

**Ocena przydatności skal endoskopowych
do określania aktywności choroby
u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi
chorobami jelit**

lek. med. Marcin A. Kucharski



Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka
i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

lek. med. Marcin A. Kucharski

**Ocena przydatności skal endoskopowych
do określania aktywności choroby
u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi
chorobami jelit**

Tytuł angielski:

**Evaluation of endoscopic indices usefulness for
determination of disease activity in patients with
Inflammatory Bowel Diseases**

Praca Doktorska

**Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i
Chorób Wewnętrznych**

**UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA
MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU**

POZNAŃ 2012

PROMOTOR PRACY DOKTORSKIEJ:

Prof. UM dr hab. n. med. Agnieszka Dobrowolska-Zachwieja

Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Komisja Bioetyczna wyraziła zgodę na prowadzenie badań w Klinice Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w dniu 5 marca 2009r. uchwałą nr. 200/09.

Projekt został sfinansowany ze środków własnych.

© Copyright by Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2012

© Copyright by Marcin A. Kucharski, Poznań 2012

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| ROZDZIAŁ 1: WSTĘP | 1 |
| 1.1. NIESWOISTE CHOROBY ZAPALNE JELIT | 2 |
| 1.1.1. DEFINICJA | 2 |
| 1.1.2. EPIDEMIOLOGIA | 2 |
| 1.1.3. PRZYCZYNY NChZJ | 3 |
| 1.1.3.1. CZYNNIKI GENETYCZNE | 4 |
| 1.1.3.2. CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE | 4 |
| 1.1.3.3. CZYNNIKI IMMUNOLOGICZNE | 5 |
| 1.1.4. PATOGENEZA | 5 |
| 1.2. WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO | 6 |
| 1.2.1. OBJAWY KLINICZNE | 8 |
| 1.2.2. PRZEBIEG CHOROBY | 8 |
| 1.2.3. POWIKŁANIA | 9 |
| 1.2.4. OBJAWY POZAJELITOWE | 10 |
| 1.3. CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA | 10 |
| 1.3.1. OBJAWY KLINICZNE | 11 |
| 1.3.2. PRZEBIEG CHOROBY | 13 |
| 1.3.3. POWIKŁANIA | 14 |
| 1.3.4. OBJAWY POZAJELITOWE | 14 |
| | |
| ROZDZIAŁ 2: CEL I ZAŁOŻENIA PRACY | 16 |
| 2.1. CEL PRACY | 18 |
| | |
| ROZDZIAŁ 3: METODY DIAGNOSTY W ROZPOZNAWANIU WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO I CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA | 19 |
| 3.1. METODY BIOCHEMICZNE | 20 |
| 3.2. METODY ENDOSKOPOWE | 21 |
| 3.2.1. WYGLĄD PRAWIDŁOWEJ ŚLUZÓWKI W BADANIU ENDOSKOPOWYM | 26 |
| 3.2.2. ZMIANY ENDOSKOPOWE WE WZJG | 26 |
| 3.2.3. ZMIANY ENDOSKOPOWE W ChLC | 27 |
| 3.3. METODY RADIOLOGICZNE | 28 |
| 3.4. OBJAWY KLINICZNE | 29 |
| 3.5. METODY HISTOLOGICZNE | 30 |
| 3.5.1. PRAWIDŁOWA ARCHITEKTONIKA ŚCIANY JELITA | 31 |
| 3.5.2. ZMIANY HISTOPATOLOGICZNE WE WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIU JELITA GRUBEGO | 32 |
| 3.5.3. ZMIANY HISTOPATOLOGICZNE W CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA | 36 |
| 3.5.4. ZMIANY HISTOPATOLOGICZNE W NIEOKREŚLONYM ZAPALENIU JELITA GRUBEGO | 38 |
| | |
| ROZDZIAŁ 4: METODY LECZENIA WZJG I ChLC | 39 |
| | |
| ROZDZIAŁ 5: MATERIAŁY I METODY | 43 |
| 5.1. SKALE UŻYWANE WE WZJG | 44 |
| 5.1.1. KLASYFIKACJA WZJG | 44 |

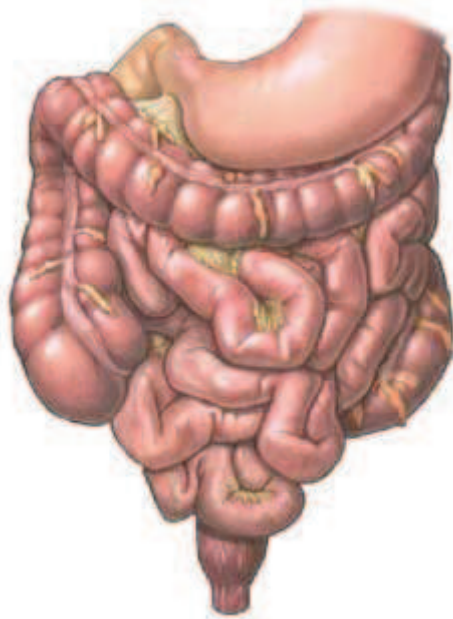
| | |
|---|------------|
| 5.1.2. SKALE AKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WE WZJG | 44 |
| 5.1.3. SKALE ENDOSKOPOWE WE WZJG | 61 |
| 5.1.4. SKALE HISTOLOGICZNE WE WZJG | 71 |
| 5.2. SKALE UŻYWANE W CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA | 73 |
| 5.2.1. KLASYFIKACJA ChLC | 73 |
| 5.2.2. SKALE AKTYWNOŚCI KLINICZNEJ W ChLC | 75 |
| 5.2.3. SKALE ZWIĄZANE Z OCENĄ WYSTĘPUJĄCYCH POWIKŁAŃ W ChLC | 80 |
| 5.2.4. SKALE ENDOSKOPOWE W ChLC | 85 |
| 5.2.5. SKALE HISTOLOGICZNE W ChLC | 92 |
| 5.3. GRUPY PACJENTÓW I GRUPA KONTROLNA | 94 |
| 5.4. MATERIAŁY I METODY ZASTOSOWANE W OCENIE ENDOSKOPOWEJ | 99 |
| 5.5. MATERIAŁY I METODY ZASTOSOWANE W OCENIE HISTOLOGICZNEJ | 99 |
| 5.6. MATERIAŁY I METODY ZASTOSOWANE W ANALIZIE STATYSTYCZNEJ | 101 |
| ROZDZIAŁ 6: WYNIKI I ANALIZA DANYCH | 103 |
| 6.1. WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH I BIOCHEMICZNYCH | 104 |
| 6.2. WYNIKI BADAŃ ENDOSKOPOWYCH (KOLONOSKOPOWYCH) | 107 |
| 6.3. WYNIKI BADAŃ HISTOLOGICZNYCH | 112 |
| 6.4. WYNIKI ANALIZY STATYSTYCZNEJ | 115 |
| 6.5. STRESZCZENIE WYNIKÓW | 129 |
| ROZDZIAŁ 7: Dyskusja | 132 |
| ROZDZIAŁ 8: Wnioski | 144 |
| ROZDZIAŁ 9: Literatura | 146 |
| ROZDZIAŁ 10: Streszczenie pracy doktorskiej | 155 |
| ROZDZIAŁ 11: Streszczenie pracy doktorskiej – w języku angielskim (PHILOSOPHY DOCTORATE (PH.D.) DISSERTATION SUMMARY)..... | 161 |
| ROZDZIAŁ 12: Spis tabel | 166 |
| ROZDZIAŁ 13: Spis rycin | 172 |
| ROZDZIAŁ 14: Załączniki | 176 |
| Podziękowania | 254 |

SPIS SKRÓTÓW UŻYWANYCH W PRACY DOKTORSKIEJ

| |
|--|
| AI – (ang. Activity Index) skala aktywności |
| AIAT – aminotransferaza alaninowa |
| AP – (ang. alkaline phosphatase) fosfataza zasadowa |
| 5ASA – (ang. 5-aminosalicylic acid) kwas 5-aminosalicylowy |
| ASCA – (ang. anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies) przeciwciała przeciwko drożdżom <i>Saccharomyces cerevisiae</i> |
| AspAT – aminotransferaza asparaginianowa |
| AZA – azathiopryna |
| BMI – (ang. body mass index) indeks masy ciała |
| CAI – (ang. Clinical Activity Index) indeks aktywności klinicznej |
| CD – (ang. Crohn’s disease) choroba Leśniowskiego-Crohna |
| CDAI – (ang. Crohn’s disease activity index) indeks aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna |
| CDEIS – (ang. Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity) indeks endoskopowy nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna |
| ChLC – choroba Leśniowskiego-Crohna |
| Chol c. – cholesterol całkowity |
| CRP – (ang. C reactive protein) białko C-reaktywne |
| DAI – (ang. Disease Activity Index) indeks aktywności choroby |
| ECCO – (ang. European Crohn’s and Colitis Organization) Europejska Organizacja choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego |
| EGD – esofagogastroduodenoskopia |
| EUS – ultrasonografia endoskopowa |
| Fe – żelazo |
| GGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza |
| Hgb – hemoglobina |
| Htk – hematokryt |
| IBD – (ang. inflammatory bowel diseases) nieswoiste choroby zapalne jelit |
| IBOISS – (ang. Improvement Based on Individual Symptom Scores) skala poprawy oparta na indywidualnej punktacji objawów |
| Ig – immunoglobulina |
| ILE – końcowy odcinek jelita krętego (ang. terminal ileum) |
| IOIBD – (ang. International Organization for Inflammatory Bowel Disease) Międzynarodowa Organizacja Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit |
| KT – komputerowa tomografia |
| LCO – (ang. left colon) lewa strona okrężnicy |
| MAP – <i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i> |
| MCSUC – (ang. Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis) Montrealska |

| |
|---|
| Klasyfikacja Nasilenia Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego |
| 6MP – (ang. 6 mercaptopurine) 6 merkaptopuryna |
| MR – (ang. magnetic resonans) rezonans magnetyczny |
| MTWSI – (ang. Modified Truelove and Witts Severity Index) zmodyfikowany indeks nasilenia Truelovea i Wittsa |
| NChZJ – nieswoiste choroby zapalne jelit |
| OB – sedymentacja (odczyn Biernackiego) |
| pANCA – (ang. perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody) okołojądrowe przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów |
| PCDAI – (ang. Perianal Crohn’s Disease Activity Index) indeks aktywności zmian okołoodbytniczych w chorobie Leśniowskiego-Crohna |
| PDAI – (ang. Pouchitis Disease Activity Index) indeks aktywności zapalenia zbiornika |
| PGA – (ang. Physicians Global Assessment) globalna ocena lekarza |
| PLT – (ang. platelets) płytki krwi |
| PSC – (ang. primary sclerosing colngitis) pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych |
| RBC – (ang. red blood cells) czerwone krwinki |
| RCO – (ang. right colon) prawa strona okrężnicy |
| REC – (ang. rectum) odbytnica |
| SCCAI – (ang. Simple Clinical Colitis Activity Index) prosty kliniczny indeks aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego |
| SES-CD – (Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease) prosta endoskopowa ocena dla choroby Leśniowskiego-Crohna |
| TIBC – (ang. total iron binding capacity) całkowita zdolność wiązania żelaza |
| TNF – (ang. tumor necrosis factor) czynnik martwicy nowotworów |
| TRA – (ang. transverse colon) poprzecznicca |
| UC – (ang. ulcerative colitis) wrzodziejące zapalenie jelita grubego |
| UCCS – (ang. Ulcerative Colitis Clinical Score) kliniczna ocena wrzodziejącego zapalenia jelita grubego |
| UCDAI – (ang. Ulcerative Colitis Disease Activity Index) skala aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego |
| UCEIS – (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) endoskopowa skala nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego |
| VAS – (ang. visual analogue scale) wizualna analogowa skala |
| VCE – wideo kapsułka endoskopowa |
| VHI – (ang. van Hees Index) skala van Heesa |
| WBC – (ang. white blood cells) białe krwinki |
| WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego |
| Z – źródło |

ROZDZIAŁ 1: WSTĘP



1. WSTĘP

1.1. NIESWOISTE CHOROBY ZAPALNE JELIT

1.1.1. DEFINICJA

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) są przewlekłymi schorzeniami charakteryzującymi się zmianami zapalnymi i owrzodzeniami ściany przewodu pokarmowego. Objawy różnią się swoim nasileniem u każdego pacjenta i zmieniają się w trakcie przebiegu choroby. Podczas zaostrzenia, u pacjenta mogą wystąpić częste, wodniste i czasem krwawe biegunki, bóle brzucha, utrata masy ciała i gorączka. Pomiędzy tymi zaostrzeniami objawy często ustępują. Wielu pacjentów może przejść dłuższe okresy remisji przed wystąpieniem następnego zaostrzenia choroby.

Przyczyna NChZJ nie jest znana, ale uważa się, że te choroby mają podłoże wieloczynnikowe: autoimmunologiczne, predyspozycje genetyczne lub czynniki środowiskowe. NChZJ dotyczą obu płci w równym stopniu i występuje najczęściej u rasy białej, zamieszkującej kraje uprzemysłowione. Do grupy chorób zapalnych jelit należą: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego i nieokreślone zapalenie okrężnicy. Termin nieokreślone zapalenie okrężnicy jest opisowym określeniem używanym przez patologów w przypadkach NChZJ, w których definitywna diagnoza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna nie może być ustalona na podstawie wykładników histologicznych.

1.1.2. EPIDEMIOLOGIA

Obie choroby (WZJG i ChLC) mogą ujawnić się u każdego, bez względu na wiek. W większości są po raz pierwszy rozpoznawane u pacjentów między 15 a 35 rokiem życia i ok. 5-7% w wieku pomiędzy 50 i 70.¹ Poza dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego, dzieci chorujące mogą prezentować opóźnienie w zakresie rozwoju fizycznego. Pacjenci z długim wywiadem chorobowym są narażeni na zwiększone ryzyko zachorowania na raka jelita grubego w ciągu życia.

NChZJ występują częściej w krajach rozwiniętych, w obszarach miejskich oraz w krajach Europy północnej. Zachorowalność wydaje się być taka sama u obu płci. Najnowsze badania wykazują iż najwyższa roczna zapadalność na WZJG wynosi 24,3 na 100000 osobolat w Europie, 6,3 na 100000 osobolat w Azji i na Bliskim Wschodzie a 19,2 na 100000 osobolat w Ameryce Północnej. Natomiast najwyższa roczna zapadalność na ChLC wynosi 12,7 na

100000 osobolat w Europie, 5,0 na 100000 osobolat w Azji i na Bliskim Wschodzie a 20,2 na 100000 osobolat w Ameryce Północnej. Najwyższy odsetek występowania NChZJ był odnotowany w Europie (WZJG, 505 na 100000 osób; ChLC, 322 na 100000 osób) i w Ameryce Północnej (WZJG, 249 na 100000 osób; ChLC, 319 na 100000 osób). Mimo że jest mało danych z krajów rozwijających się, zapadalność i występowanie NChZJ również tam wzrasta z biegiem czasu w różnych regionach świata, co świadczy o zaliczaniu tej grupy chorób do grupy schorzeń globalnych.²

Żydzi Aszkenazi częściej chorują na nieswoiste choroby zapalne jelit, i NChZJ są również częściej spotykane w populacji białej. W ostatnim czasie wzrasta też zapadalność wśród Afroamerykanów.

1.1.3. PRZYCZYNY NChZJ

Przyczyny NChZJ nie są znane. Dostępne dane sugerują, że WZJG i ChLC są zróżnicowanymi schorzeniami o wieloczynnikowej etiologii, w których dziedziczne i środowiskowe czynniki współdziałają w występowaniu choroby. Niektórzy naukowcy podejrzewają, że zakażenia niektórymi bakteriami, takimi jak szczepy *Mycobacterium*, mogą być przyczyną choroby Leśniowskiego-Crohna. Do tej pory jednak nie ma przekonujących dowodów, że choroba ta jest spowodowana zakażeniem. Choroba Leśniowskiego-Crohna nie jest chorobą zakaźną. Mimo że dieta wpływa na objawy u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, jest mało prawdopodobne, że jest ona w sposób odosobniony odpowiedzialna za występowanie tej choroby.

Aktywacja układu odpornościowego w jelitach wydaje się istotna w NChZJ. Układ odpornościowy składa się z komórek immunologicznych jak i produkowanych przez nie białek. W warunkach zdrowia komórki te i białka bronią organizm przed szkodliwymi bakteriami, wirusami, grzybami i innymi czynnikami. Aktywacja układu odpornościowego powoduje przewlekły stan zapalny w tkankach. Zapalenie z kolei, jest ważnym mechanizmem obronnym wykorzystywanym przez układ odpornościowy.

U zdrowych osób system immunologiczny jest aktywowany tylko wtedy, gdy organizm jest narażony na działanie szkodliwych czynników zewnętrznych. U pacjentów z NChZJ układ odpornościowy jest przewlekłe aktywowany przy braku znanego czynnika zewnętrznego. Ciągła stymulacja układu odpornościowego prowadzi do przewlekłego zapalenia jelita i wystąpienia owrzodzeń oraz nadżerek.

1.1.3.1. CZYNNIKI GENETYCZNE

Czynniki genetyczne odgrywają rolę w rozwoju NChZJ, ale wydaje się, że nie są jedynymi czynnikami decydującymi o zachorowalności; inne czynniki (np. środowiskowe, immunologiczne) wydają się również być istotne. Podatność na nieprawidłową aktywację układu immunologicznego jest genetycznie uwarunkowana. Zatem krewni pierwszego stopnia (rodzeństwo, dzieci i rodzice) osób z NChZJ są bardziej narażeni na rozwój tych chorób. W 2001 roku polimorfizmy genu NOD2/CARD15 zidentyfikowano jako mające wpływ na rozwój choroby Leśniowskiego-Crohna. Gen ten warunkuje, reakcję organizmu na niektóre produkty bakteryjne.

Inne, ważne dla zrozumienia patogenezy choroby Leśniowskiego-Crohna geny, w tym związany z autofagią 16 - jak gen ATG 16L1 i IRGM, są wciąż badane. Przyczyniają się one do wad makrofagów i zostały zidentyfikowane w projekcie Genome-Wide Association.³ W zgodzie z projektem pozostają również badania które wykazują, iż w jelitach osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna jest wyższe stężenie szczepu bakterii *E. coli*. Mogą one odgrywać ważną rolę w patogenezie choroby. Jednym z postulowanych mechanizmów jest genetycznie uwarunkowany defekt w eliminacji bakterii *E. coli* przez makrofagi błony śluzowej jelita.⁴ Jednakże dokładne role, jakie odgrywają te czynniki w rozwoju choroby do dziś pozostają niejasne.

Wydaje się, że ryzyko odziedziczenia ChLC jest silniejsze niż ryzyko odziedziczenia WZJG, zwłaszcza w rodzinach pochodzenia żydowskiego. Dzieci, które mają jednego rodzica z ChLC cechuje 7 do 9% ryzyka zachorowania w ciągu całego życia na tą chorobę i 10% ryzyka zachorowania na jakąś formę NChZJ.⁵ Dzieci dwojga rodziców posiadających NChZJ mają 35% ryzyka rozwoju którejś z form NChZJ. Około 20% osób z NChZJ ma członka rodziny z NChZJ. Ryzyko zachorowania na NChZJ dla osób które mają członka rodziny z NChZJ jest 10 razy wyższe niż w przypadku osób w populacji ogólnej. Ryzyko NChZJ dla osób, które mają rodzeństwo z NChZJ jest 30 razy wyższe niż w przypadku osób w populacji ogólnej.

1.1.3.2. CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Również wpływ niektórych czynników środowiskowych, takich jak usunięcie wyrostka (appendektomia) czy palenie papierosów, okazało się leżeć u podłoża rozwoju NChZJ. Wyniki 13 badań przeprowadzonych w latach 1987 - 1999 wskazują, że usunięcie wyrostka robaczkowego może zmniejszyć ryzyko rozwoju WZJG nawet o 69%. Z kolei, u byłych palaczy

występuje najwyższe ryzyko rozwoju WZJG, a u obecnie palących - najmniejsze. Tendencja ta wskazuje, że palenie papierosów wykazuje działanie "ochronne" na rozwój WZJG. Palenie papierosów ma odwrotny wpływ na ChLC; osoby, które palą lub paliły w przeszłości, są bardziej podatne na zachorowanie na ChLC niż osoby niepalące.

Czynniki środowiskowe, takie jak sposób odżywiania (dieta), stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych oraz infekcje są wciąż badane, ale ich rola jest nadal niejasna.² Inne czynniki środowiskowe, jak używanie rafinowanego cukru, zdarzenia okołoporodowe, infekcje wieku dziecięcego, czynniki mikrobiologiczne i higiena domowa okazały się być powiązane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna, ale niezbędna jest dalsza ocena w celu potwierdzenia zgodności i określenia siły tej zależności.⁶

1.1.3.3. CZYNNIKI IMMUNOLOGICZNE

NChZJ charakteryzuje nieprawidłowa odpowiedź układu odpornościowego, w której system immunologiczny reaguje na pokarm i inne substancje w świetle jelita - zazwyczaj układ odpornościowy identyfikuje ciała obce, takie jak czynniki zakaźne. Reakcja ta może również skupić się na komórkach okrężnicy. Jelito odpowiada na reakcję układu odpornościowego koncentrując białe krwinki w błonie śluzowej jelita. Ten napływ białych krwinek wywołuje stan zapalny i objawy WZJG. Zjawisko to występuje zarówno w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego jak i w chorobie Leśniowskiego-Crohna. W ChLC nieprawidłowa reakcja układu odpornościowego może zaangażować komórki całego przewodu pokarmowego, od jamy ustnej do odbytu.

1.1.4. PATOGENEZA

Choroby zapalne jelit prawdopodobnie wynikają z dysregulacji odpowiedzi immunologicznej na zawartość światła jelita. Komórki zapalne są obecne w prawidłowej śluzówce, gotowe aby chronić przed potencjalnie szkodliwymi czynnikami w świetle jelita. U pacjentów z ChLC lub WZJG prawidłowe działanie ściśle kontrolowanej aktywności śluzówkowego układu odpornościowego staje się nadreaktywne i prowadzi do intensywnego uszkodzenia tkanki. Ale immunologiczne rozregulowanie nie jest jedynym czynnikiem rozważanym jako możliwa przyczyna NChZJ. Obecne teorie dotyczące etiologii NChZJ mówią także o czynnikach środowiskowych, genetycznych oraz o narażeniu na różnego rodzaju mikroorganizmy.

1.2. WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) należy do nieswoistych chorób zapalnych jelit, charakteryzujących się przewlekłym i rozległym zapaleniem błony śluzowej okrężnicy. Zapalenie to prowadzi do powstawania powierzchniowych owrzodzeń.

