus behandelt werden <input type="checkbox"/> Schwer – ich musste im Krankenhaus behandelt werden und war schwer krank <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
<p>34) Wie haben sich die Divertikel bemerkbar gemacht? Mehrfachnennungen sind möglich.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Bauchschmerzen <input type="checkbox"/> Blutverlust <input type="checkbox"/> Verstopfung <input type="checkbox"/> Durchfall <input type="checkbox"/> Zufallsbefund <input type="checkbox"/> ich weiß nicht <input type="checkbox"/> sonstiges: _____
<p>35) Haben Sie häufig Diäten gemacht, um abzunehmen?</p> <p><input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, unregelmäßig <input type="checkbox"/> ja, regelmäßig</p> <p>Wenn ja, wieviele Diäten waren das?</p> <p>Anzahl: <input type="text"/> <input type="text"/></p>

Viele Patienten berichten über ein gehäuftes Auftreten von Divertikeln in der Familie. Dieser Frage möchten wir besonders genau nachgehen und bitten Sie um Angaben zu Ihren genetisch verwandten Familienmitgliedern:

36) Bitte kreuzen Sie in der folgenden Tabelle an (☒), wie viele leibliche Geschwister und / oder leibliche Kinder Sie haben und wer davon verstorben ist. Geben Sie das jetzige Alter bzw. das Alter zum Todeszeitpunkt bei allen Familienmitgliedern an. Bitte tragen Sie ein, wer aus Ihrer Familie Divertikel hat / hatte und am Darm operiert wurde. **Auch wenn keiner Ihrer Familienangehörigen Divertikel hatte, füllen Sie bitte die ganze Tabelle aus.**

Familienangehörige/r			jetziges Alter bzw. Alter bei Todeszeit- punkt	Divertikel festgestellt			Wegen Divertikeln operiert?		
	Haben / hatten Sie....	verstor- ben		ja	nein	ich weiß nicht	ja	nein	ich weiß nicht
(Lebens-) Ehepartner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mutter	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vater	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruder 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruder 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruder 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwester 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwester 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwester 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tochter 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tochter 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sohn 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sohn 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Haben Sie weitere leibliche Kinder oder Geschwister, und wer davon hat / hatte Divertikel?

Name/Adresse vom Hausarzt für Rückfragen:

Herzlichen Dank für Ihre Mitwirkung! Bitte beachten Sie auch die nächste Seite.

7

«code»

Abschließend haben wir noch eine Frage an Sie:

In Zukunft werden Folgestudien zu dieser Untersuchung durchgeführt. Wir würden uns freuen, wenn auch Sie wieder daran teilnehmen. In diesem Fall werden wir Ihren Namen und Ihre Adresse getrennt von Ihren Studiendaten für eine erneute Kontaktaufnahme zu Beginn der Folgestudie speichern.

Sind Sie bereit, an einer Folgestudie teilzunehmen?

- ja
- nein

*Haben Sie Fragen, wenden Sie sich bitte an das **popgen**-Team (Tel.: 0431/597-2237). Sie können uns auch eine E-Mail schicken: info@popgen.de*

Nochmals vielen Dank! Und alles Gute für Sie!

Ihr  Forschungsteam
popgen

7.5 Fragebogen CORSA

Prof. Dr. A. GSUR
Tel.: 01 40160/57541
Univ. Klinik f Innere Medizin
Abt.: Institut f Krebsforschung
Medizinische Universität Wien

Dr. K. MACH, Tel.: 0664/2068445
Dr. G. LEEB, Tel.: 057979/34950
Burgenland gegen Dickdarmkrebs

Laborcode: _____
(bitte nicht ausfüllen)

Name (Klebeetikette):

Geschlecht: männlich weiblich

Geburtsdatum: .. / .. / .. **Untersuchungsdatum:** .. / .. / ..

Größe: _____ cm **Gewicht:** _____ kg

Familienstand: ledig verheiratet geschieden verwitwet getrennt WG

Schulabschluss: VS HS Matura Hochschule / Universität

Berufsstand jetzt: berufstätig Pension arbeitslos Haushalt

Alkoholanamnese: Abstinenzler Ex-Konsument Konsument

Tabakanamnese: Haben Sie jemals ein Jahr hindurch mindestens eine Zigarette
pro Tag geraucht ?

ja – derzeit Raucher ja, früher – Exraucher nein – Niemalsraucher

In welchem Alter haben Sie begonnen regelmäßig zu rauchen? .. Jahre

Wenn Sie aufgehört haben zu rauchen, in welchem Alter? .. Jahre

Wieviele Zigaretten am Tag rauchen Sie oder haben Sie geraucht? ... (Stk/Tag)

Ernährung: von Ihrer Selbsteinschätzung sind Sie eher:

	sehr	eher	weniger	nicht
Fleisch-, Wurst-, Fettesser	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Gemüse-, Salat-, Obstesser	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
----------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Süß-, Mehlspeisen- Teigwarenesser	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-----------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Diabetesanamnese:

Besteht bei Ihnen ein bekannter Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)?

ja, seit ; nein

Wenn ja, wie wird Ihre Erkrankung behandelt?

Diät, Insulin, Tabletten (Name des Medikaments.....)

7.6 Einverständniserklärung CORSA

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

Molekulare Epidemiologie des Dickdarmkrebses

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir laden Sie ein an einer Studie über die möglichen Ursachen des Dickdarmkrebses teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen Gespräch.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile in Ihrer medizinischen Betreuung entstehen.

Wissenschaftliche Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer solchen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser Studie im Klaren sind.

Zu dieser Studie, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der Studie?