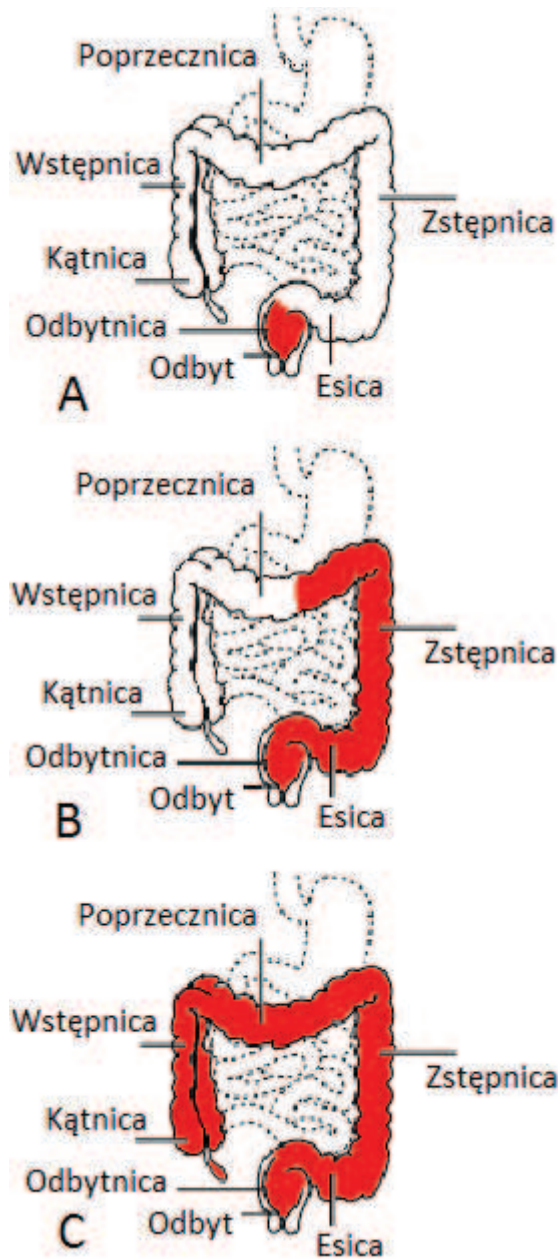
W przeciwieństwie do ChLC, która może mieć wpływ na każdą część układu pokarmowego (np. żołądek, jelita), WZJG ogranicza się do jelita grubego (okrężnicy). Odróżnienie tych dwóch schorzeń jest często bardzo trudne zarówno dla endoskopisty jak i histopatologa.

We WZJG zapalenie rozciąga się od odbytnicy w sposób obwodowy, zazwyczaj zajmując obie strony okrężnicy w nieprzerwanej postaci przez ciągłość. Proces zapalny zajmuje odbytnicę w ponad 95% przypadków WZJG. W zależności od zasięgu zapalenia, WZJG może być dalej klasyfikowane jako:

- zapalenie odbytnicy: najlżejsza postać choroby, charakteryzuje się zapaleniem błony śluzowej odbytnicy,
- lewostronne zapalenie jelita grubego: charakteryzuje się ograniczonym zapaleniem okrężnicy,
- rozległe zapalenie jelita grubego: charakteryzuje się rozległym zapaleniem okrężnicy, lub
- zapalenie całego jelita grubego (ang. pancolitis): charakteryzuje się zapaleniem obejmującym całą okrężnicę (Rycina 1).

WZJG może również zostać sklasyfikowane w zależności od objawów, jako:

- łagodne: gdy osoba oddaje <4 stolce na dobę (z krwią lub bez) i brak dowodów uogólnionego zapalenia,
- umiarkowane: gdy osoba oddaje >4 stolce na dobę z minimalną reakcją ogólnoustrojową,
- ciężkie: gdy osoba oddaje >6 stolców dziennie z krwią również z objawami ogólnoustrojowymi, do których zalicza się; gorączkę, tachykardię oraz niedokrwistość,
- piorunujące: gdy osoba oddaje >10 stolców dziennie, występuje ciągłe krwawienie wymagające przetaczania masy erytrocytarnej, tkliwość i wzdęcia brzucha, a także objawym wstrząsu ogólnoustrojowego;



Rycina 1. Klasyfikacja wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

[A] Zapalenie odbytnicy (ang. proctitis) – zapalenie zajmujące tylko odbytnicę, [B] Lewostronne zapalenie okrężnicy (ang. left-sided colitis), [C] Rozległe zapalenie okrężnicy (ang. extensive colitis, pancolitis) – zapalenie obejmujące całe jelito grube.

1.2.1. OBJAWY KLINICZNE

Klasyczne objawy WZJG to krwawe biegunki i obecność śluzu w wypróżnieniach. Bóle podbrzusza i parcie na stolec lub nietrzymanie stolca (niezdolność do kontrolowania wypróżnienia) są również częstymi objawami. Choroba jest zazwyczaj chorobą przewlekłą z okresami zaostrzeń i okresami remisji. Ogólnoukładowe objawy to złe samopoczucie, zmęczenie, gorączka i utrata masy ciała. Specyfika objawów zależy od nasilenia choroby. Zapalenie odbytnicy lub łagodna postać WZJG jest najczęstszą postacią tej choroby u dorosłych i jest tym stadium choroby, w którym około połowa dorosłych z WZJG pierwszy raz zgłasza się do lekarza. Ta łagodna postać choroby jest mniej powszechna u dzieci i stanowi zaledwie 25% pierwszych wizyt u lekarza.

Głównymi objawami są: krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, śluz w stolcu, nagła potrzeba wypróżnienia i zwiększona częstotliwość wypróżnień; objawy takie jak ból brzucha i gorączka są rzadkie. W rzadszych przypadkach zapalenia odbytnicy mogą także wystąpić zaparcia charakteryzujące się oddawaniem stolca 1-2 razy w tygodniu i oddawanie kilka razy dziennie samej krwi lub śluzu.

U około 30% osób dorosłych i dzieci z WZJG pierwszą diagnozą jest lewostronne WZJG (umiarkowane WZJG) lub zapalenie ograniczające się do odbytnicy. Rozległe zapalenie okrężnicy (pancolitis) dotyczy około 15% przypadków.

1.2.2. PRZEBIEG CHOROBY

WZJG jest chorobą przewlekłą. Przebiega z okresami nawrotów i remisji. We wczesnych stadiach choroby, bezobjawowe okresy są często długotrwałe. Jednakże z biegiem czasu (WZJG, po 10 latach) już tylko u 5% osób notuje się okresy remisji.

Przeważnie choroba rozpoczyna się od odbytnicy i rozprzestrzenia się wzdłuż okrężnicy przez ciągłość (w przeciwieństwie do choroby Crohna, gdzie zmiany są często wysepkowate - uszkodzenia z głębokimi owrzodzeniami z prawidłową błoną śluzową pomiędzy zmianami). Gdy proces zapalny obejmuje do jej zstępującej części, klasyfikuje się je jako lewostronne zapalenie. Przypadki zmian zapalnych we wstępującej części jelita grubego są uznawane jako rozległe zapalenie okrężnicy, a kiedy cała okrężnica jest zajęta, rozpoznajemy pancolitis.

1.2.3. POWIKŁANIA

Istnieje wiele potencjalnych powikłań wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Niektóre z tych powikłań mają charakter miejscowy, podczas gdy inne, takie jak zapalenie stawów i choroby skóry, mają charakter spoza przewodu pokarmowego (są one znane jako powikłania ogólnoukładowe). Możliwe powikłania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w przewodzie pokarmowym obejmują:

- perforację (rozdarcie/ubytek) w ścianie jelita, która prowadzi do zapalenia otrzewnej,
- silne krwawienie i niedokrwistość,
- toksyczne poszerzenie okrężnicy (ang. Toxic megacolon - TM), które jest poważnym powikłaniem NChZJ i występuje częściej we WZJG niż w ChLC. To powikłanie występuje rzadko - mniej niż 5% przypadków. TM występuje gdy okrężnica ulega znacznemu poszerzeniu, potem dochodzi do ograniczenia przepływu krwi, w wyniku czego następuje niedokrwienie i martwica tkanki. Powoduje to bóle brzucha, gorączkę i osłabienie, a nieleczone jest zagrożeniem życia i zwykle wymaga interwencji chirurgicznej. Leczenie nawrotów NChZJ może zapobiec TM,
- raka jelita grubego - osoby które długo chorują na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, mają zwiększone ryzyko zachorowania na raka jelita grubego. Poziom ryzyka zachorowania danej osoby na raka zależy od tego jak długo dany pacjent choruje na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i jaki jest zakres zmian chorobowych. Ryzyko zachorowania na raka u danej osoby zaczyna wzrastać 8-10 lat od ustalenia rozpoznania,
- przetokę (rzadko);

Niektóre powikłania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, które mogą pojawić się poza przewodem pokarmowym to:

- osteoporoza (utrata masy kostnej),
- problemy stawowe, takie jak ból, tkliwość lub zapalenie stawów (artralgia),
- choroby skóry,
- choroby wątroby,
- zapalenie przewodów żółciowych,

- kamica nerkowa;

Nie u każdego chorego z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego rozwijają się objawy spoza przewodu pokarmowego. Powikłania pozajelitowe są rzadziej spotykane u osób z ograniczoną chorobą jelita grubego lub odbytnicy. Na przykład, u osób z wrzodziejącym zapaleniem odbytnicy, powikłania pozajelitowe są rzadkie.

1.2.4. OBJAWY POZAJELITOWE

WZJG jest chorobą ograniczoną do jelita grubego, ale do 40% pacjentów z objawami WZJG cierpi też z powodu objawów ze strony innych narządów. Poniższe objawy pozajelitowe mogą towarzyszyć WZJG:

- zmiany okulistyczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie twardówki. Są to zmiany mogące prowadzić do utraty wzroku i należy pilnie konsultować pacjenta z okulistą,
- artropatia (ból stawów) dotycząca małych i dużych stawów,
- zmiany skórne, w tym łysienie (utrata włosów), rumień guzowaty oraz zgorzelinowe zapalenie skóry (ang. pyoderma gangrenosum; zwykle dotyczy kończyn dolnych),
- choroby wątroby, 1-3% pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy ma objawy łagodnego do ciężkiego uszkodzenia wątroby. U pacjentów może wystąpić zapalenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych jak i włóknienie wątroby,
- zakrzepica żylna,
- niedokrwistość.

1.3. CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Choroba Leśniowskiego-Crohna to przewlekła, postępująca choroba, która może dotyczyć każdej części przewodu pokarmowego od jamy ustnej do odbytu, lecz najczęściej spotykana jest w końcowej części jelita cienkiego (jelito kręte) i początkowej części okrężnicy (okolica krętniczno-kątnicza). W chorobie Leśniowskiego-Crohna wszystkie warstwy ściany jelita są objęte stanem zapalnym (ang. transmural disease). Błona śluzowa jelita może być zajęta odcinkowo, z występującą odcinkowo zdrową sluzówką (ang. skip lesions). Stan zapalny obejmujący w całości ścianę jelita może prowadzić do owrzodzeń, przetok lub tworzenia się ropni.

Nazwa choroby pochodzi od odkrywców jednostki chorobowej. W 1932 roku dr Burrill B. Crohn i dwóch współpracowników dr Leon Ginzburg i dr Gordon D. Oppenheimer, opublikowali przełomową pracę opisującą cechy choroby, która znana jest dziś jako choroba Leśniowskiego-Crohna. Jednakże pierwszym autorem opisu tego schorzenia był faktycznie warszawski chirurg Antoni Leśniowski, dwadzieścia osiem lat wcześniej (1904r.), ale nie wyodrębnił jej jako nowej jednostki klinicznej. Choroba Leśniowskiego-Crohna i związana choroba wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, są dwiema głównymi jednostkami chorób które przynależą do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłym schorzeniem z objawami remisji i nawrotów. Niektórzy pacjenci osiągają wieloletnich okresów remisji. Nie ma jednak sposobu, aby przewidzieć, kiedy może dojść do remisji i jak długo osiągnięta remisja może potrwać.

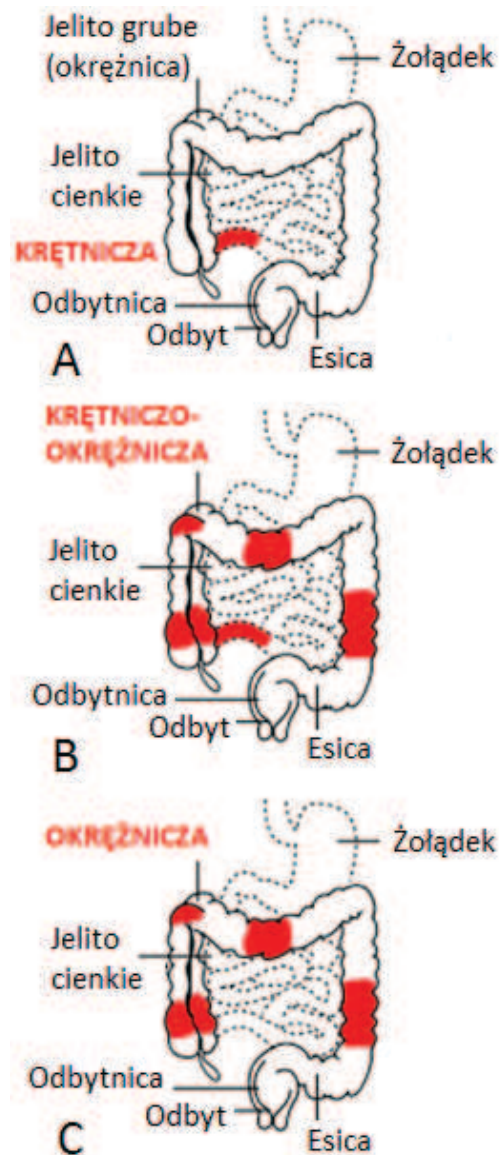
1.3.1. OBJAWY KLINICZNE

Najczęstsze objawy choroby Leśniowskiego-Crohna to ból brzucha, biegunka i utrata masy ciała. Mniej częste objawy to utrata apetytu, nudności i wymioty, gorączka, nocne poty, niedożywienie, zmęczenie, bóle odbytu, jak i rzadziej krwawienie z przewodu pokarmowego. Objawy choroby Leśniowskiego-Crohna zależą od lokalizacji, zakresu zmian i nasilenia stanu zapalnego. Poszczególne podtypy ChLC i ich objawy są następujące:

- ChLC jelita grubego (ang. Crohn's colitis) jest zapaleniem które ogranicza się tylko do okrężnicy. Ból brzucha i krwawa biegunka są częstymi objawami. Przetoki i ropnie okołoodbytnicze mogą również występować;
- ChLC jelita cienkiego (ang. Crohn's enteritis) dotyczy zapalenia ograniczonego do jelita cienkiego (części pierwszej - dwunastnicy, części drugiej zwanej jelitem czczym lub trzeciej części, zwanej jelitem krętym). Zmiany ograniczone tylko do jelita krętego to ileitis (ang. Crohn's ileitis). Ból brzucha i biegunka są najczęstszymi objawami. Niedrożność jelita cienkiego bywa częstym powikłaniem w tej lokalizacji;
- ChLC końcowej części jelita krętego (ang. Crohn's terminal ileitis), jest zapaleniem tylko końcowego odcinka jelita krętego, części jelita cienkiego najbliższej okrężnicy (kątnicy). Ból brzucha i biegunka są najczęstszymi objawami. Często obserwuje się niedrożność;

- ChLC okolicy entero-okrężniczej (ang. Crohn's entero-colitis) i krętniczoookrężniczej (ang. Crohn's ileo-colitis) są określeniami opisującymi lokalizację stanu zapalnego. Biegunka z krwią i ból brzucha są częstymi objawami. Niedrożność jelita cienkiego jest częstym powikłaniem .

Choroba Leśniowskiego-Crohna końcowej części jelita krętego i krętniczoookrężnicza postać choroby Crohna są najczęstszymi postaciami tej choroby (Rycina 2).



Rycina 2. Klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna

[A] Choroba Leśniowskiego-Crohna końcowego odcinka jelita krętego (ang. terminal ileitis), [B] Krętniczoookrężnicza postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. ileocolonic Crohn's disease), [C] Okrężnicza postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. colonic Crohn's disease).

1.3.2. PRZEBIEG CHOROBY

Choroba Leśniowskiego-Crohna przebiega z okresami bezobjawowymi (remisji) i okresami aktywności (zaostrzeń). W początkowej fazie w obrazie endoskopowym obserwuje się małe, rozproszone, płytkie, kraterowate owrzodzenia (nadżerki) na błonie śluzowej jelita. Nadżerki te nazywane są aftowymi owrzodzeniami. Nie leczone nadżerki stają się głębokimi owrzodzeniami, skutkując w powstawaniu blizn i usztywnień jelita. W miarę postępu choroby zwężenie może narastać i ostatecznie może doprowadzić do pełnej niedrożności (ang. ileus). Głębokie owrzodzenia z kolei mogą penetrować do innych pętli jelita oraz narządów sąsiadujących (pęcherz moczowy, jama macicy).

Kiedy, w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna dochodzi do zamknięcia światła jelita, trawiona żywność, płyny i gazy z żołądka i jelita cienkiego nie mogą przedostać się do okrężnicy. Pojawiają się objawy kliniczne niedrożności jelita cienkiego, w tym silne bóle brzucha, nudności, wymioty i wzdęcia brzucha. Niedrożność częściej ujawnia się w jelicie cienkim ze względu na dużo mniejsze światło jelita niż okrężnicy.

Głębokie owrzodzenia mogą prowadzić do przedziurawienia ściany jelita cienkiego oraz okrężnicy, i stworzyć przetokę między jelitem i sąsiednimi narządami. Jeżeli perforacja dotyczy pustej przestrzeni wewnątrz lub zewnątrz otrzewnej, powstaje ropień. U osoby z ropniami w jamie brzusznej mogą pojawić się tkliwe bolesne guzy, wysoka gorączka i bóle brzucha. Te same objawy mogą również być obecne gdy:

- owrzodzenie perforuje do sąsiedniego narządu i powstaje przetoka,
- powstaje przetoka między jelitem a pęcherzem (przetoka jelitowo-pęcherzowa). Może ona powodować nawracające infekcje dróg moczowych i wydostawanie się gazów i stolca podczas oddawania moczu,
- przetoka powstanie między jelitem a powierzchnią skóry (przetoka jelitowo-skórna). Ropa i śluz lub treść jelitowa może wydobywać się z ujścia przetoki na powierzchnię skóry,
- powstanie przetoka pomiędzy okrężnicą a pochwą (przetoka okrężniczo-pochwowa),
- powstanie przetoka łącząca odcinek jelita z ujściem na zewnątrz w okolicy odbytu (przetoka okołodbytowa) która prowadzi do wydobywania się wydzieliny śluzowo-ropnej z ujścia przetoki w okolicy odbytu.

1.3.3. POWIKŁANIA

Najczęstszym i najbardziej charakterystycznym powikłaniem dla ChLC jest tworzenie się przetok. Przetoki mogą powstawać między zlokalizowanymi blisko siebie pętlami jelita, innymi narządami (takimi jak pęcherz moczowy, pochwa, czy moczowód) lub na skórze - zazwyczaj w sąsiedztwie chirurgicznej blizny, jeśli pacjent przechodził wcześniejszy zabieg, lub często w okolicy odbytu (przetoki okołodbytowe). Inne powikłania to:

- zwężenie lub niedrożność jelita,
- perforacja jelita,
- ropnie, powszechnie w rejonie odbytu, jak i śródbrzuszu,
- krwawienie z jelita;

Duże wzdęcie lub poszerzenie jelita grubego (ang. megacolon) i przedziurawienie (perforacja) jelita są powikłaniami potencjalnie zagrażającymi życiu. Obydwie ogólnie wymagają operacji, ale na szczęście, te dwie komplikacje są rzadkie. Najnowsze dane wskazują, że istnieje zwiększone ryzyko raka jelita cienkiego i jelita grubego u pacjentów z wieloletnią chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Około 80% pacjentów z ChLC wymaga zabiegu operacyjnego w trybie planowym lub pilnym.

1.3.4. OBJAWY POZAJELITOWE

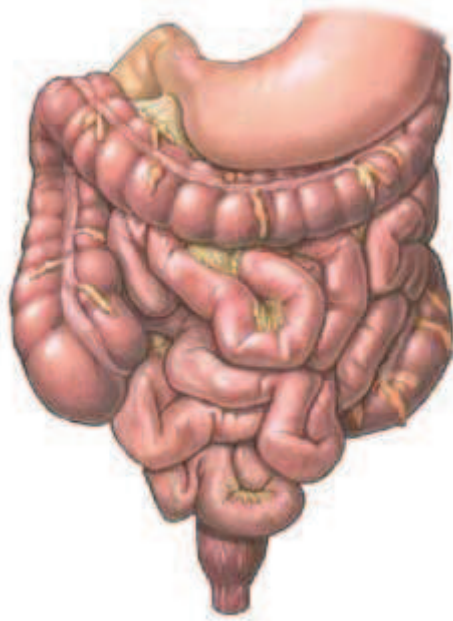
Powikłania pozajelitowe dotyczą skóry, stawów, kręgosłupa, oczu, wątroby i dróg żółciowych. Najbardziej charakterystyczne to:

- rumień guzowaty lub zgorzelinowe zapalenie skóry,
- zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki,
- obwodowe zapalenie stawów może powodować ból, obrzęk i sztywność stawów kończyn,
- osiowe zapalenie stawów (ang. sacroilitis, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych) i stawów kręgosłupa (ang. ankylosing spondylitis, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa) może powodować ból i sztywność kręgosłupa,
- poza tym mogą wystąpić: zapalenie wątroby (ang. hepatitis) lub dróg żółciowych, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. primary sclerosing cholangitis – PSC). Stwardniające zapalenie dróg żółciowych powoduje odcinkowe zwężenia dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych i

może prowadzić do żółtaczki, nawracających infekcji bakteryjnych oraz marskości wątroby z jej niewydolnością. Stwardniające zapalenie dróg żółciowych z niewydolnością wątroby jest jednym ze wskazań do wykonania przeszczepu wątroby. Schorzenie często również leży u podłoża rozwoju raka dróg żółciowych;

- pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna mogą również cierpieć z powodu zwiększonej skłonności do nadkrzepliwości.

ROZDZIAŁ 2: CEL I ZAŁOŻENIA PRACY



2. CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

Ocena aktywności endoskopowej choroby jest bardzo ważna u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jak i tych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, zarówno w praktyce jak i przy prowadzeniu badań klinicznych nad nowymi metodami leczenia tych schorzeń. U pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ), endoskopia może być i jest używana do określenia zasięgu zmian i ich nasilenia w przebiegu choroby, oceny efektu leczenia, jak i również do nadzoru co do przemiany nowotworowej szczególnie u pacjentów którzy chorują już dłuższy czas. Połączenie remisji klinicznej z gojeniem śluzówki stanowi obecnie główny cel strategii leczenia zarówno u pacjentów z WZJG jak i pacjentów z ChLC, szczególnie z zastosowaniem metod leczenia biologicznego jak i leków immunomodulujących. Opublikowane dotąd badania, podejmujące temat gojenia śluzówkowego, objawów klinicznych pacjentów, powinny iść w parze z jakością życia pacjenta.

W ciągu ostatnich lat obserwuje się znaczny wzrost zachorowalności na NChZJ, w tym w szczególności na ChLC, zwłaszcza u ludzi młodych i dzieci. W związku z istniejącymi nadal problemami związanymi z postawieniem szybkiego i prawidłowego rozpoznania, i co za tym idzie, wdrożenie odpowiedniego leczenia, należałoby przyspieszyć drogę diagnostyczną. Dlatego powinny być dostępne metody szybkiej oceny aktywności NChZJ. Ułatwiłoby to podejmowanie szybkich decyzji co do sposobu leczenia, prowadzenia pacjenta i dążenia do utrzymania chorego w remisji. Jeżeli jednak doszłoby do zaostrzenia choroby, sprawna ocena nasilenia zmian zapalnych dałaby możliwość szybkiego wyboru optymalnej metody leczenia lub modyfikacji zastosowanego leczenia.

2.1. CEL PRACY

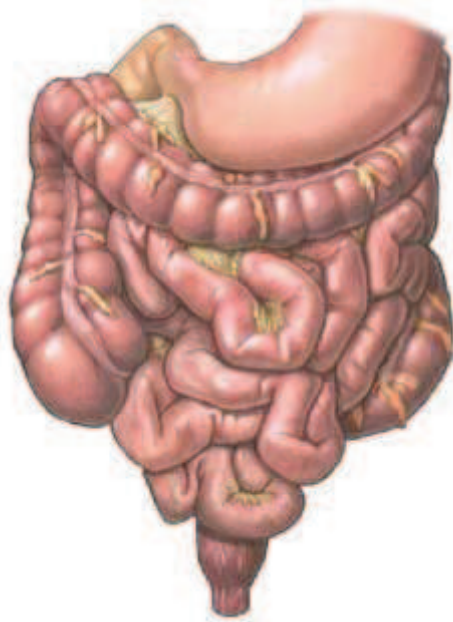
Celem pracy było uzyskanie odpowiedzi na następujące pytania:

- Które ze skal endoskopowych używanych w WZJG do oceny błony śluzowej, najlepiej korelują z obecnie używanymi skalami klinicznymi do określania aktywności WZJG?
- Które ze skal endoskopowych używanych w ChLC do oceny błony śluzowej, najlepiej korelują z obecnie używanymi skalami klinicznymi do określania aktywności ChLC?
- Która ze skal endoskopowych najlepiej koreluje z wynikami badań histologicznych ocenianych u pacjentów z WZJG w skali Geboesa (ang. Geboes Index)?
- Która ze skal endoskopowych najlepiej koreluje z wynikami badań histologicznych ocenianych u pacjentów z ChLC w Systemie Punktacji Histologicznej Aktywności w Chorobie Leśniowskiego-Crohna (ang. Scoring System for Histological Disease Activity in Crohn's disease)?
- Która z obecnie używanych skal endoskopowych jest optymalną skalą endoskopową do zastosowania w diagnostyce i ocenie wyników leczenia WZJG?
- Która z obecnie używanych skal endoskopowych jest optymalną skalą endoskopową do zastosowania w diagnostyce i ocenie wyników leczenia ChLC?

Komisja Bioetyczna wyraziła zgodę na prowadzenie badań w Klinice Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w dniu 5 marca 2009r. Uchwałą nr. 200/09.

Projekt został sfinansowany ze środków własnych.

**ROZDZIAŁ 3:
METODY DIAGNOSTY W
ROZPOZNAWANIU
WRZODZIEJĄCEGO
ZAPALENIA JELITA GRUBEGO
I CHOROBY
LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA**



3. METODY DIAGNOSTY W ROZPOZNAWANIU WZJG I ChLC

Nie ma pojedynczego badania, które może z całkowitą pewnością ustalić rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna. Aby ustalić rozpoznanie, trzeba ocenić równocześnie dane z wywiadu pacjenta jak i z badania przedmiotowego. Analizuje się również wyniki badań laboratoryjnych, radiologicznych, badań endoskopowych oraz badań histologicznych. Konieczne jest wykluczenie innych znanych przyczyn zapalenia jelit. Badania radiologiczne mogą obejmować badania kontrastowe górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Badania endoskopowe mogą obejmować giętką sigmoidoskopię, kolonoskopię, która pozwala bezpośrednio ocenić błonę śluzową jelita grubego, jak i esofagogastroduodenoskopię do oceny błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Podczas tych badań można uzyskać biopsje do badania histologicznego. Ta procedura obejmuje pobranie skrawka tkanki do badania histologicznego. Istotnym jest, aby wykluczyć czynniki infekcyjne jako przyczynę objawów chorobowych. Rutynowym badaniem jest badanie stolca na obecność patogenów. Ponieważ ChLC może imitować inne stany chorobowe, a jej objawy mogą być zróżnicowane, postawienie prawidłowego rozpoznania może być czasochłonne, zwłaszcza że ChLC może dotyczyć każdej części przewodu pokarmowego. Badania endoskopowe są konieczne do ustalenia rozpoznania.

3.1. METODY BIOCHEMICZNE

Chorobę Leśniowskiego-Crohna podejrzewa się u pacjentów z podwyższoną temperaturą, bólami brzucha, biegunką oraz ze zmianami okołodbytnicznymi (ropniami, szczelinami odbytu lub przetokami). Badania laboratoryjne krwi mogą wykazywać podwyższoną liczbę leukocytów w surowicy, wartości OB czy CRP. Wszystkie te badania sugerują stan zapalny. Obserwuje się też zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek (niedokrwistość), obniżone stężenia białek we krwi, i niskie wartości elektrolitów i mikroelementów, odzwierciedlające utratę tych składników z powodu przewlekłej biegunki.

Badanie przeciwciał może być przydatne u pacjentów z nieokreślonym zapaleniem jelita grubego (ang. indeterminate colitis), u których rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest niepewne. Dwa najczęściej używane badania przeciwciał to testy ASCA (ang. anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) i pANCA (ang. perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody). Wykazano że pANCA znajduje się w surowicy u 60% pacjentów z WZJG i 20% pacjentów z ChLC, ale też u 5% pacjentów bez

NChZJ również wykazuje dodatni wynik pANCA. ASCA jest obecna u 60% pacjentów z ChLC, 10% pacjentów z WZJG i 5% pacjentów bez NChZJ. Mimo, że badania te nie są doskonałe i nie zawsze w pełni wiarygodne, wyniki mogą pomóc w postawieniu ostatecznego rozpoznania nieswoistych chorób zapalnych jelit.

3.2. METODY ENDOSKOPOWE

Kiedy pacjent zgłasza się z charakterystyczną grupą objawów, a badania laboratoryjne dają powód do niepokoju, następnym krokiem jest ocena przewodu pokarmowego pacjenta. Bezpośrednia ocena odbytnicy i jelita grubego może być wykonana za pomocą giętkiego kolonoskopu. Kolonoskopia jest badaniem dokładniejszym niż badanie rentgenowskie z użyciem papki barytowej w rozpoznawaniu małych owrzodzeń lub niewielkich obszarów ze zmianami zapalnymi okrężnicy czy końcowego odcinka jelita krętego. Kolonoskopia pozwala również na pobranie tkanki (biopsji), które są następnie wysyłane do oceny histologicznej celem potwierdzenia rozpoznania WZJG lub ChLC. Kolonoskopia pozwala też na ocenę stopnia nasilenia (aktywności) zapalenia i umożliwia wizualizację około 25 cm jelita cienkiego (intubację końcowej części jelita krętego) co jest bardzo ważne w różnicowaniu pomiędzy ChLC a WZJG, ponieważ jest to typowa lokalizacja zmian zapalnych w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

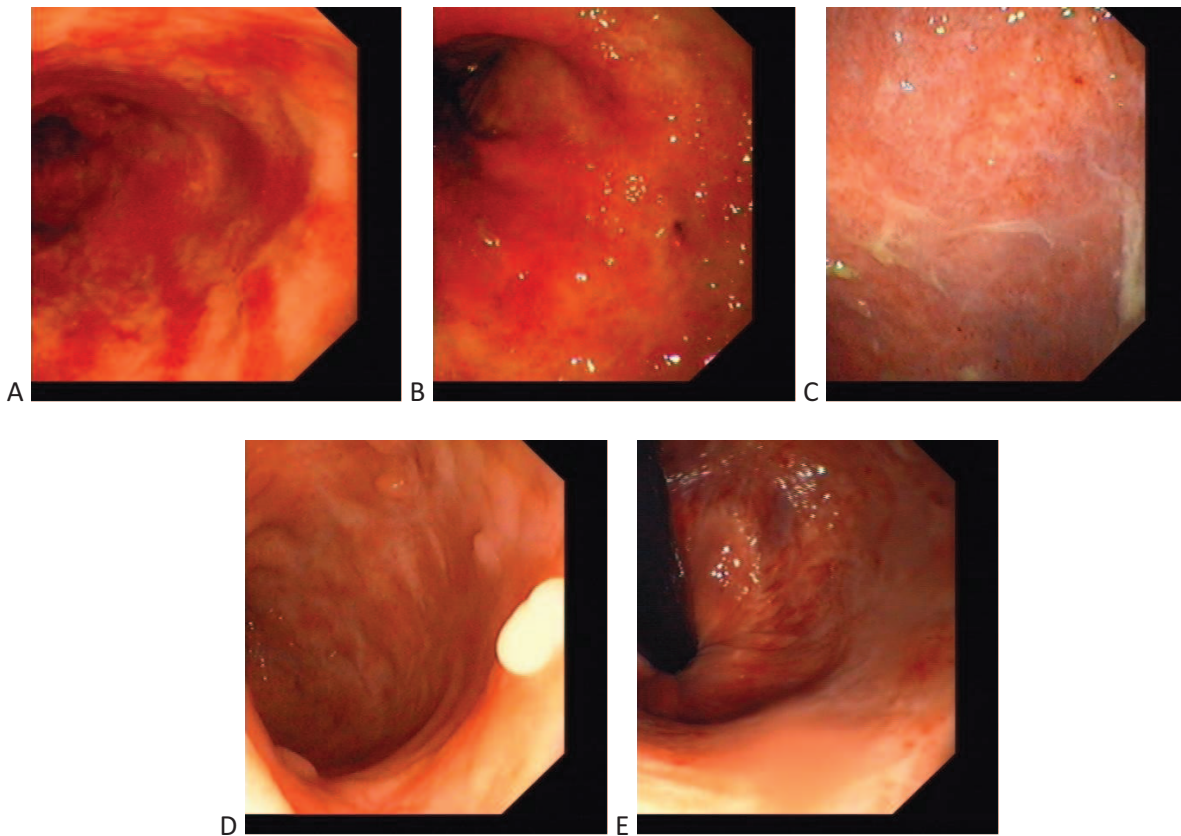
Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego, esofagogastroduodenoskopia, pozwala lekarzowi ocenić przełyk, żołądek i dwunastnicę. Mimo, że EGD ocenia tylko niewielką część jelita cienkiego, jest to szczególnie ważne badanie u pacjentów z podejrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna, ponieważ choroba może być zlokalizowana w każdej części przewodu pokarmowego.

Niedawno wideo kapsułka endoskopowa (VCE) została dodana do listy badań mających zastosowanie w diagnostyce ChLC. W badaniu wideo kapsułką endoskopową, kapsułka zawierająca miniaturową kamerę wideo jest połykana przez pacjenta i przechodzi przez rurę przewodu pokarmowego przy udziale ruchów perystaltycznych. Kiedy kapsułka przemieszcza się przez jelito cienkie przekazuje obraz wideo z błony śluzowej jelita cienkiego, do odbiornika noszonego przez pacjenta. Obrazy są następnie pobierane i analizowane na komputerze. Wartością kapsułki wideo-endoskopowej jest to, że może zidentyfikować wczesne i niewielkie zmiany choroby Leśniowskiego-Crohna. Kapsułka wideo-endoskopowa może być szczególnie użyteczna, gdy zmiany zlokalizowane są w miejscach nietłatwo

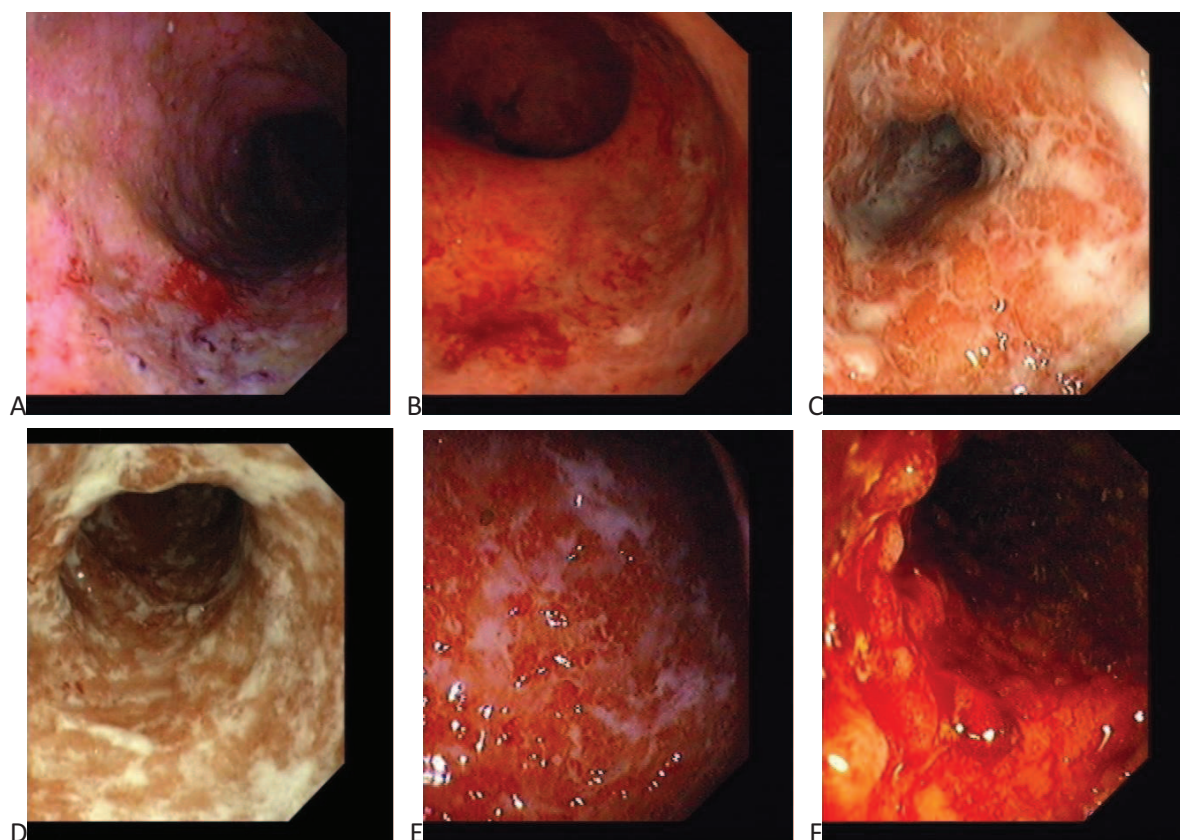
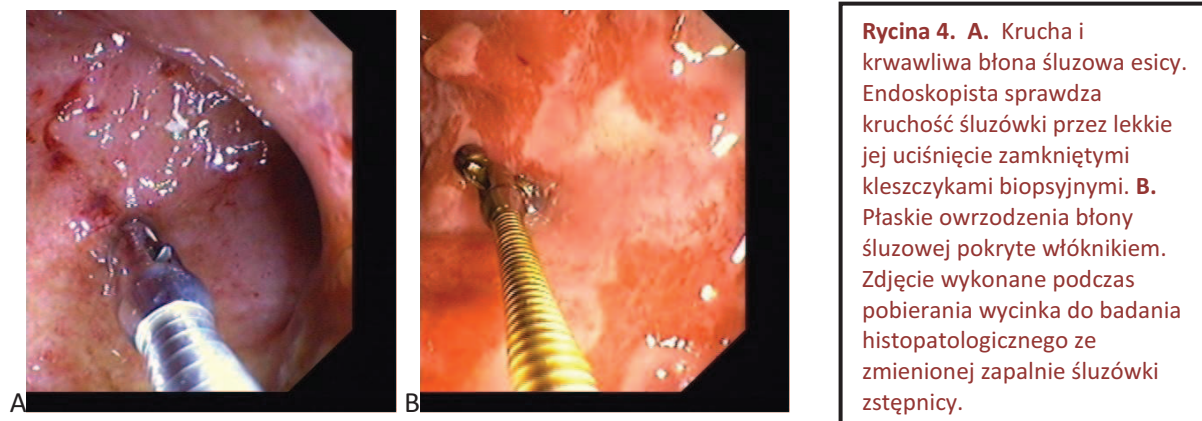
Zmiany endoskopowe obserwowane we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

- Śluzówka matowa
- Obrzęk i zaczerwienienie śluzówki
- Granulowanie błony śluzowej
- Przekrwienie śluzówki ze zwiększoną wrażliwością
- Zatarty rysunek naczyniowy
- Ciągłe, symetryczne i rozlane zmiany zapalne
- Powierzchowne owrzodzenia
- Owrzodzenia z ropnym wysiękiem
- Pseudopolipy częste
- Krucha śluzówka (krwawienie kontaktowe)
- Samoistne krwawienie
- Zwężenie zapalne okrężnicy
- Rozlane zmiany w odbytnicy częste

Ryciny 3, 4 i 5 przedstawiają niektóre z tych endoskopowych zmian.



Rycina 3. A. Rozległe zapalenie odbytnicy przyjmujące linijny wzór z wybroczynami i obrzękiem. B. Rozległe zmiany zapalne o średnim nasileniu. C. Zlewające się nadżerki i owrzodzenia tworzące sieć w przebiegu WZJG (esica). Widoczna drobna granulacja. D. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej esicy z obrzękiem, przekrwieniem i tworzącymi się pseudopolipami. E. Wrzodziejące zapalenie odbytnicy, ujęcie w inwersji kolonoskopowej, aktywne zmiany zapalne otoczone częściowo zregenerowaną błoną śluzową.



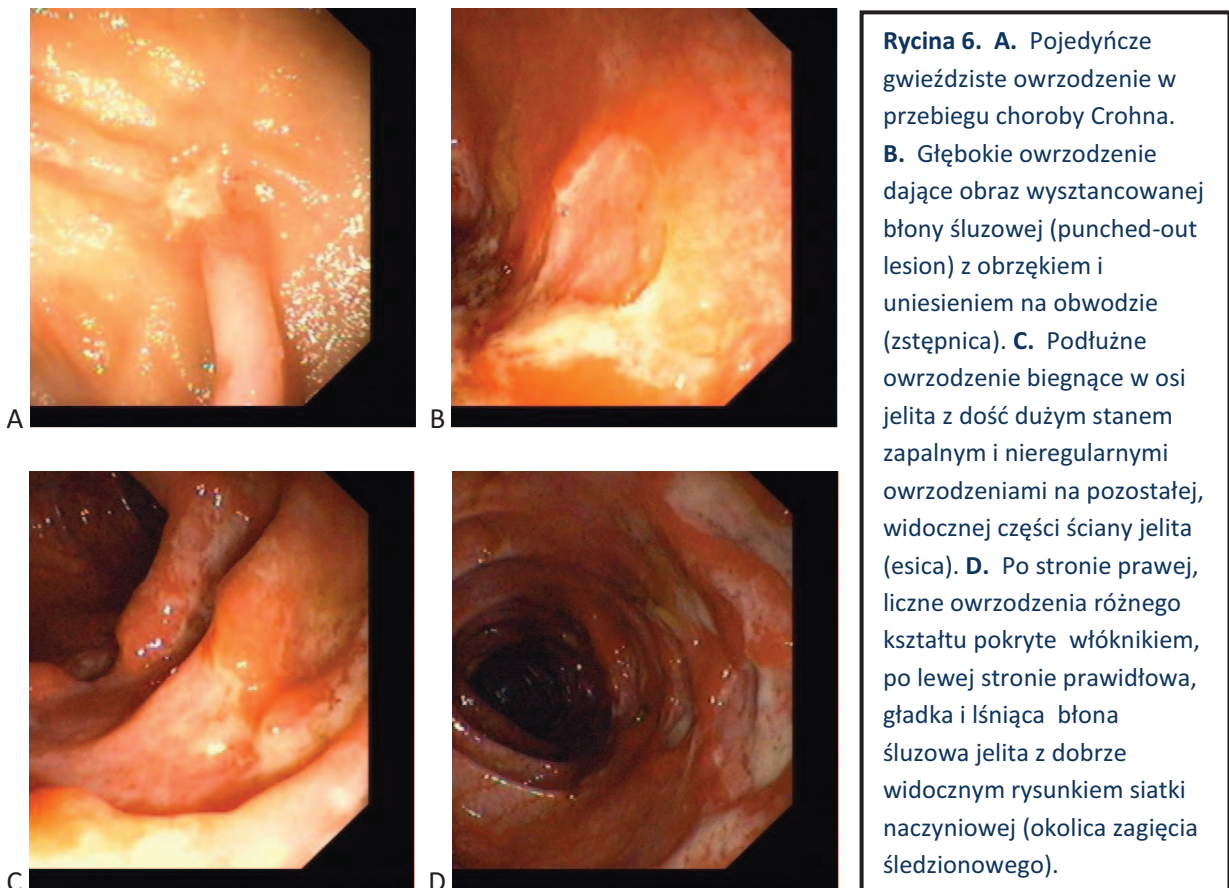
Rycina 5. A. Przewlekle zmieniona zapalnie błona śluzowa zstępnicy, z całkowicie zatartym rysunkiem naczyniowym, obrzękiem i krwotocznymi wybroczynami. Widoczna krucha śluzówka z obecnym krwawieniem kontaktowym oraz jawnym samoistnym krwawieniem punktowym. **B.** Przekrwienie z licznymi wybroczynami, małymi owrzodzeniami i drobnym samoistnym krwawieniem w przebiegu wrzodzącego zapalenia jelita grubego (esica). **C.** Błona śluzowa zstępnicy jest pokryta powierzchniowymi i głębokimi owrzodzeniami z obfitym ropnym wysiękiem. W tym miejscu, z powodu aktywnego zapalenia, ściana jelita jest usztywniona. **D.** Zmiany zapalne o charakterze przewlekłym z powierzchniowymi owrzodzeniami pokryte białym włóknikiem. Widoczna rozległa granulacja, utrata siatki naczyniowej, przekrwienie i obecna wrażliwość błony śluzowej na uraz (odbytnica). **E.** Wrzodzące zapalenie jelita grubego ograniczone do odbytnicy. Obraz nasilonych zmian w odbytnicy z bardzo dużym przekrwieniem i krwotocznymi wybroczynami. Widoczne rozproszone odbicie światła i świeży wysięk włóknika na powierzchni zmian. **F.** Zmiany zapalne o dużym nasileniu z masywnym samoistnym krwawieniem w przebiegu wrzodzącego zapalenia jelita grubego. Zmiany zapalne zajmowały cały obwód jelita jak i całą długość okrężnicy (pancolitis).