Es wird in dieser Studie eine Untersuchung zur Feststellung des Einflusses von Lebensumständen (z.B. Konsumgewohnheiten) und von Unterschieden in der Erbinformation (DNA) auf das Krebserkrankungsrisiko durchgeführt. Verschiedenheiten in der erblichen Information des Organismus können dazu führen, dass bestimmte Menschen unterschiedlich auf Fremdstoffe und auch auf körpereigene Stoffe reagieren und damit ein unterschiedliches Krebsrisiko haben. Im Rahmen dieser Studie ist vorgesehen, einen Teil ihrer Erbanlagen (DNA) mit dem anderer Personen zu vergleichen.

Um den Einfluss von Diabetes mellitus auf das Darmkrebsrisiko zu untersuchen wird zudem im Rahmen eines für Sie kostenlosen Diabetes-Früherkennungsprogramms ein Langzeit-Blutzuckerwert (HbA1c) bestimmt.

Bei der Erforschung minimal-invasiver Vorsorgetechniken spielt die Speichelprobe eine vielversprechende Rolle. Der Vergleich von Blut- und Speichelproben ermöglicht die Entwicklung neuer Früherkennungstests.

2. Wie läuft die Studie ab?

Diese Studie wird an mehreren Krankenhäusern durchgeführt, und es werden insgesamt ungefähr 15 000 Personen daran teilnehmen. Der einzige Aufwand für Sie besteht in der Beantwortung einer weniger Fragen und der Entnahme von 5 ml Blut im Rahmen der Routineblutabnahme. Ihre Blutprobe wird in das Institut für Krebsforschung (Medizinische Universität) gebracht, wo DNA isoliert wird. Die DNA und Plasmaproben werden unter der Verantwortung von Prof. Dr. A. Gsur am Institut für Krebsforschung aufbewahrt, um auch zu einem späteren Zeitpunkt, bisher noch nicht bekannte Marker für Dickdarmkrebsrisiko untersuchen zu können. Zudem wird ein Langzeit-Blutzuckerwert (HbA1c) bestimmt. Gegebenenfalls wird Ihr Arzt Sie über die Möglichkeit der Spende einer zusätzlichen Speichel- und Blutprobe informieren.

3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an Studie?

Durch diese Studie sollen Personen, die ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Dickdarmkrebses tragen frühzeitig identifiziert werden. Dadurch können die Heilungschancen wesentlich verbessert werden oder der Ausbruch eines Dickdarmkrebses sogar verhindert werden. Die Erkenntnisse dieser Studie werden für Sie selbst nicht unmittelbar von Nutzen sein, könnten aber in Zukunft anderen Menschen nützlich sein, da vielleicht das Auftreten eines Dickdarmkrebses verhindert werden kann. Es ist nicht geplant und auch für Sie nicht von Bedeutung, Sie über die Ergebnisse der Auswertung Ihrer Blutprobe- und Speichelprobe zu informieren. Einen persönlichen Nutzen stellt für Sie das Ergebnis der Blutzuckeruntersuchung dar, welches Ihnen von Ihrem behandelnden Arzt mitgeteilt wird.

4. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser Studie gesammelten Daten verwendet?

Alle Daten werden streng vertraulich und ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke verwendet. Die Blutproben werden kodiert, ihre Daten können nur am Institut für Krebsforschung von den jeweiligen Projektverantwortlichen mit Ihren Proben verknüpft werden. Eine Weitergabe Ihres Namens an andere Stellen erfolgt nicht. Alle Daten unterliegen der Geheimhaltung und sind vor dem Zugriff Unbefugter geschützt. Es ist aber notwendig die Daten statistisch auszuwerten und Sie werden darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

Ich stimme der Weitergabe meiner anonymisierten Proben sowie meiner anonymisierten genetischen und medizinischen Daten an internationale wissenschaftliche Kooperationspartner zu. Weiters erteile ich die Zustimmung zur Veröffentlichung meiner

anonymisierten genetischen und medizinischen Daten zu wissenschaftlichen Zwecken in Form von wissenschaftlichen Veröffentlichungen und wissenschaftlichen Datenbanken.

5. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie stehen Ihnen Ihr Arzt und Mitarbeiter des Institutes für Krebsforschung gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Kontaktperson KH Oberpullendorf: Dr. Gernot Leeb, Tel: 05 7979 – 34950

Kontaktperson Institut für Krebsforschung: Prof. Dr. Andrea Gsur, Tel: 01-40160-57541

6. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb.Datum: Code:

Ich erkläre mich bereit, an der Studie „Molekulare Epidemiologie des Dickdarmkrebses“ teilzunehmen.

Ich bin ausführlich und verständlich über diese Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 3 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zur Zeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich kann meine freiwillige Mitwirkung jederzeit beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Mitarbeiter des Institutes für Krebsforschung Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original wird am Institut für Krebsforschung aufbewahrt.

Wir danken Ihnen für die Teilnahme!

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Clemens Schafmayer danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die Betreuung während der Anfertigung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Witigo von Schönfels, der die Arbeit maßgeblich begleitete, und der mir mit ständiger Hilfsbereitschaft, Unterstützung und seinem wissenschaftlichen Rat jederzeit zur Seite stand.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. Stephan Buch für die geduldige und intensive Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse danken. Ebenso gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Jochen Hampe für seine Unterstützung meiner Arbeit.

Dem Team der Biodatenbank PopGen danke ich für die zahlreichen Hilfestellungen bei der Rekrutierungsarbeit, namentlich Frau Dipl.-Dok. Kathrin Jaeger, Herrn Lukas Tittmann und Frau Michaela Hilgert.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, ebenso wie den beteiligten Ärzten und den Chefärzten der teilnehmenden Kliniken.