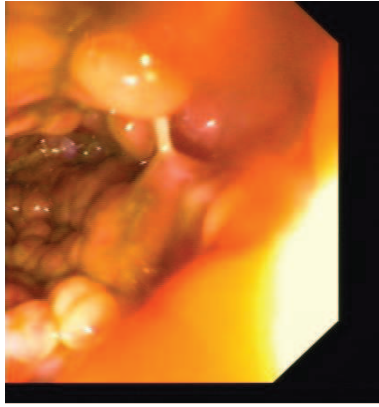
Zdjęcia: Klinika Gastroenterologii, Żywności Człowieka i Chorób Wewnętrznych - UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Zmiany endoskopowe obserwowane w chorobie Leśniowskiego-Crohna

- Ogniskowe i odcinkowe zapalenie
- Owrzodzenia aftyczne
- Nadżerki
- Głębokie, nieregularne owrzodzenia
- Wzdłużne owrzodzenia
- Obszary prawidłowej błony śluzowej poprzedzielane owrzodzeniami
- Obraz „kostki brukowej”
- Bez wyraźnego zwiększenia wrażliwości otaczającej błony śluzowej
- Zmiany zwężające światło jelita
- Owrzodzenia oraz zwężenie, zniekształcenie zastawki Bauhina
- Przetoki
- Pseudopolipy okazjonalne
- Odbytnica często oszczędzona

Ryciny 6, 7, 8, 9 i 10 przedstawiają niektóre z tych endoskopowych zmian.





A



B

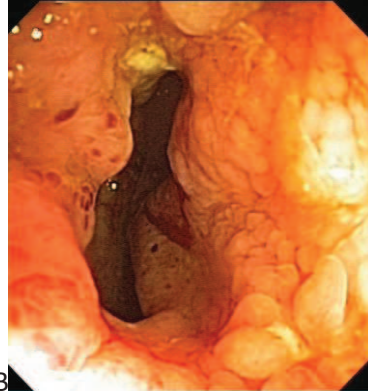


Rycina 7. Charakterystyczny wygląd „kostki brukowej” w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna (wstępnica).

Rycina 8. A. Zwężenie światła jelita cienkiego z powodu aktywnego procesu zapalnego z owrzodzeniami i samoistnym krwawieniem w przebiegu chL-C. B. Liczne pseudopolipy i owrzodzenia zwężające światło zstępnicy do ok. 3-4mm bez możliwości przejścia instrumentem.



A

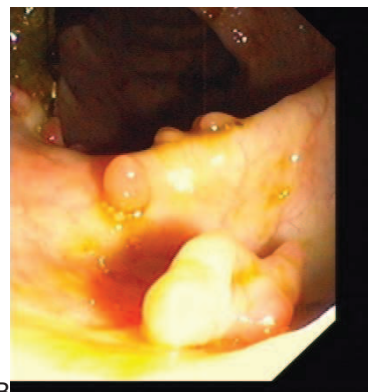


B

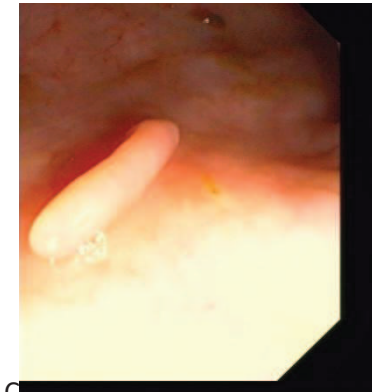
Rycina 9. A. Aktywne zmiany zapalne w przebiegu choroby Crohna z samoistnym krwawieniem i umiarkowanym zwężeniem światła jelita. B. Wyraźny i rozległy proces zapalny z mieszanym obrazem „kostki brukowej” i widocznym rozwojem pseudopolipów.



A



B



C

Rycina 10. A. Małe, liczne pseudopolipy i uniesienia śluzówki otoczone zmienioną zapalnie i częściowo zregenerowaną błoną śluzową. B. Różnego kształtu i wielkości pseudopolipy zstępnicy otoczone w większości prawidłową błoną śluzową. C. Długi, pojedynczy pseudopolip w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna (esica).

dostępnych metodom endoskopowym. Badania RTG z kontrastem nie są tak czułe w rozpoznawaniu wczesnej, postaci ChLC. W prospektywnej zaślepionej ocenie endoskopia wideo-kapsułkowa okazała się mieć większą zdolność do wykrywania małych zmian patologicznych jelita cienkiego które zostały nierozpoznane w badaniach radiologicznych włącznie z KT.⁷

Endoskopii wideo-kapsułkowej nie należy wykonywać u pacjentów z niedrożnością jelita cienkiego. Kapsułka może utknąć w miejscu zwężenia i pogorszyć stan pacjenta. Niechętnie wykonuje się endoskopię wideo-kapsułkową, z tego samego powodu u pacjentów którzy mają podejrzenie zwężenia w jelicie cienkim w wyniku uprzedniej operacji, radioterapii lub przewlekłego stanu zapalnego nie wywołanego ChLC.

3.2.1. WYGLĄD PRAWDŁOWEJ ŚLUZÓWKI W BADANIU ENDOSKOPOWYM

Endoskopowo, prawidłowa błona śluzowa okrężnicy wydaje się błyszczącą i jest koloru łososiowo-różowego. Podczas całego przebiegu okrężnicy widoczna jest rozgałęziająca się siatka naczyń. Gładkość powierzchni śluzówki jak i brak uniesień lub nieregularnych zmian polipowatych to cechy zdrowego jelita. W prawidłowej okrężnicy krwawienie kontaktowe jak i kruchość śluzówki nie są widoczne. Odbytnica ma wygląd bardziej unaczynionej. Naczynia odbytnicy zwiększają swój przekrój dystalnie, tym samym powodując większe wyekspozowanie unaczynienia.

3.2.2. ZMIANY ENDOSKOPOWE WE WZJG

Uchorych z WZJG makroskopowo w badaniu kolonoskopowym śluzówka okrężnicy jest przekrwiona z zatarciem prawidłowego rysunku naczyniowego. Błona śluzowa staje się granulowana i krucha. Granulowany wygląd jest efektem zmiany w odbiciu światła podczas kolonoskopii. Zamiast odbicia światła w większych obszarach, granulowana śluzówka odbija wiele małych punktów światła, dając wrażenie "mokrego papieru ściernego" (ang. „wet sandpaper”).^{8,9} Często rozległe owrzodzenia powodują powstawanie wysepek prawidłowej błony śluzowej, które wyglądają jak polipy, stąd nazwa pseudopolipy (ang. pseudopolyp). Ściana jelita jest cienka lub normalnej grubości, ale obrzęk, nagromadzenie tkanki tłuszczowej jak i przerost warstwy mięśniowej może sprawiać wrażenie pogrubiałej ściany jelita. Choroba zajmuje głównie śluzówkę i w mniejszym stopniu podśluzówkę. Warstwa mięśniowa i surowicza są bardzo rzadko zajęte, taki zasięg choroby może być widoczny u pacjentów z ciężką postacią choroby. Wczesna postać choroby objawia się przekrwieniem

(zaczerwienieniem śluzówki) i utratą prawidłowego rysunku naczyniowego, krwotocznym zapaleniem, wybroczynami krwotocznymi oraz krwawieniem. Błona śluzowa staje się krucha i łatwo krwawi przy minimalnym dotyku endoskopu. W ciężkiej postaci choroby samoistne krwawienie może być widoczne przed endoskopem. Choroba może prowadzić do tworzenia się większych ciągłych owrzodzeń rozprzestrzeniających się dystalnie w okrężnicy i zajmujących kolejne odcinki jelita grubego. W bardzo ciężkiej postaci choroby, głębokim owrzodzeniom o nieregularnym kształcie mogą towarzyszyć wysięk krwisty lub ropny. Zniszczenie śluzówki prowadzi do powstania ropni kryptowych, które cechują tą chorobę. U pacjentów z długim wywiadem chorobowym polipy zapalne mogą być widoczne w kolonoskopii.¹⁰

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego zazwyczaj rozprzestrzenia się od odbytnicy, prawie zawsze ją zajmując jako pierwszy odcinek. Rzadko ujawnia się okołoodbytnicza postać choroby, ale i takie przypadki były opisywane. Zasięg zmian endoskopowych może dotyczyć samej odbytnicy (ang. proctitis), poprzez lewostronne zapalenie okrężnicy (ang. left-sided colitis), do rozległego zapalenia (ang. pancolitis), które zajmuje całe jelito grube aż do kątnicy.

Różne skale wykorzystywane do oceny nasilenia zmian endoskopowych we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, zostały opisane w Rozdziale 5.2.

3.2.3. ZMIANY ENDOSKOPOWE W ChLC

Mimo że wygląd śluzówki nie zawsze jest typowy dla ChLC istnieją cechy które mogą przemawiać za rozpoznaniem tej choroby. Te cechy endoskopowe, które występują w chorobie Leśniowskiego-Crohna to zapalenie błony śluzowej z jej kruchością i granulowaniem. Przewężenia są często obserwowane w ChLC, zazwyczaj w jelicie cienkim, ale mogą również występować w okrężnicy. Linijne, podłużne i poprzeczne owrzodzenia powodują wygląd brukowanej śluzówki (ang. cobblestone appearance, Rycina 7). Aftowe owrzodzenia (Rycina 6A) są wczesnymi zmianami zapalnymi w ChLC. Zwykle mają one wygląd małych nadżerek błony śluzowej (<5 mm w przekroju) i występują z charakterystyczną czerwoną otoczką. Mogą one później przekształcić się w duże linijne i głębokie serpentynowate owrzodzenia określane mianem „zadrapania niedźwiedziej pazurów” (ang. "bear claw" ulcers, Rycina 6C). W kolonoskopii charakterystyczne są (ang. skip lesions), obszary zmienione zapalnie poprzedzielane odcinkami z zupełnie prawidłowej i zdrowej

błony śluzowej (Rycina 6D). Wszystkie powyższe zmiany mogą występować w każdej części przewodu pokarmowego, ze względu na to że ChLC może ujawnić się na całej długości przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż po odbyt. W chorobie Leśniowskiego-Crohna zmiany zapalne występują zazwyczaj po prawej stronie jelita grubego i końcowym odcinku jelita krętego, odbytnica jest przeważnie nie zajęta. Przy ocenie zapalenia okrężnicy, różnicowanie między ChLC i WZJG może być trudne, dlatego niezbędna jest intubacja końcowej części jelita krętego i ocena śluzówki, z pobraniem biopsji w celu oceny histologicznej tego obszaru.^{10,11,12}

Liczne wycinki powinny być pobrane ze zmian zapalnych i granic owrzodzeń podczas kolonoskopii, ponieważ ziarniniaki (zmiany charakterystyczne dla choroby Leśniowskiego-Crohna) mogą występować w dowolnym miejscu przewodu pokarmowego. Dlatego też biopsje powinny być pobrane podczas badań endoskopowych również z niezmiennych obszarów błony śluzowej, zwłaszcza z odbytnicy jak i górnego odcinka przewodu pokarmowego. Zajęcie górnego odcinka przewodu pokarmowego spotyka się przeważnie w ChLC nie we WZJG i do 11% dorosłych prezentuje zmiany w przełyku w przebiegu ChLC. U podobnego odseteka dzieci obserwuje się zajęcie przełyku.¹³

Istnieją dwie najczęściej używane punktacje oceniające aktywność endoskopową w ChLC. Pierwszą z nich jest Endoskopowa Skala Nasilenia Choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) opracowana i opublikowana w 1989 r. przez Marya i Modiglianiego (Tabela 36). Druga została opracowana w 2004 r. przez Daperno i współpracowników i nazywa się Prostą Punktacją Endoskopową w Chorobie Leśniowskiego-Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, Tabela 37 i 38).

3.3. METODY RADIOLOGICZNE

Puste zdjęcia rentgenowskie brzucha są często wykonywane u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy zgłaszają objawy podniedrożności lub niedrożności. W obrazie radiologicznym widoczne są rozszerzone pętle jelita cienkiego lub pętle jelita cienkiego z poziomami płynu w świetle.

Badanie rentgenowskie z papką barytową może być wykorzystane do określenia, lokalizacji, charakteru i nasilenia choroby. Papka barytowa jest materiałem kredowym, który jest widoczny radiologicznie jako kolor biały. Kiedy papka barytowa zostaje połknięta (badanie seryjne górnego odcinka przewodu pokarmowego) wypełnia ona górny odcinek

przewodu pokarmowego. Gdy podaje się papkę barytową doodbytniczo (wlew kontrastowy), można uzyskać zdjęcia okrężnicy i końcowego odcinka jelita krętego. RTG z kontrastem może zobrazować owrzodzenia, zwężenia i czasami przetoki jelitowe.

Komputerowa osiowa tomografia (ang. computerized axial tomography, CAT lub CT) przeglądowa jest skomputeryzowaną techniką RTG, która umożliwia obrazowanie całego brzucha i miednicy. Może to być szczególnie przydatne w wykrywaniu ropni. Ostatnio techniki obrazowania takie jak KT i MR enterografia, które używają doustnych środków kontrastowych składających się z roztworów wodnych, o niskim stężeniu baru lub bez, umożliwiają odpowiednie uwidocznienie światła jelita i są uznawane jako jedne z najlepszych w ocenie patologii jelita cienkiego u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.⁷

3.4. OBJAWY KLINICZNE

Zapalenie w chorobie Leśniowskiego-Crohna może obejmować różne obszary u różnych osób. U niektórych osób, tylko jelito cienkie jest zajęte. U innych, choroba jest ograniczona do okrężnicy (części jelita grubego). Najczęściej zajęтыми odcinkami przez ChLC jest jelito kręte i okrężnica. Zapalenie może być ograniczone do ściany jelita, co może prowadzić do powstawania zwężeń, lub stan zapalny może się rozprzestrzenić przez ścianę jelita i spowodować powstanie przetoki.

Oznaki i objawy choroby Leśniowskiego-Crohna mogą wahać się od łagodnych do ciężkich i mogą rozwijać się stopniowo lub pojawić się nagle, bez objawów ostrzegających. Mogą występować także okresy, kiedy nie ma żadnych objawów choroby (okresy remisji). Kiedy choroba jest aktywna, objawy mogą obejmować:

- biegunkę,
- skurcze i bóle,
- krew w stolcu,
- owrzodzenia,
- utratę apetytu i utratę masy ciała.

Osoby z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna mogą również manifestować inne cechy i objawy ogólnoustrojowe oraz z innych układów:

- gorączkę,
- nocne poty,
- nudności i wymioty,

- niedożywienie,
- stolce tłuszczowate (spowodowane przez nieprawidłowe trawienie tłuszczów),
- zmęczenie,
- zapalenie stawów,
- stany zapalne oczu,
- afty w jamie ustnej,
- zmiany skórne,
- zapalenie wątroby lub dróg żółciowych,
- opóźniony wzrost lub rozwój u dzieci.

Jedna trzecia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna może mieć jeden lub więcej z następujących objawów związanych z okolicą okołoodbytniczą:

- obrzęk tkanki zwieraczy, mięśni na końcu okrężnicy, które kontrolują wypróżniania,
- powstawanie owrzodzeń i szczelin (pęknięć na skórze) w obrębie zwieracza odbytu. Mogą one powodować krwawienie i ból przy oddawaniu stolca,
- powstawanie przetok okołoodbytniczych (nieprawidłowych połączeń między odbytem czy odbytnicą, a skórą wokół odbytu) z których może wydzielać się śluz i ropa,
- powstawanie ropni okołoodbytniczych (zbiorników ropnych w okolicy odbytu i odbytnicy) mogących powodować gorączkę, ból i silną tkliwość w okolicy odbytu.

Dlatego też u pacjenta, u którego podejrzewa się NChZJ, ocena zewnętrznych okolic odbytu i pośladków, jak również ocena przez badanie per rectum i badanie rektoskopowe, jest niezbędna w trakcie badania fizykalnego.

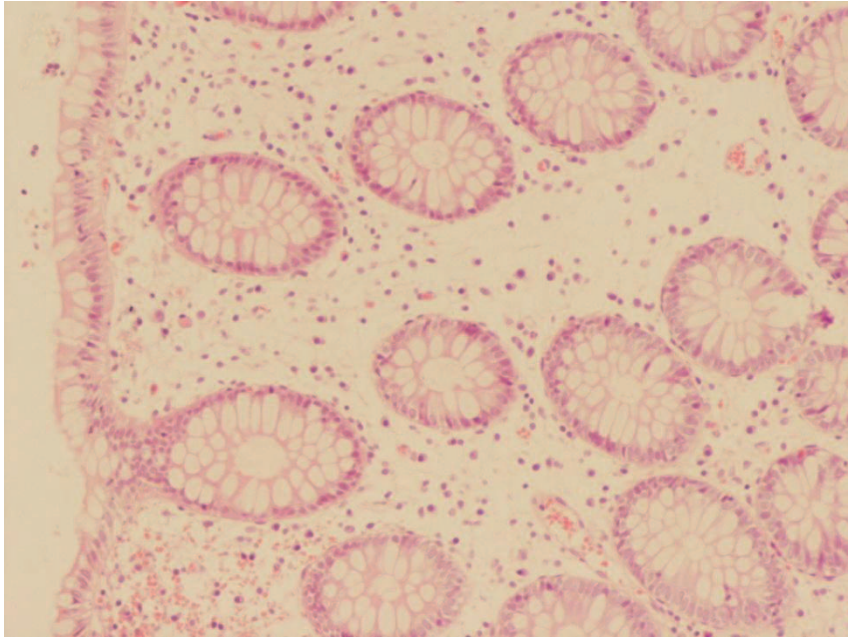
3.5. METODY HISTOLOGICZNE

Rozpoznanie nieswoistej choroby zapalnej jelit jest zawsze oparte na ocenie histologicznej biopsji pobranej w badaniu kolonoskopowym. W każdym przypadku podejrzenia choroby zapalnej jelit, diagnostyka mikroskopowa w oparciu o biopsję jest zasadniczym elementem rozpoznania. Nieswoiste zapalenia jelit są heterogenną grupą chorób, do której zalicza się wrzodziejące zapalenie jelita grubego, chorobę Leśniowskiego-Crohna, nieokreślone zapalenie jelita. Badanie histologiczne, z pobranych biopsji podczas

badania kolonoskopowego, przeważnie pozwala na odróżnienie tych chorób, ocenę aktywności (nasilenia zmian zapalnych). Nieswoiste choroby zapalne są chorobami przewlekłymi. W przypadkach wieloletniego przebiegu choroby badanie histologiczne pozwala również na rozpoznanie zmian nowotworowych, które mogą stanowić powikłanie przewlekłego stanu zapalnego.

3.5.1 PRAWIDŁOWA ARCHITEKTONIKA ŚCIANY JELITA

Cztery warstwy tworzą ścianę jelita. Od strony światła jelita składa się ona z: błony śluzowej, błony podśluzowej, błony mięśniowej właściwej i błony surowiczej. Najaktywniejszą metabolicznie i immunologicznie warstwą ściany jelita jest błona śluzowa pokryta glikokaliksem zawierającym glikany, enzymy, lektyny i śluz. Jest ona pokryta nabłonkiem jednorzędowym walcowatym, którego część stanowią komórki kubkowe. Ponadto w prawidłowym nabłonku jelita obecne są komórki kwasochłonne, komórki niezróżnicowane i komórki endokryne. W warunkach prawidłowych w kątnicy oraz we wstępnicy, w dolnych segmentach cew gruczołowych, znajdują się również nieliczne komórki Panetha. Nabłonek walcowaty leży na błonie podstawnej zbudowanej z włókien siateczkowatych. Krypty układają się równolegle do siebie – cewy gruczołowe leżą pionowo obok siebie, ich dno sięga do blaszki mięśniowej błony śluzowej. Między kryptami znajdują się blaszka właściwa zbudowana z delikatnych włókien retikuliny, pomiędzy którymi obecne są nieliczne limfocyty, komórki plazmatyczne, makrofagi, fibroblasty oraz granulocyty kwasochłonne (w prawej części jelita). Ponadto znajdują się tam drobne naczynia krwionośne przy braku naczyń limfatycznych w błonie śluzowej jelita grubego. Blaszka mięśniowa to poprzeczne, podłużne i skośne włókna mięśniowe z przenikającymi przez nie naczyniami włosowatymi. W błonie śluzowej mogą również być obecne grudki chłonne. Komórki nabłonka oraz blaszka właściwa błony śluzowej jelita cienkiego tworzą kosmki i krypty. Krypty również są obecne w jelicie grubym (Rycina 11). Błonę podśluzową stanowią włókna kolagenowe i retikuliny oraz naczynia krwionośne i limfatyczne, gdzieś występuje również tkanka tłuszczowa, na przykład w prawej części okrężnicy. W błonie podśluzowej również obecne są zwoje nerwowe Meissnera. Na błonę śluzową właściwą



Rycina 11.

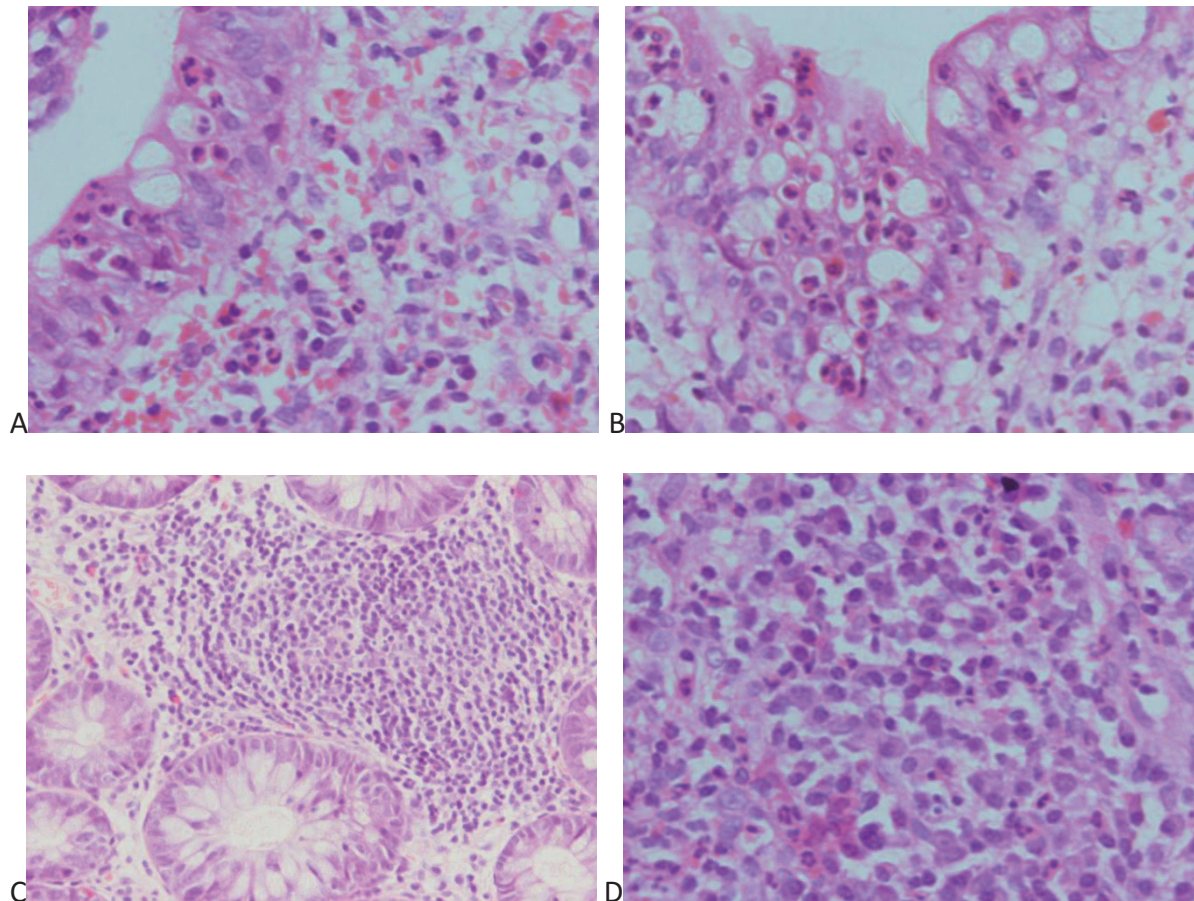
Prawidłowa błona śluzowa okrężnicy z regularnymi, równo rozmieszczonymi kryptami gruczołowymi. Barwienie H&E. (Powiększenie 200x).

składają się dwie warstwy – warstwa podłużna i okrężna. Warstwa podłużna położona od strony surowicówki (zewnętrznie), tworzy trzy taśmy okrężnicy, a warstwa wewnętrzna o okrężnym przebiegu jest odpowiedzialna za haustrację jelita grubego. Pomiędzy obiema warstwami leżą sploty nerwowe Auerbacha. W mięśniówce właściwej znajdują się rozproszone komórki śródmiąższowe Cajala, odpowiadające za ruch perystaltyczny jelit. Od strony zewnętrznej błona mięśniowa jest pokryta tkanką włóknisto-tłuszczową, na której leży najbardziej zewnętrzna warstwa ściany jelita – błona surowicowa utworzona z komórek międzynabłonka.¹⁰

3.5.2 ZMIANY HISTOPATOLOGICZNE WE WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIU JELITA GRUBEGO

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapaleniem niemal wyłącznie błony śluzowej jelita grubego, które zawsze rozpoczyna się w odbytnicy i może zajmować kolejne odcinki jelita grubego oraz końcowego odcinka jelita krętego, ale zawsze w ciągłości z okrężnicą (ang. backwash ileitis).

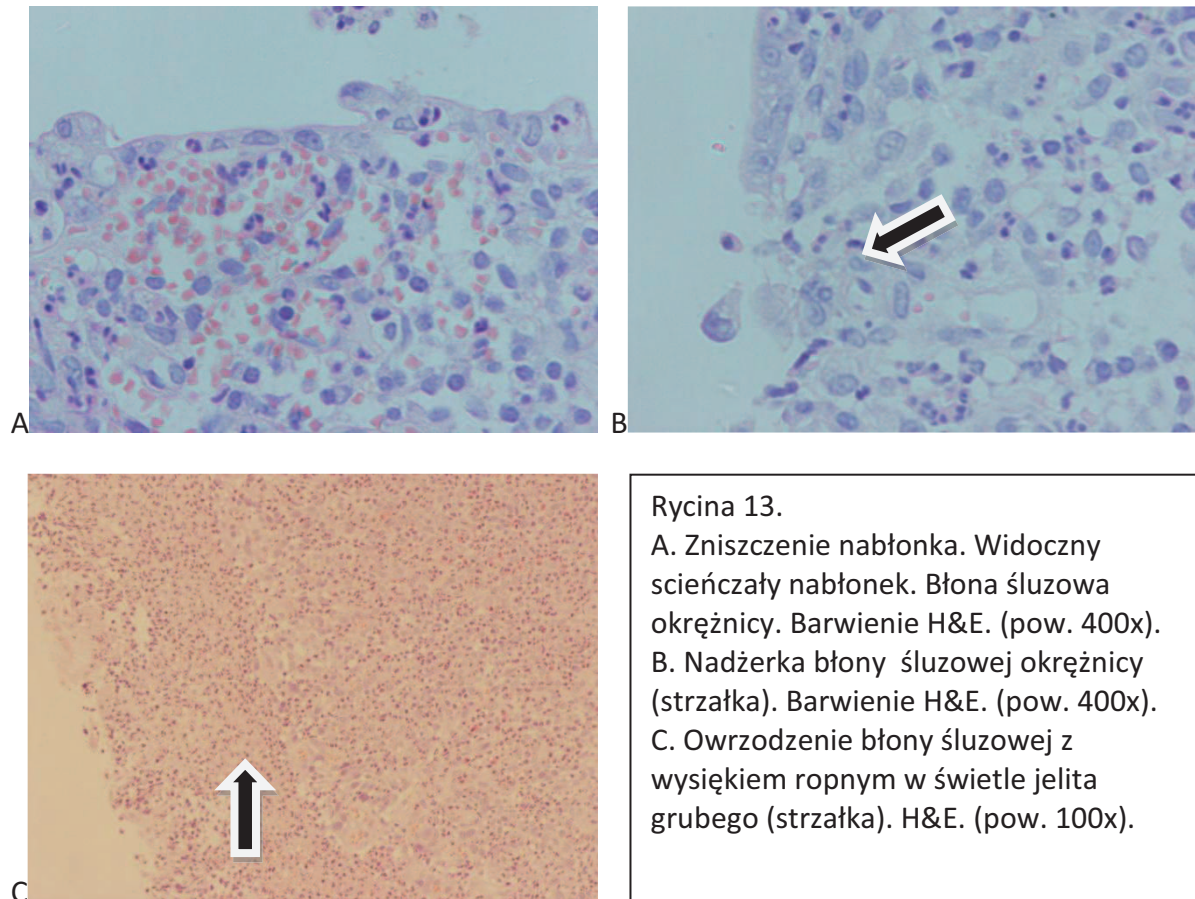
Wycinki pobrane z odbytnicy dają zwykle podstawę do ustalenia prawidłowego



Rycina 12.

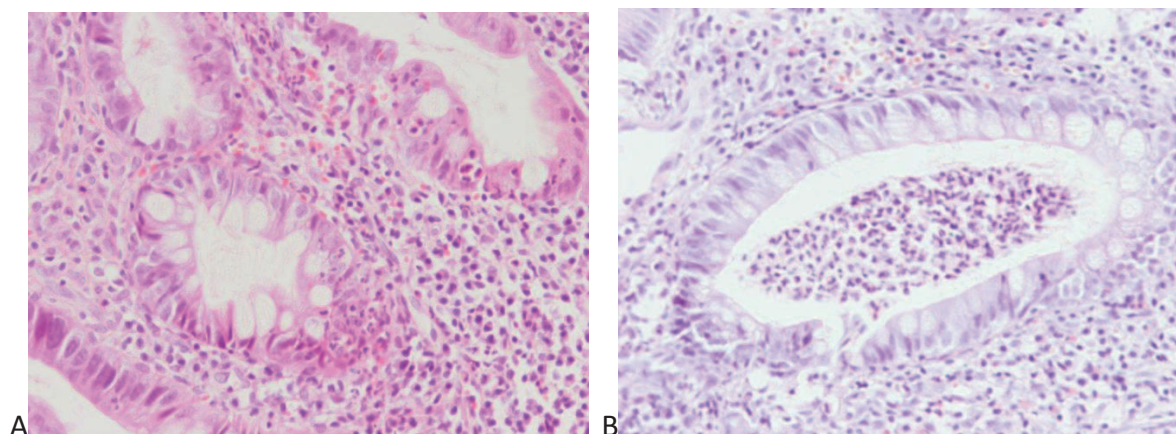
A & B. Neutrofile w nabłonku. Błona śluzowa okrężnicy. Barwienie H&E. (Powiększenie 400x).
C & D. Komórki jednojądrzaste w blaszce właściwej. Błona śluzowa okrężnicy. Barwienie H&E. (Powiększenie 200x).

rozpoznania. Mikroskopowe cechy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego są przeważnie pochodną faz choroby. Składają się na to zmiany typowe dla fazy aktywnej, fazy gojenia oraz remisji. W fazie aktywnej dominuje przekrwienie błony śluzowej z towarzyszącym obrzękiem oraz mniej lub bardziej nasilony naciek zapalny typu przewlekłego (Rycina 12 C&D) a także ostry proces zapalny ze zmianami destrukcyjnymi (Rycina 12 A&B) i naprawczymi w przebiegu gojenia. Jedynie w ciężkim rzucie choroby, naciek zapalny może obejmować również błonę podśluzową. W fazie aktywnej obserwuje się nadżerki (Rycina 13 B), owrzodzenia (Rycina 13 C), ropnie kryptowe, zmniejszenie ilości śluzu i liczby komórek kubkowych oraz nieprawidłowy układ krypt gruczołowych. W nabłonku oraz na powierzchni błony śluzowej stwierdza się zniszczenie nabłonka (Rycina 13 A) i naciek granulocytów.



Wczesną zmianą mikroskopową we WZIG są ropnie kryptowe. Mogą one jednak występować również w chorobie Leśniowskiego-Crohna, zapaleniach swoistych, zapaleniu wyrostka robaczkowego i nowotworach. W świetle krypt gruczołowych obecne są granulocyty obojętnochłonne, czasem kwasochłonne, śluz i drobnoustroje. Nabłonek krypt zmienia się na bardziej zasadochłonny. Jeśli granulocyty obojętnochłonne znajdują się jedynie w nabłonku krypt, zmianę określa się mianem zapalenia krypt (cryptitis, Rycina 14 A). Ropnie kryptowe (Rycina 14 B) odgrywają ważną rolę w tworzeniu polipów zapalnych oraz owrzodzeń błony śluzowej jelita grubego.

Inną cechą charakterystyczną dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jest obecność komórek plazmatycznych w okolicy podstawy krypt (basal plazmacytosis). W fazie wczesnej i ostrej krypty są na ogół regularne i swoim dnem sięgają do blaszki mięśniowej błony śluzowej. Najbardziej charakterystyczną cechą w tym okresie, poza obecnością ropni krypt, jest wyraźne zmniejszenie ilości śluzu w komórkach kubkowych nabłonka. Faza gojenia charakteryzuje się zmniejszeniem przekrwienia, obrzęku oraz zmniejszaniem się liczby

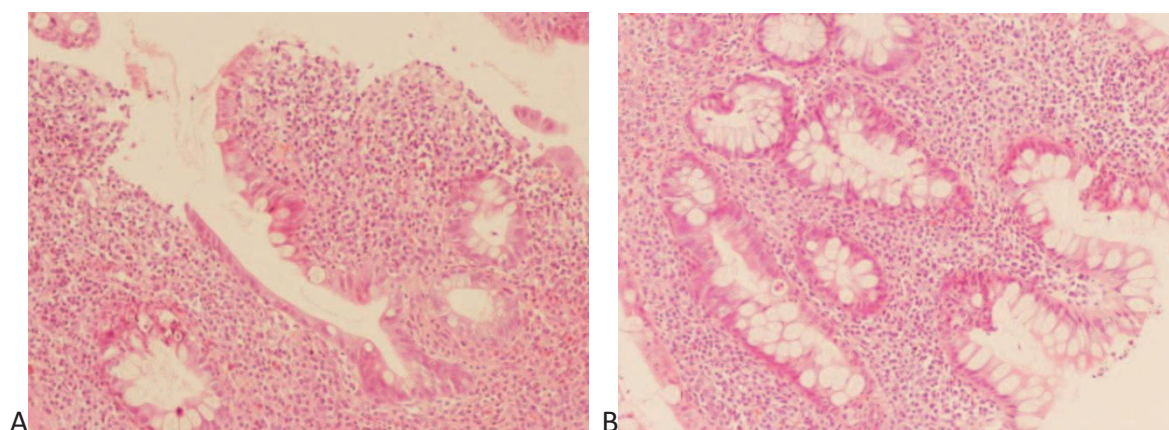


Rycina 14.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (przewlekłe zapalenie). A. Zapalenie krypt (ang. cryptitis). Błona śluzowa okrężnicy. Barwienie H&E. (Powiększenie 400x). B. Ropień kryptowy. Barwienie H&E. (Powiększenie 200x).

granulocytów i ropni kryptowych. Wydzielanie śluzu powraca do normy.

Faza remisji cechuje się różnorodnymi obrazami mikroskopowymi. Występują nieprawidłowości w strukturze krypt w postaci ich skrócenia oraz odsunięcia dna od blaszki mięśniowej. Obserwuje się zaburzenia kształtu krypt oraz ich rozgałęzianie się (Rycina 15 B). Odległość pomiędzy kryptami zwiększa się, a światło krypt może ulec zwężeniu. W dnie krypt pojawiają się komórki Panetha. Wraz z trwaniem choroby bardziej zauważalne są nacieki z komórek plazmatycznych. W części przypadków wzrasta też liczba granulocytów kwasochłonnych w blaszce właściwej. Przy minimalnych innych objawach mikroskopowych



Rycina 15.

Zmiany architektoniki. A. Tworzący się pseudopolip. Widoczny naciek zapalny. Barwienie H&E. (Powiększenie 100x). B. Nieregularne zarysy krypt gruczołowych z dobrze widocznym rozdzwajaniem się krypt (ang. crypt branching). Widoczny naciek zapalny. Barwienie H&E. (Powiększenie 100x).

należy wykluczyć przede wszystkim eozynofilowe zapalenie jelit. W części przypadków zwraca uwagę pseudokosmowy rozrost nabłonka (Rycina 15 A), w którym mogą się rozwinąć ogniska dysplazji. W błonie śluzowej i podśluzowej widoczne są grudki chłonne i skupiska limfocytów. Ropnie kryptowe raczej nie występują, a ilość śluzu w komórkach jest prawidłowa. Obecna jest zwiększona liczba komórek zwojowych splotu Auerbacha. Warto wspomnieć, że nawet przy prawidłowym obrazie endoskopowym jelita w badaniu mikroskopowym znajdowane są cechy nieaktywnej choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą o naprzemiennych okresach zaostrzeń i remisji. Dlatego też w wycinkach pobieranych od pacjentów w badaniach kolonoskopowych mogą być widoczne różne obrazy histologiczne. W celu oceny zasięgu zapalenia należy pobrać wycinki do oceny histologicznej z różnych części jelita (mapping) również z pozornie niezmienionej błony śluzowej jelita powyżej widocznych endoskopowo zmian zapalnych. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego spotykane są ogniskowe skupiska komórek olbrzymich wielojądrowych z towarzyszącą reakcją histiocytarną w okolicy uszkodzonej krypty. Nie są to jednak typowe ziarniniaki charakterystyczne dla choroby Leśniowskiego-Crohna.^{10,85}

3.5.3 ZMIANY HISTOPATOLOGICZNE W CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

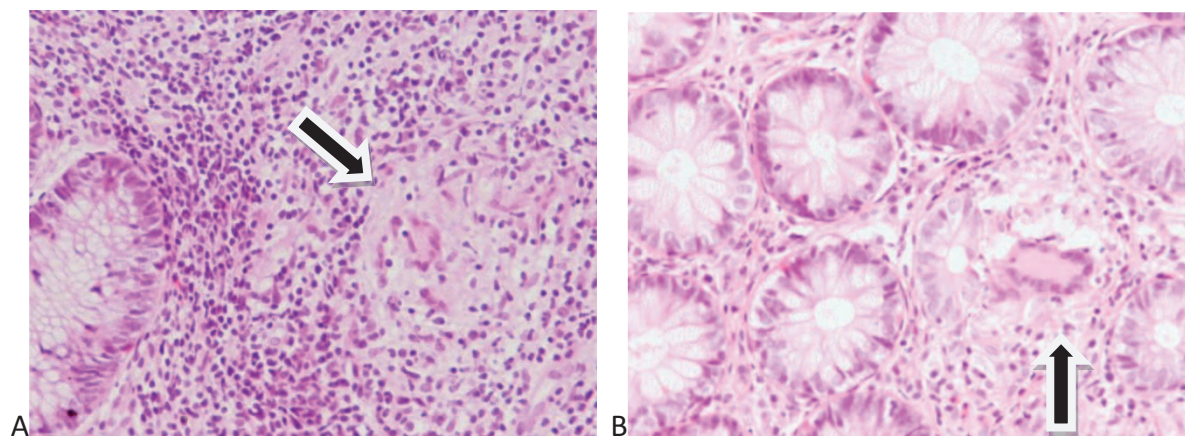
Choroba Leśniowskiego-Crohna, w odróżnieniu od wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego. Najczęstsza jest lokalizacja w końcowym odcinku jelita krętego. W wyjątkowo rzadkich przypadkach nie ma manifestacji jelitowej, a zmiany są obecne jedynie w górnym odcinku przewodu pokarmowego.

Zmiany mikroskopowe charakterystyczne dla choroby Leśniowskiego-Crohna obejmują zwykle całą ścianę przewodu pokarmowego a zatem: błonę śluzową, podśluzową, mięśniową i surowiczą. Szczególne trudności w ocenie mikroskopowej spowodowane są małym rozmiarem wycinków pobranych podczas badania endoskopowego, które obejmuje głównie błonę śluzową i ewentualnie drobny fragment błony podśluzowej.

W przeciwieństwie do wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zmiany w chorobie Leśniowskiego-Crohna mają charakter odcinkowy, co powoduje, że występują fragmenty jelita zupełnie prawidłowe w obrazie mikroskopowym. Wczesnym objawem, ale nie zawsze występującym, są owrzodzenia aftowe, czyli drobne ogniska martwicy nabłonka

powierzchniowego zlokalizowane zazwyczaj tuż nad grudką chłoną. Wokół ognisk martwicy obecny jest przewlekły naciek zapalny (limfocyty i komórki plazmatyczne) z obecnością granulocytów obojętnochłonnych. Ogniska martwicy mogą obejmować całą grubość błony śluzowej aż do błony podśluzowej. Zwykle w pobliżu aft błona śluzowa jelita grubego jest prawidłowa.

Najbardziej charakterystyczną cechą choroby Leśniowskiego-Crohna są nieserowaciejące ziarniniaki. Są one zbudowane z komórek nabłonkowych pochodzenia histiocytarnego lub z komórek nabłonkowych i nielicznych komórek olbrzymich wielojądrzastych oraz limfocytów. W przeciwieństwie do innych chorób ziarniniakowatych, ziarniniaki w chorobie Leśniowskiego-Crohna są drobne i zwykle pojedyncze (Rycina 16 AB).



Rycina 16.
A & B. Ziarniniaki (strzałki). Błona śluzowa okrężnicy. Barwienie H&E. (powiększenie 200x).

Kolejną ważną cechą ChLC są owrzodzenia, które przyjmują formę szczelinowatych i przypominają nacięcia nożem. Przenikają one w głąb ściany jelita i mogą być punktem wyjścia przetok. Światło tych owrzodzeń jest wąskie, a ich brzegi są pokryte ziarniną. Ich obecność przy braku ziarniniaków może stanowić podstawę do rozpoznania ChLC.⁸⁵

W chorobie Leśniowskiego-Crohna naciek zapalny obejmuje zwykle całą ścianę jelita i jest zbudowany z komórek jednojądrzastych. Jeśli występują granulocyty, są obecne na powierzchni błony śluzowej lub pomiędzy komórkami walcowatymi i są związane z ostrym epizodem choroby. W przeciwieństwie do WZJG, ropnie kryptowe występują sporadycznie, zaburzenie architektoniki krypt jest nieznaczne, a ilość śluzu w komórkach nabłonka jest zwykle prawidłowa. W wycinkach endoskopowych można zauważyć rozrosty komórek

zwojowych, poszerzone światło naczyń limfatycznych oraz cechy uszkodzenia kapilarów z obecnością zakrzepów. W błonie śluzowej i podśluzowej obecny jest obrzęk, który w połączeniu z owrzodzeniami daje endoskopowy obraz „kostki brukowej” błony śluzowej.¹⁰

3.5.4 ZMIANY HISTOPATOLOGICZNE W NIEOKREŚLONYM ZAPALENIU JELITA GRUBEGO

Termin nieokreślone zapalenie jelita grubego (ang. Indeterminate colitis) jest zarezerwowany wyłącznie do okrężnicy usuniętej operacyjnie. Wycinki biopsyjne nie stanowią podstawy do tego rozpoznania i opis ich badania mikroskopowego kończy się rozpoznaniem nieswoistej choroby zapalnej jelita grubego typu niesklasyfikowanego (ang. unclassified colitis). Cechy makroskopowe i mikroskopowe nieokreślonego zapalenia nie są w pełni ustalone. Na rozpoznanie to składają się ciężkie zapalenie jelita grubego z rozległymi owrzodzeniami oraz segmentarność zmian. Choroba dotyczy najczęściej poprzecznicy i prawej połowy okrężnicy. Spotykane jest toksycznie rozdęte jelito. Charakterystyczne są nieregularne szczelinowate owrzodzenia w kształcie litery V lub U, których brzegi wypełniają w niewielkiej liczbie komórki zapalne. Swoim dnem owrzodzenia sięgają zwykle do błony podśluzowej, a maksymalnie do górnej części mięśniówki właściwej. Owrzodzeniom towarzyszy pełnościenny naciek z limfocytów bez grudek chłonnych. W otoczeniu owrzodzeń nie ma nacieku zapalnego; przejście jest ostre i błona śluzowa w pobliżu przedstawia się prawidłowo. W nieokreślonym zapaleniu jelita grubego nie ma ziarniników ani ropni kryptowych.¹⁰

W materiale pochodzącym z biopsji obecne są zwykle owrzodzenia obok zupełnie prawidłowej błony śluzowej, w której nie ma zniszczenia układu krypt ani nacieku zapalnego, co praktycznie wyklucza rozpoznanie WZJG. Nieobecność ziarniników i grudek chłonnych oraz prawidłowa błona podśluzowa w okolicy owrzodzenia, nie dają podstaw do rozpoznania ChLC. Prawidłowe rozpoznanie na podstawie oceny wycinków jest bardzo trudne. Pomocne może być badanie endoskopowe, w którym zwraca uwagę brak typowego obrazu „kostki brukowej.” W badaniu mikroskopowym wycinków nie ma ścisłych kryteriów pozwalających z całą pewnością postawić rozpoznanie nieokreślonego/niesklasyfikowanego zapalenia jelita grubego. Termin ten dotyczy przypadków, w których obecne są makroskopowe i mikroskopowe cechy nieswoistej choroby zapalnej jelit, ale nie pozwalają one jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy jest to wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy choroba Leśniowskiego-Crohna.

ROZDZIAŁ 4: METODY LECZENIA NIESWOISTYCH CHORÓB ZAPALNYCH JELIT



4. METODY LECZENIA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO I CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Większość metod leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit stanowią metody farmakologiczne lub chirurgiczne. Wiele leków jest stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Najczęściej stosowane leki to: sulfasalazyna (np. Azulfadine), mesalamina (np. Asacol, Pentasa), azatiopryna (np. Imuran), 6-MP (np. Purinethol), cyklosporyna, metotreksat, kortykosteroidy (np. Prednisone), antybiotyki takie jak metronidazol i cyprofloksacyna oraz leki biologiczne, takie jak infliximab (Remicade) i humira (Adalimumab).¹⁴

Sulfasalazyna znana jest jako kwas 5-aminosalicylowy (ang. 5-ASA), jest złożona z dwóch leków (sulfapyridyny i aspiryno podobnego związku, [5-ASA]), który działa przeciwzapalnie w indukcji remisji i pozwala utrzymać remisję.^{15,16}

Nowsze leki w grupie 5-ASA: mesalamina (np. Asacol, Pentasa) i olsalazyna (np. Dipentum) o podobnej skuteczności do sulfasalazyny, ale obserwuje się mniej skutków ubocznych, ponieważ nie zawierają sulfonamidu. Substancja czynna (5-ASA), w mesalaminie jest zamknięta w granulce. Granulki rozpuszczają się dopiero, gdy tabletkę dociera do jelita cienkiego i uwalnia 5-ASA. Mesalamina jest najbardziej skuteczna w postaciach łagodnych lub umiarkowanych ChLC, zmniejsza też ryzyko nawrotu choroby po zabiegach operacyjnych. W łagodnej, odbytnicznej postaci choroby, mesalazyna podawana miejscowo w postaci czopka jest terapią preferowaną. Wlewki doodbytnicze i pianki są mniej skuteczne, ponieważ ich stężenie w odbytnicy gwałtownie spada. Lewostronną postać zapalenia okrężnicy najlepiej leczyć łącząc mesalazynę w czopkach wraz z kwasem 5-aminosalicylowym podawanym systemowo. Lepszy efekt terapeutyczny jest uzyskiwany stosując leczenie doustne i miejscowe w porównaniu z każdym typem leczenia stosowanym w monoterapii.¹⁷

Wskazaniem do podania steroidów ogólnoustrojowych jest brak odpowiedzi na leczenie kwasem 5-aminosalicylowym. Kortykosteroidy (np. prednisone, metyloprednisolone) działają podobnie jak naturalny kortyzol. Działanie ich polega na opanowaniu ostrego stanu zapalnego. Stopniowe zmniejszanie dziennej dawki przyjmowanych kortykosteroidów pozwala na ponowne podjęcie samodzielnej produkcji kortyzolu przez nadnercza. Długotrwałe leczenie glukokortykosteroidami powoduje skutki uboczne. Podczas stosowania kortykosteroidów u niektórych osób może wystąpić ogólnie dobre samopoczucie, czasem wręcz euforia, u innych może wystąpić uczucie pobudzenia.

Długotrwałe stosowanie jest związane z retencją płynów i przyrostem masy ciała, często otyłością. Steroidy mogą również spowodować podwyższenie poziomu cukru we krwi, co może być szczególnie uciążliwe dla osób chorych na cukrzycę lub tych z nietolerancją glukozy. Stosowanie kortykosteroidów długotrwałe może przyczynić się do powstania osteoporozy.^{18,19} Kortykosteroidy są stosowane w leczeniu obu postaci NChZJ, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna.²⁰

Budezonid (np. Entocort) jest stosowany w leczeniu łagodnej i umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna obejmującej jelito kręte i/lub część wstępującą okrężnicy. Budezonid nie jest steroidem ogólnoustrojowym, a ponieważ większość leku jest uwalniana w jelicie a nie do krwiobiegu, powoduje mniej skutków ubocznych niż inne kortykosteroidy. Budesonid jest wykorzystywany w leczeniu obydwu postaci NChZJ.

Tiopuryny (Azatiopryna (np. Imuran), 6-merkaptopuryna (np. Purinethol, 6-MP)) oraz cyklosporyna A (np. Sandimmune, Neoral) są lekami immunosupresyjnymi. NChZJ są chorobami o podłożu autoimmunologicznym i supresja układu odpornościowego może konsekwentnie wpływać na objawy, ale zwiększać podatność na zakażenia. Azatiopryna i 6-MP są lekami wolnodziałającymi i często są łączone z innym lekiem o szybszym działaniu, takimi jak kortykosteroidy. Działanie cyklosporyny jest szybsze, ale wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi. Te leki są najczęściej stosowane w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, rzadziej używane we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.²¹

Metotreksat (np. Folex, Rheumatrex) jest najczęściej podawany w iniekcji i zwykle wywołuje remisję w ciągu ośmiu do dziesięciu tygodni. Jest również dostępna doustna forma tego leku. Skutki uboczne mają szeroki zakres od łagodnych nudności, zmęczenia i wymiotów do poważniejszych objawów uszkodzenia szpiku kostnego i wątroby. Zalecana jest kontrola antykoncepcyjna zarówno przez kobiety jak i mężczyzn, przyjmujących metotreksat, ponieważ lek może powodować wady wrodzone, a nawet śmierć płodu.²¹ Metotreksat jest stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, ale jak dotąd badania nie wykazały korzyści z jego stosowania we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

W ostatnich latach nowa forma leczenia NChZJ stała się dostępna - leczenie preparatami biologicznymi. Infliximab (Remicade) i adalimumab (Humira) są przeciwciałami hamującymi czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa). TNF-alfa występuje w ilościach wyższych niż normalne u osób z NChZJ.²² Początkowo opracowany do użycia w chorobie

Crohna, infliximab jest obecnie dopuszczony w leczeniu obu postaci NChZJ. Adalimumab stosuje się w leczeniu pacjentów z ChLC i WZJG.^{21,23}

Przy braku odpowiedzi na leczenie zachowawcze często potrzebna jest interwencja chirurgiczna. Dobór zabiegu zależy od postaci choroby. Zabiegi operacyjne są zwykle stosowane tylko, gdy wszystkie opcje leczenia zachowawczego zawiodły lub w przypadku powikłań ChLC czy WZJG.

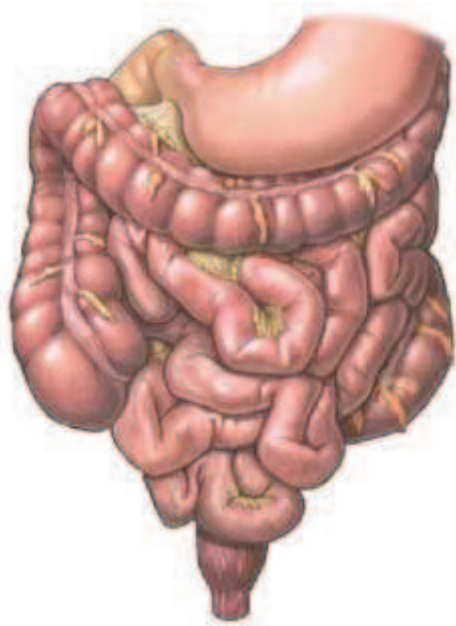
Najczęstszym typem zabiegu w ChLC jest ograniczona resekcja, podczas której chirurdzy resekują zmieniony chorobowo odcinek jelita i odtwarzają ciągłość poprzez zszyćcie koniec do końca. Ten rodzaj operacji nie jest stosowany we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego – tu postępowaniem z wyboru, zależnie od zakresu zmian, jest proktokolektomia odtwórcza.

Chirurdzy stosują też plastykę przewężeń w chorobie Leśniowskiego-Crohna celem poszerzenia zwężonego odcinka jelita poprzez nacięcie wzdłuż krawędzi zwężenia i zamknięcie go w kierunku przeciwnym.

Proktokolektomia jest całkowitym usunięciem jelita grubego i przeważnie powiązana jest z wytworzeniem stomii na jelicie cienkim (TAC). Ten rodzaj operacji może być stosowany w leczeniu zarówno choroby Leśniowskiego-Crohna jak i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Korzystnym rozwiązaniem dla pacjenta podczas usuwania całego jelita grubego jest proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika w miednicy (IPPA). Po usunięciu okrężnicy celem leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, wewnętrzny zbiornik może być utworzony z końcowej części jelita krętego. Istnieje wiele różnych rodzajów zbiorników jelitowych (np. ang. j-pouch, BCIR), ale nie mają one zastosowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna.^{21,24}

ROZDZIAŁ 5: MATERIAŁ I METODY



5. MATERIAŁ I METODY

5.1. SKALE UŻYWANE WE WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIU JELITA GRUBEGO

5.1.1. KLASYFIKACJA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO

5.1.1.1. Klasyfikacja Montrealska WZJG z określeniem zasięgu choroby

Najczęściej używaną i najbardziej dokładną klasyfikacją wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) – określającą zasięg choroby – jest klasyfikacja Montrealska (Tabela 1), opublikowana w 2005 r. przez Grupę Roboczą (Working Party) podczas Światowego Kongresu Gastroenterologii w Montrealu. Pozwala ona na podział zasięgu choroby na trzy podgrupy: E1 – wrzodziejące zapalenie odbytnicy, E2 – lewostronne wrzodziejące zapalenie jelita grubego (dystalne), E3 – rozległe wrzodziejące zapalenie jelita grubego (zajęcie całej okrężnicy).²⁵

| Tabela 1 MONTREALSKA KLASYFIKACJA ZASIĘGU WZJG (MONTREAL CLASSIFICATION OF EXTENT OF ULCERATIVE COLITIS) | | |
|--|---|---|
| Określenie | Rozmieszczenie | Opis |
| E1 | Wrzodziejące zapalenie odbytnicy | Zajęcie ograniczone do odbytnicy (tzn. proksymalne zajęcie jest w części dalszej od połączenia esiczo-odbytniczego) |
| E2 | Lewostronne WZJG (dystalne WZJG) | Zajęcie ograniczone do części dalszej okrężnicy od zagięcia śledzionowego do odbytnicy (jednoznaczne z dalszym zapaleniem – ‘distal’ colitis) |
| E3 | Rozległe WZJG (zajęcie całej okrężnicy) | Zajęcie rozciąga się proksymalnie od zagięcia śledzionowego, włącznie z zajęciem całego jelita grubego – (pancolitis) |

Z: Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006; 55:749-753.

5.1.2. SKALE AKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WE WZJG

5.1.2.1. Skala Aktywności Truelove’a i Witts’a.

W roku 1955 Truelove i Witts byli pierwszymi, którzy opublikowali wyniki podwójnie kontrolowanej próby leczenia steroidami aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG). Autorzy badań użyli własnej skali, stworzonej na potrzeby badania do oceny aktywności choroby, którą później opatrzono nazwą Skala Aktywności Truelove’a i Witts’a (ang. Truelove and Witts Severy Index, Tabela 2). Składa się na nią sześć parametrów klinicznych i laboratoryjnych:

- liczba stolców na dobę,
- obecności krwi w stolcu,
- temperatury,
- tętna,

- stężenia hemoglobiny,
- odczynu Biernackiego (OB).

Remisja kliniczna w tej klasyfikacji była określona jako:

- 1-2 stolców bez krwi na dobę,
- brak gorączki i częstoskurczu,
- prawidłowe stężenie hemoglobiny,
- prawidłowe OB,
- przybranie masy ciała.²⁶

Skala Aktywności Truelove'a i Witts'a ma dwa ważne ograniczenia: po pierwsze jej definicje „remisja kliniczna,” „poprawa” i „bez poprawy” lub „pogorszenie” nie zostały uwierzytelnione. Po drugie skala ta nie jest ilościowa, czyli nie generuje punktacji aktywności choroby. Z tych powodów Skala Aktywności Truelove'a i Wittsa jest uważana jako niewystarczająca do rozróżnienia zmian w aktywnej postaci WZJG.

| Tabela 2 SKALA AKTYWNOŚCI TRUELOVE'A I WITTS'A (TRUELOVE AND WITTS SEVERITY INDEX) | | | |
|--|-----------------|--|---------------------------|
| Zmienna | Łagodna choroba | Umiarkowana choroba | Ciężka choroba |
| Stolce (ilość /dobę) | <4 | Nasilenie pomiędzy postacią łagodną a ciężką | >6 |
| Krew w stolcu | Sporadycznie | | Często |
| Temperatura (°C) | Prawidłowa | | >37.5 |
| Puls (udeżenia /minutę) | Prawidłowy | | >90 |
| Hemoglobina | Prawidłowa | | <75% prawidłowej wartości |
| OB (mm/ godz.) | ≤30 | | >30 |
| Z: Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. Br Med J. 1955; 2:1041-1048. | | | |

5.1.2.2. Skala Powella-Tucka.

W roku 1978 Powell-Tuck i wsp. opublikowali wyniki swojego badania porównującego zastosowanie 10 mg doustnego prednisolonu stosowanego cztery razy dziennie z 40 mg dawką stosowaną raz dziennie w leczeniu aktywnej postaci WZJG. Podczas tego badania autorzy opisali skalę aktywności choroby, która potem została nazwana Skalą Powella-Tucka

(ang. Powell-Tuck Index, Tabela 3), również znaną jako Skala Św. Marka (ang. St. Mark's Index). Skala ta składa się z dziesięciu zmiennych:

- ogólne samopoczucie,
- ból brzucha,
- liczba wypróżnień,
- konsystencja stolca,
- krwawienie,
- jadłowstręt,
- nudności i wymioty

| Tabela 3 | | | | |
|---|--|---|---|---|
| SKALA POWELLA-TUCKA | | | | |
| (POWELL-TUCK INDEX, również znany jako ST. MARK'S INDEX) | | | | |
| Zmienna | Punktacja | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Samopoczucie | Prawidłowe | Oslabione, ale zdolny do prowadzenia aktywnego życia | Obniżona aktywność | Niezdolny do pracy |
| Ból brzucha | Brak bólu brzucha | Z wypróżnieniami | Bardziej przewlekły | |
| Częstotliwość wypróżnień | <3 w ciągu 24 godzin | 3-6 w ciągu 24 godzin | >6 w ciągu 24 godzin | |
| Konsystencja stolca | Prawidłowa lub wariant prawidłowy | Niecałkiem uformowany | Płynny | |
| Krwawienie | Brak oznak krwawienia | Śladowa ilość | Więcej niż śladowa ilość | |
| Anorexia | Brak | Obecna | | |
| Nudności i wymioty | Brak | Obecne | | |
| Wrażliwość brzuszna | Nie | Łagodna | Wyraźna | Reakcja otrzewnowa (rebound tenderness) |
| Oczy, stawy, jama ustna lub komplikacje skórne | Nie | Łagodne w 1 miejscu | Silne lub łagodne w ≥2 miejscach | |
| Temperatura | <37.1°C | 37.1-38°C | >38°C | |
| Wygląd w badaniu sigmoidoskopowym (zmienna dowolna) | Zmiany niekrwotoczne (nie krwawiące samoistnie lub przy delikatnym dotyku) | Krwotoczne (krwawienie przy delikatnym dotyku, ale bez samoistnego krwawienia przed instrumentem) | Krwotoczne (samoistne krwawienie przed instrumentem w pierwszym badaniu z krwawieniem przy delikatnym dotyku) | |

Z: Powell-Tuck J, Day DW, Bucknell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones JE. Correlation between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 1982; 27:533-537.

- tkliwość brzuszna,
- objawy pozajelitowe (oczy, jama ustna, stawy, skóra),
- temperatura ciała.

Punktacja skali ma zasięg od 0 do 20 punktów. Dodane do tej skali zostały zmiany endoskopowe, a dokładniej prosta ocena zmian obserwowanych w sigmoidoskopii (0-2 punktów), podwyższając całkowitą punktację skali do 22 punktów. Wygląd śluzówki w sigmoidoskopii jest zmienną dowolną tej skali, może ale nie musi być uwzględniany.

Remisja została zdefiniowana podczas badania jako 0, a poprawa jako obniżenie punktacji ≥ 2 punkty. Ani Skala Powella-Tucka ani definicje remisji i poprawy nie zostały uwierzytelnione. W związku z tym, każda z dziesięciu klinicznych zmiennych została skorelowana z oceną śluzówki w sigmoidoskopii.²⁷ Krwawienie z odbytu, bóle brzucha, częstotliwość wypróżnień, konsystencja stolca, i ogólne samopoczucie najlepiej korelowały ze zmianami endoskopowymi. Ocena błony śluzowej w badaniu endoskopowym w niewielkim stopniu przyczynia się do punktowej rozbieżności w Skali Powella-Tucka, ponieważ tylko 2 punkty z maksymalnej ilości 22 punktów skali pochodzą z oceny sigmoidoskopowej.²⁸

5.1.2.3. Skala Schroedera

W 1987 roku Schroeder i współpracownicy wykonywali giętką proktosigmoidoskopie podczas placebo-kontrolowanej próby z zastosowaniem doustnej mesalazyny o powolnym uwalnianiu (Asacol; Procter & Gamble, Cincinnati, OH), w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.²⁹ W tym samym 1987 roku, jedenaście zmiennych ze skali Powella-Tucka zostało ujętych w uproszczoną w Skalę Schroedera (ang. Schroeder Scale, Tabela 4). Ta 12 punktowa skala jest również nazywana Skalą Mayo (ang. Mayo score or Disease Activity Index - DAI). Składa się ona z czterech punktowanych parametrów:

- częstotliwości wypróżnień (uwzględniając normalną liczbę stolców u pacjenta),
- krwawienia z odbytu (uwzględniając najbardziej nasilony dzień krwawienia),
- ocenę giętkiej prokto-sigmoidoskopii,
- ogólną ocenę lekarza.

W tej skali wygląd śluzówki był opisywany przy użyciu 4-punktowej skali endoskopowej (0-3). Ocena endoskopowej poprawy w zakresie gojenia błony śluzowej (ang. mucosal healing) podczas badań z Infliximabem (IFX) nie została uwierzytelniona.³⁰

| Tabela 4 SKALA SCHROEDERA również znana jako SKALA MAYO lub SKALA AKTYWNOŚCI CHOROBY (SCHROEDER SCORE, MAYO SCORE, MAYO CLINIC SCORE lub DISEASE ACTIVITY INDEX – DAI) |
|--|
| <p>Częstotliwość wypróżnień*</p> <p>0 = Normalna ilość wypróżnień dla danego pacjenta 1 = 1-2 wypróżnień /dzień więcej niż normalnie 2 = 3-4 wypróżnień / dzień więcej niż normalnie 3 = 5 lub >5 wypróżnień / dzień więcej niż normalnie *Każdy pacjent jest swoją kontrolą aby ustalić stopień odchylenia w ilości wypróżnień.</p> |
| <p>Krwawienie z odbytu**</p> <p>0 = krew niewidoczna 1 = Ślad krwi ze stolcem w mniej jak w połowie wypróżnień 2 = Oczywista krew w stolcu w większości wypróżnień 3 = Wypróżnienie samą krwią **Dzienna punktacja krwawienia reprezentuje najbardziej nasilony dzień krwawienia</p> |
| <p>Ocena giętkiej prokto-sigmoidoskopii</p> <p>0 = Normalna lub nieaktywna choroba 1 = Łagodnie zmieniona (zaczerwienienie, zatarta siatka naczyńniowa, niewielka kruchość śluzówki) 2 = Umiarkowanie zmieniona (wyraźne zaczerwienienie, niewidoczna siatka naczyńniowa, bardzo kucha, nadżerki) 3 = Silnie zmieniona (samoistne krwawienie, owrzodzenia)</p> |
| <p>Ogólna ocena lekarza***</p> <p>0 = Prawidłowa (bez objawów zapalenia, pacjent czuje się dobrze, a ocena z giętkiej prokto-sigmoidoskopii wynosi 0) (częstotliwość wypróżnień = 0, krwawienie z odbytu = 0, ocena funkcjonalności pacjenta = 0) 1 = Łagodna choroba (łagodne objawy; - proktoskopowa ocena była z niewielkimi odchyleniami) (podpunkt powinien być w większości punktowany 1: częstotliwość wypróżnień = 0 lub 1; krwawienie z odbytu = 0 lub 1; ocena aktywności pacjenta = 0 lub 1; ocena sigmoidoskopowa = 0 lub 1) 2 = Umiarkowana choroba (bardziej poważne odchylenia i prokto-sigmoidoskopowa ocena i punktacja objawów od 1 do 2) (podpunkt powinien być w większości punktowany 2: częstotliwość wypróżnień = 1 lub 2; krwawienie z odbytu = 1 lub 2; ocena aktywności pacjenta = 1 lub 2; ocena sigmoidoskopowa = 1 lub 2) 3 = Silna aktywność choroby (prokto-sigmoidoskopowa ocena i punktacja objawów od 2 do 3 i pacjent prawdopodobnie potrzebuje steroido-terapii i prawdopodobnie hospitalizacji) (podpunkt powinien być w większości punktowany 3: częstotliwość wypróżnień = 2 lub 3; krwawienie z odbytu = 2 lub 3; ocena aktywności pacjenta = 2 lub 3; ocena sigmoidoskopowa = 2 lub 3) ***Ogólna ocena lekarza brała pod uwagę trzy inne kryteria: dzienne zapisy bólu brzucha pacjenta, ogólny stan samopoczucia oraz inne obserwacje, jak również zmiany fizyczne i stan wyników pacjenta.</p> |
| <p>Samooceńca funkcjonowania (aktywności życiowej) pacjenta (ta zmienna nie jest częścią podliczanej 12 punktowej skali, ale jest brana pod uwagę jako ogólna ocena samopoczucia podczas ogólnej oceny lekarza (physician's global assesment score))</p> <p>0 = Ogólnie dobra 1 = Nieco poniżej normy 2 = Słaba 3 = Fatalna</p> |
| <p>Z: Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. N Engl J Med. 1987;317:1625-1629.</p> |

5.1.2.4. Skala Sutherlanda, lub jak jest również znana Skala Aktywności Wrzodzącego Zapalenia Jelita Grubego (UCDAI).

W tym samym roku (1987) Sutherland i współpracownicy wykonywali ocenę sigmoidoskopową w trakcie kontrolowanej-placebo próby z użyciem wlewek z mesalaminą (Rowasa enemas; Solvey, Brussels, Belgium) w leczeniu zmian zapalnych w dystalnej części

jelita grubego u pacjentów z WZJG.³¹ Bardzo podobna skala do skali Mayo, została stworzona aby umożliwić obiektywną ocenę skuteczności leczenia farmakologicznego. Została ona nazwana później Skalą Sutherlanda; jest również znana jako Skala Aktywności Wrzodzącego Zapalenia Jelita Grubego (ang. Ulcerative Colitis Disease Activity Index – UCDAI, Tabela 5). Skala opisuje cztery parametry w skali od 0 (stan prawidłowy) do 3 (zmiany najbardziej nasilone). Suma 12 punktów to obraz najbardziej nasilonej postaci choroby. W skali tej ujęte są następujące parametry:

- częstotliwość wypróżnień,
- obecność krwi w stolcu,
- obraz błony śluzowej jelita grubego,
- ocena kliniczna stanu chorego przez lekarza.

| Tabela 5 SKALA SUTHERLANDA również znana jako SKALA AKTYWNOŚCI WZJG (SUTHERLAND INDEX lub ULCERATIVE COLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX – UCDAI) |
|--|
| Częstotliwość wypróżnień 0 = Normalna 1 = 1-2 wypróżnień / dzień > normalna 2 = 3-4 wypróżnień / dzień > normalna 3 = >4 wypróżnienia / dzień > normalna |
| Krwawienie z odbytu 0 = Brak 1 = Ślad krwi 2 = Oczywista krew 3 = W większości krew |
| Wygląd śluzówki 0 = Prawidłowa 1 = Łagodnie krucha 2 = Umiarkowanie krucha 3 = Wysięk zapalny, samoistne krwawienie |
| Ocena aktywności choroby przez lekarza 0 = Prawidłowa 1 = Łagodna 2 = Umiarkowana 3 = Silna |
| Z: Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, Martin T, Sparr J, Prokipchuk E, Borgen L. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. <i>Gastroenterology</i> . 1987;92:1894-1898. |

Za kliniczną odpowiedź na leczenie uważa się zmniejszenie wyniku o co najmniej 2 punkty. Skala Sutherlanda również nie została uwierzytelniona.

Obie powyżej zaprezentowane skale (Skala Schroedera i Skala Sutherlanda) są skalami złożonymi, w skład których wchodzi trzy zmienne kliniczne oraz ocena punktowa zmian uwidocznionych w badaniu endoskopowym. Zaletą obu tych skal jest uwzględnienie obrazu endoskopowego jako kryterium diagnostycznego.

5.1.2.5. Skala Rachmilewiza lub Skala Aktywności Klinicznej (CAI).

W roku 1988 Rachmilewitz i wsp. opublikowali wyniki próby z zastosowaniem mesalazyny powlekanej (Clevoral; Smith Kline Beecham, United Kingdom) i sulfasalazyny w leczeniu aktywnej postaci WZJG.³² W tym badaniu autorzy stworzyli skalę do pomiaru aktywności choroby, która została nazwana Skalą Aktywności Klinicznej (ang. Clinical Activity Index – CAI, Tabela 6) i składa się z siedmiu zmiennych:

- liczby stolców,
- obecność krwi w stolcu,
- całkowitej oceny stanu i objawów pacjenta przez badającego,
- bólów brzucha,

| Tabela 6 | | | | | |
|--|------------------|-------------------------|--------------------------|---|---------------------|
| SKALA AKTYWNOŚCI KLINICZNEJ, również znana jako SKALA RACHMILEWITZA | | | | | |
| (CLINICAL ACTIVITY INDEX – CAI lub RACHMILEWITZ INDEX) | | | | | |
| Zmienna | Punktacja | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Ilość stolców w tygodniu | <18 | 18-35 | 36-60 | >60 | |
| Krew w stolcu | Brak | -- | Mała ilość | -- | Duża ilość |
| Całkowita ocena stanu i objawów pacjenta przez badającego | Dobry | Średni | Słaby | Bardzo słaby | |
| Ból brzucha/skurcze brzucha | Brak | Łagodny | Umiarkowany | Ostry | |
| Podwyższona temperatura z powodu zapalenia okrężnicy (°C) | 37-38 | | | >38 | |
| Objawy pozajelitowe (każdy 3 punkty) | | | | Zapalenie tęczówki, rumień guzowaty, zapalenie stawów | |
| Badania laboratoryjne | | OB>50 w pierwszej godz. | OB>100 w pierwszej godz. | | Hemoglobina <100g/l |

Z: Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. BMJ. 1989; 298:82-86.

- podwyższonej temperatury spowodowanej zapaleniem okrężnicy,
- objawów pozajelitowych,
- badań laboratoryjnych.

Punktacja skali obejmuje zakres od 0 do 29 punktów (wyższa punktacja oznacza większe nasilenie choroby). Skala została ponownie sprawdzona w jednym badaniu klinicznym, w którym remisja kliniczna została zdefiniowana jako wynik CAI ≤ 4 punkty.³³

5.1.2.6. Skala Lichtigera.

Lichtiger i wsp. w 1990r. opublikowali wyniki pilotażowej próby z dożylnie podawaną cyklosporyną w leczeniu ciężkiej, aktywnej, steroido-opornej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W tej próbie autorzy opisali Zmodyfikowaną Skalę Nasilenia Truelove'a i Wittsa (MTWSI, Tabela 7), również znaną jako Skala Lichtigera.³⁴ Skala ta składa się z ośmiu zmiennych:

- liczby stolców w ciągu dnia,
- nocnych luźnych stolców,
- obecności krwi w stolcu (procent wypróżnień),
- nietrzymania stolca,
- bólów brzucha,
- ogólnego samopoczucia,
- nadwrażliwości trzewna,
- potrzeby używania leków przeciwbiegunkowych.

| Tabela 7 | | | | | | |
|--|-----------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------|---------|
| SKALA LICHTIGERA również znana jako ZMODYFIKOWANA SKALA NASILENIA TRUELOVE'A I WITSA (LICHTIGER INDEX lub MODIFIED TRUELOVE AND WITTS SEVERITY INDEX – MTWSI) | | | | | | |
| Zmienna | Punktacja | | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Luźne stolce (ilość w ciągu dnia) | 0-2 | 3 lub 4 | 5 lub 6 | 7-9 | ≥10 | |
| Nocne luźne stolce | Nie | Tak | | | | |
| Krew w stolcu (% wypróżnień) | 0 | <50 | ≥50 | 100 | | |
| Nietrzymanie stolca | Nie | Tak | | | | |
| Ból brzucha/skurcze brzucha | Brak | Łagodny | Umiarkowany | Ostry | | |
| Ogólne samopoczucie | Doskonałe | Bardzo dobre | Dobre | Średnie | Słabe | Fatalne |
| Wrażliwość brzuszna | Nie | Łagodna i umiejscowiona | Łagodna do umiarkowanej i rozlana | Ostra lub reakcja otrzewnowa | | |
| Potrzeba używania leków przeciwbiegunkowych | Nie | Tak | | | | |

Z: Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporine in treatment of severe active ulcerative colitis. Lancet. 1990;336:16-19.

Punktacja obejmuje punkty od 0 do 21. Odpowiedź kliniczna była początkowo zdefiniowana jako ≥50% redukcji w punktacji od wartości wyjściowej. Następnie, odpowiedź kliniczna została zdefiniowana jako wartość w skali Lichtiger <10 punktów w dwóch dniach następujących po sobie.³⁵ W 2005 r. remisja została zdefiniowana jako wartość ≤3 w skali

Lichtigera.³⁶ Zarówno skala Lichtigera jak i definicja odpowiedzi klinicznej lub remisji nie zostały potwierdzone.

5.1.2.7. Skala Seo'a, lub po prostu Skala Aktywności (AI).

W roku 1992 Seo opisał skalę aktywności (ang. Activity Index – AI, Tabela 8).³⁷ Skala ta oparta jest na 18 klinicznych, laboratoryjnych i endoskopowych zmiennych zebranych u 72 pacjentów w trakcie 85 klinicznych nawrotów choroby. Seo przeprowadził wieloczynnikową analizę, aby opracować wzór, który najlepiej potrafiłby przewidzieć Klasyfikację Skali Nasilenia Truelove'a i Witta (ang. Truelove and Witt's Severity Index Classification) jako łagodną, umiarkowaną lub ciężką dla każdego pacjenta. Pięć zmiennych zostało zdefiniowanych:

- obecność krwi w stolcu,
- ilość wypróżnień na dzień,
- OB,
- stężenie hemoglobiny,
- stężenie albuminy w surowicy krwi.

Skala aktywności (AI) jest obliczana w następujący sposób:

$$\text{AI} = 60 \times \text{krew w stolcu} + 13 \times \text{ilość wypróżnień} + 0.5 \times \text{OB} - 4 \times \text{hemoglobina} - 15 \times \text{albumina} + 200.$$

Punktacja obejmuje zakres od 50 do 250 punktów. Punktacja skali aktywności <150 punktów, 150-200 punktów, oraz >200 punktów koresponduje odpowiednio z łagodną, umiarkowaną oraz ciężką aktywnością choroby, jak została określona w Skali Nasilenia Truelove'a i Witta'a. W późniejszych badaniach na pacjentach z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, skala aktywności <180 punktów po 2 tygodniach podawania dożylnych glikokortykosteroidów przewidywała remisję, a punktacja w skali aktywności >200 przewidywała kolektomię.^{38,39} Skala aktywności (AI) w sposób znaczący określała odpowiedź na infliximab lub konieczność wykonania kolektomii w próbie klinicznej.⁴⁰ Również znacząco koreluje z wynikami endoskopowymi.⁴¹ Granica <120 punktów idzie w parze ze zdefiniowaną przez pacjenta remisją (ang. Patient-Defined Remission), a redukcja o >30 punktów od lini bazowej ze znaczącą poprawą (ang. Patient-Defined Significant Improvement).

| Tabela 8 | | |
|--|------------------|-------|
| SKALA SEO'A | | |
| (SEO SCORE - SCORING SYSTEM FOR THE COMPLEX INTEGRATED DISEASE ACTIVITY INDEX - AI) | | |
| Zmienna | Punktacja | |
| Krew w stolcu | | x 60 |
| Śladowa ilość lub brak | 0 | |
| Obecna | 1 | |
| Ilość wypróżnień / dzień | | x 13 |
| ≤4 | 1 | |
| 5-7 | 2 | |
| ≥8 | 3 | |
| OB (mm/h) | | x 0.5 |
| Hemoglobina (g/dl) | | x -4 |
| Albumina (g/dl) | | x -15 |
| Stała | | 200 |
| Końcowa punktacja jest sumą wyników z prawej kolumny. | | |
| Z: Seo M, Okada M, Yao T, et al. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. <i>Am J Gastroenterol</i> 1992;87: 971-976. | | |
| Seo M, Okada M, Yao T, et al. Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis; comparison of a new activity index and Truelove and Witts classification. <i>Am J Gastroenterol</i> . 1995;90:1759-1763. | | |

5.1.2.8. Ogólna Ocena Lekarska.

Skala Ogólnej Oceny Lekarskiej (ang. Physician Global Assessment) jest wieloelementową skalą aktywności choroby, która używa oceny lekarza do określenia poprawy lub pogorszenia stanu klinicznego pacjenta w oparciu o aktywność choroby, jak i o nasilenie objawów w porównaniu do punktu wyjścia (Tabela 9).⁴² Skala została stworzona w 1993 r. przez Hanauera i wsp. jako ocena w placebo-kontrolowanej próbie mesalazyny o długotrwałym uwalnianiu (Pentasa; Ferring, Copenhagen, Denmark, and Shire, Basingstoke, United Kingdom) w leczeniu aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W tej właśnie próbie skala ta została po raz pierwszy wykorzystana. Punktacja skali ma zakres od 1 do 6 punktów, gdzie najwyższa punktacja oznacza ciężki przebieg choroby. Powodzenie leczenia było zdefiniowane w punktacji PGA jako 1 lub 2, podczas gdy korzystne leczenie zdefiniowano jako poprawę w punktacji PGA w porównaniu z punktacją wyjściową, a remisję jako 1 punkt w skali PGA. Skala Ogólnej Oceny Lekarskiej, jak i definicje powodzenie leczenia, korzystne leczenie, lub remisja nie zostały uwierzytelnione.

| Tabela 9 | |
|--|----------------------------------|
| OGÓLNA OCENA LEKARSKA | |
| (PHYSICIAN GLOBAL ASSESSMENT – PGA) | |
| Punktacja | Opis |
| 1 | Całkowite ustanie objawów |
| 2 | Wyraźne złagodzenie dolegliwości |
| 3 | Umiarkowana poprawa dolegliwości |
| 4 | Niewielka poprawa dolegliwości |
| 5 | Bez poprawy |
| 6 | Nasilenie dolegliwości |

Z: Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, and the Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:1188-1197.

5.1.2.9. Ogólna Ocena Badacza.

W roku 1998 Hanauer i wsp. ponownie opublikowali wyniki placebo-kontrolowanej próby tym razem wlewów doodbytniczych z budesonidu stosowanych w aktywnej dystalnej formie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W tym doniesieniu opisali oni skalę aktywności choroby, którą nazwali Ogólną Oceną Badacza (ang. Investigators Global Evaluation, Tabela 10).⁴³ Zakres punktacji skali wynosi od 0 do 4 punktów, w czym remisja została określona jako ≤ 3 wypróżnienia dziennie, bez świeżej krwi w stolcu, bez parcia na stolec i bez bólu brzucha lub bolesnych wypróżnień oraz stopień 0 nasilenia zmian zapalnych w sigmoidoskopii. Ogólna Ocena Badacza i definicja remisji nie zostały uwierzytelnione.

| Tabela 10 OGÓLNA OCENA BADACZA (INVESTIGATORS GLOBAL EVALUATION) | |
|--|--|
| Punktacja | Opis |
| 0 | Prawidłowy lub w remisji |
| 1 | Łagodny (dolegliwości obecne ale nieuciążliwe) |
| 2 | Umiarkowany (dolegliwości uciążliwe) |
| 3 | Ostry (dolegliwości przeszkadzają w codziennym funkcjonowaniu) |
| 4 | Powodujące niezdolność (dolegliwości nie pozwalają pacjentowi w kontynuacji codziennych zajęć) |

Z: Hanauer S, Robinson M, Pruitt R, Lazenby AJ, Persson T, Nilsson LG, Walton-Bowen K, Haskell LP, Levine JG, for the US Budesonide Enema Study Group. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. *Gastroenterology*. 1998; 115:525-532.

5.1.2.10. Skala Walmsleya.

Skala Walmsleya nazywana również - Prostą Skalą Klinicznej Aktywności Zapalenia Jelita Grubego (ang. Simple Clinical Colitis Activity Index) została opracowana przez Walmsleya i wsp. dla ułatwienia wstępnej oceny wystąpienia zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przez lekarzy rodzinnych.⁴⁴ Skala ta opiera się na sześciu kryteriach:

- liczbie wypróżnień w ciągu dnia,
- liczbie wypróżnień w ciągu nocy,
- nagłości defekacji,
- obecności krwi w stolcu,
- ogólnym samopoczuciu,
- objawach pozajelitowych (Tabela 11).

Badacze zmodyfikowali skalę Powella-Tucka, dodając kilka przez siebie opracowanych zmiennych (nocną liczbę wypróżnień i nagłość wypróżnień) oraz zamieniając ogólne pytanie o zdrowie pacjenta ze skali Powella-Tucka, na ogólną ocenę samopoczucia ujętej ze skali

Harveya and Bradshawa używanej w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Ponieważ w SCCAI nie są uwzględnione badania laboratoryjne ani wyniki badań endoskopowych, może być ona wykorzystywana do oceny chorych w trybie ambulatoryjnym lub jako wskazówka dla chorych, umożliwiającą modyfikację leczenia i sugerującą konieczność konsultacji z lekarzem. Zakres punktacji obejmuje od 0 do 19 punktów. Mimo, że remisja kliniczna jak i kryteria odpowiedzi na leczenie, nie zostały zdefiniowane w badaniu Walmsleya i wsp., wykazano, że granica < 2.5 punktów koreluje z Remisją Zdefiniowaną Przez Pacjenta (Patient-Defined

| Tabela 11 | | | | | |
|--|-----------------|------------------------|-----------------------|------------------------|---------|
| SKALA WALMSLEYA również znana jako PROSTA SKALA AKTYWNOŚCI ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (WALMSLEY INDEX lub SIMPLE CLINICAL COLITIS ACTIVITY INDEX – SCCAI) | | | | | |
| Objawy | Punktacja | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Liczba wypróżnień (w ciągu dnia) | 1-3 | 4-6 | 7-9 | >9 | |
| Liczba wypróżnień (w nocy) | | 1-3 | 4-6 | | |
| Nagła potrzeba wypróżnienia | | Pilna | Natychmiastowa | Nietrzymanie stolca | |
| Krew w stolcu | | Ślad | Sporadycznie jawna | Przeważnie jawna | |
| Ogólne samopoczucie | Bardzo dobre | Nieco poniżej normy | Złe | Bardzo złe | Fatalne |
| Zapalenie stawów, piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty, zapalenie tęczy | | 1 za każdy objaw | | | |

Z: Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. Gut. 1998; 43:29-32.

Remission), a obniżenie o > 1.5 punktów od punktu wyjścia koreluje ze Zdefiniowaną Przez Pacjenta Istotną Poprawą (ang. Patient-Defined Significant Improvement).

5.1.2.11. Skala poprawy oparta na indywidualnej punktacji objawów.

W 2002 Levine i wsp. zaprezentowali wyniki badań kontrolowanej próby balsalazidu stosowanego do leczenia aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W tym badaniu autorzy opisali skalę do oceny poprawy stanu klinicznego, opartą na indywidualnej punktacji objawów choroby (ang. Improvement Based on Individual Symptom Score, Tabela 12).⁴⁵ Ocena ta obejmowała takie objawy jak:

- krwawienie z odbytu,
- ocena funkcjonowania (aktywności życiowej) pacjenta,
- częstotliwość wypróżnień,
- ból brzucha,

| Tabela 12 SKALA POPRAWY OPARTA NA INDYWIDUALNEJ PUNKTACJI OBJAWÓW (IMPROVEMENT BASED ON INDIVIDUAL SYMPTOM SCORES) |
|---|
| Krwawienie z odbytu Normalne (0) = Krew niewidoczna Łagodne (1) = Ślad krwi w stolcu Umiarkowane (2) = Oczywista krew w stolcu Silne (3) = Wypróżnienie samą krwią |
| Ocena funkcjonowania (aktywności życiowej) pacjenta Normalna (0) = Brak dolegliwości Łagodna (1) = Świadom dolegliwości, łatwo tolerowane, nie przeszkadzają w codziennym funkcjonowaniu (w pracy, wolnym czasie, spaniu, posiłkach) Umiarkowana (2) = Dolegliwości powodują sporadycznie utrudnienia w życiu codziennym Poważna (3) = Dolegliwości powodują częste utrudnienia w życiu codziennym |
| Częstotliwość wypróżnień (wypróżnienie zdefiniowane jako oddanie stolca, stolca z krwią, lub samej krwi) Normalna (0) = Normalna ilość wypróżnień (średnia lub mniej jak średnia ilość wypróżnień dziennie dla pacjenta gdy choroba nie jest aktywna) Łagodna (1) = 1 do 2 wypróżnień więcej niż normalnie Umiarkowana (2) = 3 do 4 wypróżnień więcej niż normalnie Poważna (3) = 5 lub >5 wypróżnień więcej niż normalnie |
| Ból brzucha Normalny (0) = Brak bólu Łagodny (1) = Łagodny ból Umiarkowany (2) = Umiarkowany ból Silny (3) = Silny ból |
| Ocena sigmoidoskopowa (sigmoidoskopowa ocena śluzówki okrężnicy, bez przygotowania, będzie ustalona na wysokości 10cm lub na obszarze okrężnicy najbardziej zmienionym chorobowo) Normalna (0) = Prawidłowa śluzówka Łagodnie zmieniona (1) = Obrzęknięta śluzówka, zatarta siatka naczyń, delikatnie granulowana śluzówka bez owrzodzeń Umiarkowanie zmieniona (2) = Krucha, przekrwiona, silnie granulowana z małymi owrzodzeniami Silnie zmieniona (3) = Widziane owrzodzenia, samoistne krwawienie |
| Ogólna ocena lekarza (oparty na całkowitej ocenie aktywności choroby przez lekarza) Nieaktywny proces (0) = Nieaktywny proces chorobowy Łagodny (1) = Łagodna aktywność choroby Umiarkowany (2) = Umiarkowana aktywność choroby Silny (3) = Silna aktywność choroby |
| Z: Levine DS, Riff DS, Pruitt R, Wruble L, Koval G, Sales D, Bell JK, Johnson LK. A randomized, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75g), balsalazide (2.25g) and mesalamine (2.4g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2002;97:1398-1407. |

- ocenę sigmoidoskopową,
- ogólną ocenę lekarza (ang. physician's global assessment – PGA, Tabela 9).

Punktacja za każdą pozycję obejmowała zakres od 0 do 3 punktów (stan prawidłowy do ciężkiego). Poprawa została zdefiniowana jako redukcja w punktacji w porównaniu z punktacją wyjściową ≥ 1 punkt w ocenie krwawienia z odbytu, jak i w co najmniej w jeszcze jednym ocenianym objawie. Skala oceny poprawy nasilenia objawów klinicznych oparta na indywidualnej punktacji objawów (ang. Improvement Based on Individual Symptom Scores) nie została uwierzytelniona jako wskaźnik aktywności choroby.

5.1.2.12. Skala Feagana.

W 2005 roku Feagan i wsp. opublikowali wyniki placebo-kontrolowanej próby z przeciwciałem anti- $\alpha 4\beta 7$ integrynie (MLN-02) używanej w leczeniu aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W tej próbie Skala Feagana, zwana też Klinikzną Punktacją Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ang. Ulcerative Colitis Clinical Score - UCCS, Tabela 13) została opisana po raz pierwszy.⁴⁶ Ten instrument oceny aktywności choroby składa się z czterech parametrów:

- liczby wypróżnień,
- krwawienie z odbytu,
- ocena funkcjonalności (aktywności) pacjenta,
- ogólnej oceny lekarza (ang. physician's global assessment).

Skala ta w rzeczywistości jest modyfikacją skali Mayo opisanej wcześniej. Punktacja skali ma zakres od 0 do 12 punktów. Wyższa punktacja określa bardziej aktywną chorobę. Remisja kliniczna została zdefiniowana jako punktacja 0 lub 1 w skali Feagana. Odpowiedź kliniczna na leczenie została zdefiniowana w badaniu jako poprawa o 3 lub więcej punktów w skali UCCS. Żadna ze skal, ani UCCS, ani definicja klinicznej remisji lub odpowiedzi klinicznej nie zostały uwierzytelnione.

| Tabela 13 SKALA FEAGANA również znana jako KLINICZNA PUNKTACJA WRZODZEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (FEAGAN INDEX lub ULCERATIVE COLITIS CLINICAL SCORE – UCCS) |
|---|
| Częstotliwość wypróżnień* 0 = Normalna ilość wypróżnień dla tego pacjenta 1 = 1 do 2 wypróżnień więcej niż normalnie 2 = 3 do 4 wypróżnień więcej niż normalnie 3 = 5 lub >5 wypróżnień więcej niż normalnie *Odnosi się do normalnej ilości wypróżnień dziennie w czasie gdy pacjent jest w remisji. |
| Krwawienie z odbytu 0 = brak 1 = Ślad krwi w stolcu 2 = Oczywista krew w stolcu 3 = Wypróżnienie samą krwią |
| Ocena funkcjonalności pacjenta 0 = Ogólnie dobra 1 = Nieco poniżej normy 2 = Słaba 3 = Fatalna |
| Ogólna ocena lekarza ** 0 = Nieaktywny proces chorobowy 1 = Łagodna aktywność choroby 2 = Umiarkowana aktywność choroby 3 = Silna aktywność choroby **Opinia, która oparta jest na codziennych obserwacjach dolegliwości bólowych brzucha i ogólnym samopoczuciu pacjenta, jak i jego innych obserwacjach i odchyleniach. |
| Z: Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak R, Pare P, McDonald JWD, Dube R, Cohen A, Steinhardt H, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. N Engl J Med. 2005; 352:2499-2507. |

5.1.2.13. Skala aktywności choroby we WZJG.

Skala aktywności choroby we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (ang. Disease Activity in Ulcerative Colitis, Tabela 14) jest skalą zaakceptowaną przez uczestników Europejskiego Konsensusu w celu rozpoznawania i prowadzenia chorych z WZJG, zorganizowanego przez Europejską Organizację Crohn'a i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ang. European Crohn's and Colitis Organization - ECCO).⁴⁷ Skala ta to zmodyfikowana skala Truelove'a i Witts'a. Spośród wszystkich uczestników Konsensusu (59 osób), 31 uznało kryteria Truelove'a i Wittsa za użyteczne w zastosowaniu klinicznym, w połączeniu z badaniem sigmoidoskopowym do potwierdzenia aktywnego zapalenia okrężnicy. W skali aktywności choroby we WZJG, aktywność kliniczna jest pogrupowana w następujące kategorie: łagodna, umiarkowana i ciężka. Ta klasyfikacja pozwala na łatwe jej zastosowanie w warunkach ambulatoryjnych, a kryteria ciężkiej choroby Truelove'a i Witts'a są wskazaniem do hospitalizacji w celu intensywnego leczenia, a także przewidywanego rezultatu postępowania (tylko 70% odpowiada na intensywne leczenie). Ważnym elementem jest odróżnienie umiarkowanej postaci choroby od łagodnej, ze względu na podjęcie skutecznej terapii.

| Tabela 14 | | | |
|--|--------------------------|----------------------|--------------------------|
| SKALA AKTYWNOŚCI CHOROBY WE WZJG dostosowana ze skali Truelove'a i Wittsa (DISEASE ACTIVITY IN ULCERATIVE COLITIS, adapted from TRUELOVE AND WITTS SEVERITY INDEX) | | | |
| Zmienna | Łagodna Choroba | Umiarkowana Choroba | Ciężka Choroba |
| Stolce (ilość /dobę) | <4 | 4 lub więcej jeżeli | ≥6 i |
| Puls (udeżeń/min) | <90 udeżeń na minutę | ≤90 udeżeń na minutę | >90 udeżeń na minutę lub |
| Temperatura (°C) | <37.5 °C | ≤37.8 °C | >37.8 °C lub |
| Hemoglobina | >11.5 g/dL | ≥10.5 g/dL | <10.5 g/dL lub |
| OB (mm/h) lub CRP (mg/L) | <20 mm/h CRP w normie | ≤30 mm/h ≤30 mg/L | >30 mm/h lub >30 mg/L |

Z: Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S., Reinisch W., Geboes K., Barakauskiene A., Feakins R., Flejou J.F., Herfarth H., Hommes D.W., Kupcinskas L., Lakatos P.L., Mantzaris G.J., Schreiber S., Villanacci V., Warren B.F. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). Journal of Crohn's and Colitis. 2008; 2:1-23.

5.1.2.14. Klasyfikacja Montrealska Nasilenia WZJG.

Klasyfikacja Montrealska Nasilenia Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ang. Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis, Tabela 15) jest w dużej mierze oparta na skali i kryteriach Truelove'a i Witts'a. Została ustalona w 2005 roku przez Grupę Roboczą (ang. Working Party) podczas Światowego Kongresu Gastroenterologii w Montrealu.⁴⁸ Grupa

Robocza ustaliła cztery kategorie aktywności/nasilenia rzutu choroby. Pierwszą kategorią – „S0” - są bezobjawowi pacjenci w klinicznej remisji. Kategorię „S1” stanowi łagodna postać choroby, w której pacjent podaje ≤ 4 stolców dziennie (z krwią lub bez), wykazuje brak wykładników choroby ogólnoustrojowej (tętno, temperatura ciała, stężenie hemoglobiny) oraz prawidłowy Odczyn Biernackiego (OB). Do kategorii „S2” zaliczani są pacjenci, którzy oddają > 4 stolce dziennie, z obecnością świeżej krwi i wykazują minimalną obecność ogólnoustrojowej toksyczności (przyspieszone tętno, podwyższoną temperaturę ciała, niskie stężenie hemoglobiny i podwyższone OB). Należą oni do grupy pacjentów z umiarkowanym nasileniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Czwartą grupę – „S3” stanowią pacjenci z ciężką postacią choroby. Pacjenci ci oddają ≥ 6 krwistych stolców dziennie, tachykardię > 90 uderzeń na minutę, temperaturę co najmniej 37.5°C , wartość stężenia hemoglobiny mniejszą niż $10.5\text{g}/100\text{ml}$, i OB o wartości co najmniej $30\text{mm}/\text{h}$.

| Tabela 15 | | | | |
|--|--------------------------|----------------------|--|--------------------------|
| KLASYFIKACJA MONTREALSKA NASILENIA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELTA GRUBEGO | | | | |
| (MONTREAL CLASSIFICATION OF SEVERITY OF ULCERATIVE COLITIS) | | | | |
| | S0 | S1 | S2 | S3 |
| | Remisja Kliniczna | Łagodne WZJG | Umiarkowane WZJG | Ciężkie WZJG |
| Ilość stolców / dzień | Bezobjawowa | ≤ 4 | > 4 | ≥ 6 i |
| Krew | | Może być obecna | Obecna | Obecna |
| Puls | | Wszystkie prawidłowe | Minimalne, lub brak oznak układowej toksyczności | > 90 uderzeń na minutę |
| Temperatura | | | | $> 37.5^{\circ}\text{C}$ |
| Hemoglobina | | | | $< 10.5\text{ g/dL}$ |
| OB | | | | $> 30\text{ mm/h}$ |
| Z: Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005; 19(suppl A):5-36. | | | | |

5.1.2.15. Skala nasilenia choroby zapalnej zbiornika.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), przy braku efektu leczenia zachowawczego, rozważa się chirurgiczne leczenie choroby. Istnieje kilka opcji chirurgicznych, na przykład ileo-stomia (ang. kock pouch) lub zachowanie funkcji zwieracza odbytu i przywrócenie ciągłości jelita (ang. ileal pouch-anal anastomosis – IPAA). W obu tych zabiegach niezbędne jest wytworzenie zbiornika z połączonych pętli końcowego odcinka jelita cienkiego. Zabiegów tego typu nie wykonuje się u pacjentów z ChLC. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego powikłania związane z wytworzonym zbiornikiem to zwykle stany zapalne, przetoki, zaparcia, nietrzymanie stolca, oraz przecieki w miejscach zespolenia. Najczęstszym powikłaniem jest pierwotnie rozwijający się stan zapalny zbiornika, który jest powiązany z klinicznym zespołem zwanym „pouchitis”. Sandborn (1994r.)

zapropował skalę aktywności choroby zapalnej zbiornika (ang. Pouchitis Disease Activity Index, Tabela 16)⁴⁹ która zawiera ocenę objawów klinicznych:

- częstotliwość oddawania stolca,
- krwawienie ze zbiornika,
- parcie lub skurcze,
- gorączkę;

oraz ocenę zmian endoskopowych:

- obrzęk śluzówki,
- granulację,

| Tabela 16 | |
|--|------------------|
| SKALA NASILENIA CHOROBY ZAPALNEJ ZBIORNIKA, (POUCHITIS DISEASE ACTIVITY INDEX - PDAI) | |
| KRYTERIA | PUNKTACJA |
| I. KLINICZNY | |
| A. Częstotliwość oddawania stolca | |
| 1. Normalna | 0 |
| 2. 1 do 2 wypróżnień / dzień więcej | 1 |
| 3. >3 wypróżnienia / dzień więcej | 2 |
| B. Krwawienie ze zbiornika | |
| 1. Brak lub rzadkie | 0 |
| 2. Obecne | 1 |
| C. Parcie / skurcze | |
| 1. Nieobecne | 0 |
| 2. Rzadkie | 1 |
| 3. Częste | 2 |
| D. Gorączka >100°F | |
| 1. Nieobecna | 0 |
| 2. Obecna | 1 |
| II. ENDOSOPOWE | |
| A. Obrzęk | 1 |
| B. Granulacja | 1 |
| C. Kruchość | 1 |
| D. Zatarta siatka naczyniowa | 1 |
| E. Wyсіk | 1 |
| F. Owrzodzenie | 1 |
| III. HISTOLOGIA | |
| A. Naciek komórek polimorficznych | |
| 1. Łagodny | 1 |
| 2. Umiarkowany (ropnie kryptowe) | 2 |
| 3. Silny (ropnie kryptowe) | 3 |
| B. Owrzodzenie w jednym polu o małym powiększeniu | |
| 1. <25% | 1 |
| 2. 25 do 50% | 2 |
| 3. >50% | 3 |
| Klasyczne zapalenie zbiornika jest zdefiniowane jako suma >7 punktów. | |
| Z: Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis and treatments. Gastroenterology. 1994; 107: 1856-60. | |

- kruchość,
- zatarcie siatki naczyniowej,
- wysięk,
- owrzodzenia;

jak i również ocenę histopatologiczną, z pobranych endoskopowo wycinków, która bierze pod uwagę:

- naciek komórek polimorficznych
- owrzodzenia w jednym polu o małym powiększeniu.

Przy użyciu skali aktywności choroby zapalnej zbiornika, można określić nasilenie i rodzaj zmian zapalnych w zbiorniku, co pozwala na lepsze rozpoznanie i zastosowanie odpowiedniego leczenia aby zapobiec chirurgicznemu usunięciu zbiornika, do czego może dojść w niektórych przypadkach, przy dużym nasileniu zmian zapalnych.

5.1.3. SKALE ENDOSKOPOWE WE WZJG

5.1.3.1. Skala Barona.

System oceny endoskopowej dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego został określony ponad 55 lat temu przez Barona i wsp., którzy zwrócili szczególną uwagę na ocenę zmienności w opisywaniu wyglądu śluzówki przez różnych endoskopistów, w badaniu sztywnym rektosigmoidoskopem u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.⁵⁰ Baron i dwóch współpracowników wyodrębnili 14 widocznych zmiennych, które zostały ocenione i porównane między obserwatorami. W badaniu przeprowadzonym przez Barona było 40% rozbieżności, biorąc pod uwagę stopniowanie wyglądu jako stan prawidłowy, łagodne, umiarkowane, czy ciężkie nasilenie zmian. Nie jest zaskoczeniem, że dwie zmienne (obecne lub nieobecne) były powiązane z większą zgodnością między obserwatorami niż zmienne stopniowane. Do zmiennych z >60% zgodnością między obserwatorami zaliczono:

- samoistne krwawienie (obecne lub nieobecne),
- kruchość śluzówki – krwawienie przy lekkim dotyku (obecne lub nieobecne),
- wilgotność (normalna – sucha, wilgotna – obrzęknięta),
- elastyczność (normalna, usztywniona/obkurczona),
- fałdy (prawidłowe, wyraźne półksiężycowate fałdy, obrzęknięte, nieobecne),
- duże głębokie naczynia (widoczne, niewidoczne),
- owrzodzenia (obecne lub nieobecne),

- polipy (obecne lub nieobecne).

Do zmiennych o <60% zgodnością między obserwatorami przypisano:

- granulację śluzówki (prawidłowa gładkość, granulacja),
- powierzchnię śluzówki (normalna matowa, stłumiona niełśniąca, wilgotna lśniąca),
- zabarwienia (czerwona, różowa, biała),
- wysięk śluzowo-ropny (brak śluzu lub ropnego wysięku, przezroczysty śluz, mętny wysięk ropny),
- stolec (brak, uformowany, luźny),
- małe powierzchowne naczynia (prawidłowe, mała ilość, wysepkowate/niejednorodne).

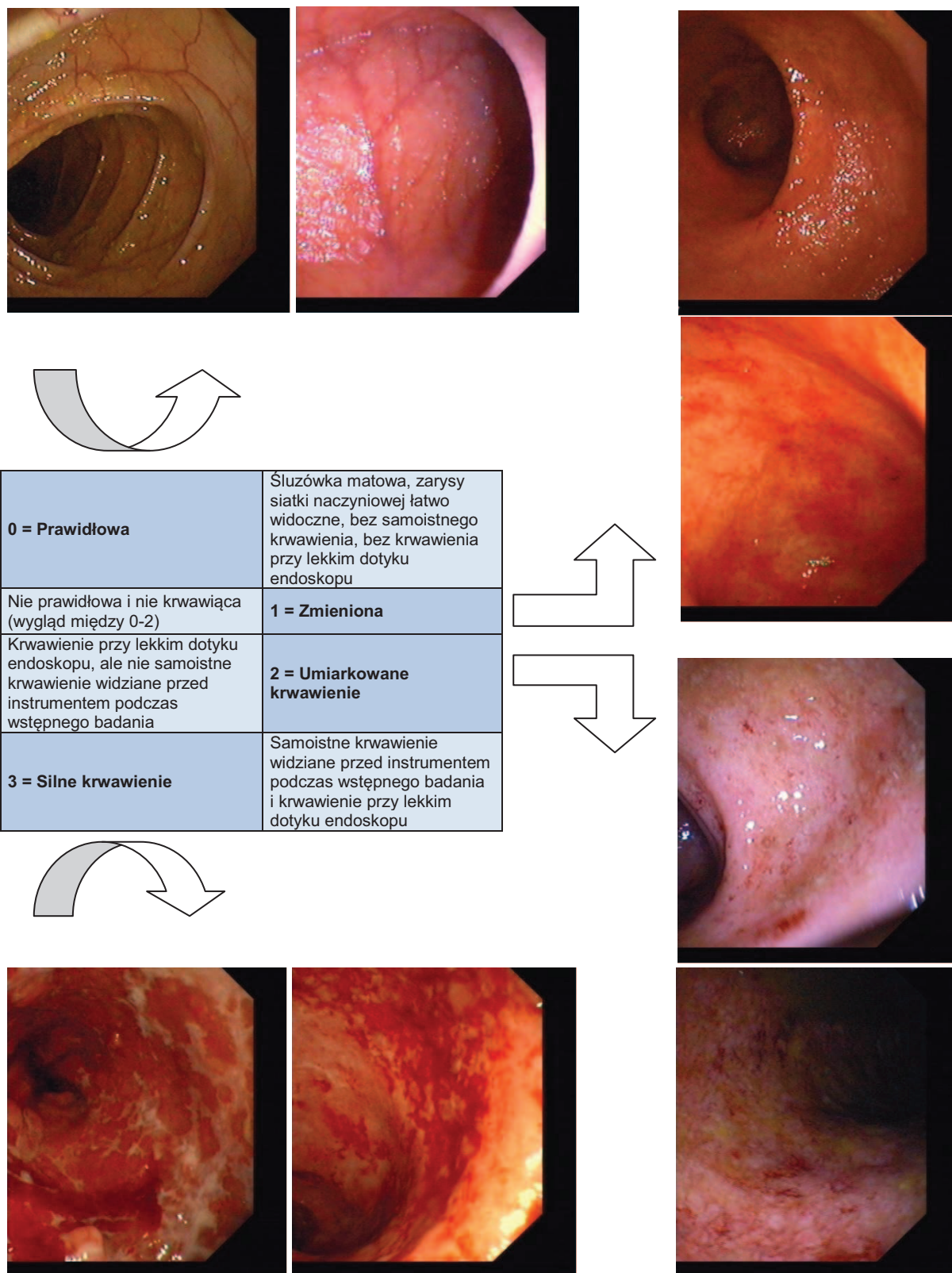
Jedyna zmienna - kruchość śluzówki, była kluczowa w różnicowaniu między łagodną a umiarkowanie aktywną postacią WZJG. Ta zmienna nabrała szczególnej wartości, gdy Hanauer i wsp. dowiedli, że powszechnie znany lek (doustna mesalamina o przedłużonym uwalnianiu w dawce 4.8g/d – 800mg tabletki – próba ASCEND II) jest skuteczna w leczeniu umiarkowanie aktywnej postaci WZJG, ale nie w łagodnej postaci choroby.⁵¹ Kruchość śluzówki w czasie, w którym Baron wykonywał swoje badania była oceniana poprzez przecieranie śluzówki wacikiem umieszczonym na końcu kleszczyków biopsyjnych i obserwowanie czy czynność ta spowoduje krwawienie. Ta technika nie została potwierdzona przy użyciu giętkiego endoskopu, ale mimo to pozostaje kluczową metodą w odróżnianiu zmian kwalifikujących do prób klinicznych oraz do określania rezultatów leczenia. Uznawano, że pacjent pozytywnie zareagował na leczenie, jeżeli parametr kruchości śluzówki oceniany w chwili włączenia do próby uległ poprawie z 2 lub 3 do 1 lub 0 w skali Barona. Endoskopowo określana aktywność choroby była oceniana przy użyciu 4-punktowej skali (0-3) opartej głównie na nasileniu krwawienia (Tabela 17 i Rycina 17). W skali Barona:

- 0 punktów jest przyznawane przy prawidłowym obrazie śluzówki (śluzówka matowa, zarysy siatki naczyniowej łatwo widoczne, bez samoistnego krwawienia i bez krwawienia przy lekkim dotyku endoskopu),
- 1 punkt przyznawany jest przy nieprawidłowej śluzówce ale nie krwawiącej,
- 2 punkty otrzymuje obraz, kiedy śluzówka krwawi przy lekkim dotyku endoskopu,

- 3 punkty, gdy występuje samoistne krwawienie widziane przed instrumentem w trakcie badania.

Owrzodzenia nie były oceniane w tej skali. Zmienność między obserwatorami została obliczona dla wszystkich zmiennych i była najwyższa dla stopniowanych zmiennych takich jak np. zaczerwienienie. Jednakże największa zgodność została osiągnięta dla kruchości śluzówki (krwawienia po lekkim dotyku). Skala Barona jest najczęściej używana w próbach klinicznych u chorych z aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Długotrwałość tej skali jest zdumiewająca, zwłaszcza jeżeli weźmiemy pod uwagę, że powstała ona na bazie doświadczeń uczynionych przez 3 obserwatorów u 60 pacjentów używających sztywnego rekto-sigmoidoskopu. Opis i ocena każdej zmiennej śródendoskopowo spowodowały, że skala Barona w znacznej mierze przetrwała próbę czasu i do dnia dzisiejszego pozostaje najczęściej używaną skalą endoskopową. Skala ta nie została uwierzytelniona z użyciem giętkiego sigmoidoskopu i endoskopów o większej rozdzielczości. Mimo, że ocenia ona nasilenie uwidocznionych zmian, ustalone kryteria nie potwierdziły żadnego powiązania z nasileniem choroby. Mankamentem skali Barona jest brak korelacji zmian endoskopowych z przebiegiem klinicznym choroby oraz oceną histopatologiczną.⁵⁰

| Tabela 17 SKALA BARONA (BARON SCORE) | |
|--|--|
| 0 = Prawidłowa | Śluzówka matowa, zarysy siatki naczyniowej łatwo widoczne, bez samoistnego krwawienia, bez krwawienia przy lekkim dotyku endoskopu |
| 1 = Zmieniona | Nie prawidłowa i nie krwawiąca (wygląd między 0 i 2) |
| 2 = Umiarkowane krwawienie | Krwawienie przy lekkim dotyku endoskopu, ale nie samoistne krwawienie widziane przed instrumentem podczas wstępnego badania |
| 3 = Silne krwawienie | Samoistne krwawienie widziane przed instrumentem podczas wstępnego badania i krwawienie przy lekkim dotyku endoskopu |
| Z: Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. Br Med J. 1964; 1:89-92 | |



Rycina 17. Skala Barona (ang. Baron Score) – Skala endoskopowa używana we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. Br Med J 1964;1:89-92).

5.1.3.2. Skala Powella-Tucka.

Endoskopowa skala Powell'a-Tuck'a (Tabela 18) jest skalą sigmoidoskopową, którą Powell i Tuck i wsp. sformułowali i używali do oceny u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.²⁷ Twórcy wykonywali badania sigmoidoskopowe z oceną śluzówki podczas kontrolowanej próby doustnego stosowania prednisolonu w leczeniu aktywnej postaci WZJG. Sigmoidoskopowy wygląd był określany poprzez użycie 3-punktowej skali (0-2), ze szczególnym uwzględnieniem krwawienia, jako dominującej cechy w ocenie endoskopowej. W skali Powell'a-Tuck'a:

- 0 punktów uzyskiwał obraz endoskopowy z niekrwawliwą śluzówką,
- 1 punkt – krwawliwa śluzówka przy delikatnym dotyku,
- 2 punkty – śluzówka samoistnie krwawiąca i współistniejąca krwawliwość przy delikatnym dotyku.

| Tabela 18 | |
|--|---|
| SKALA POWELLA-TUCKA | |
| (POWELL-TUCK SCORE) | |
| 0 = | Niekrwawliwa (bez samoistnego krwawienia lub przy delikatnym dotyku) |
| 1 = | Krwawliwa (krwawienie przy delikatnym dotyku, bez samoistnego krwawienia przed endoskopem) |
| 2 = | Krwawliwa (samoistne krwawienie przy pierwszym badaniu i krwawienie przy delikatnym dotyku) |
| Z: Powell-Tuck J, Day DW, Bucknell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones JE. Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 1982; 27:533-537. | |

5.1.3.3. Skala Schroedera.

W 1987 roku endoskopowa Skala Schroedera (ang. Schroeder Score, Tabela 19) została opisana i pierwszy raz użyta, przez Schroedera i wsp. na potrzeby próby badawczej na powlekanej, doustnie stosowanej postaci kwasu 5-aminosalicylowego (mesalazyny) o powolnym uwalnianiu (Asacol; Procter & Gamble, Cincinnati, OH) używanej w terapii u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o łagodnym i umiarkowanym nasileniu.²⁹

W skali tej:

- 0 punktów - śluzówka prawidłowa
- 1 punkt - łagodny przebieg choroby, który określały takie zmiany jak: przekrwienie śluzówki, częściowe zatarcie siatki naczyniowej i kruchość śluzówki,
- 2 punkty - stanowiły o umiarkowanym przebiegu choroby z dużym przekrwieniem śluzówki, całkowicie zatartą siatką naczyniową, kruchą śluzówką i widocznymi nadżerkami.

- 3 punkty - określały ciężki przebieg wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z samoistnym krwawieniem i owrzodzeniami.

W dwóch późniejszych badaniach z aktywną postacią WZJG leczonym Infliximabem (IFX), gojenie błony śluzowej (mucosal healing) zostało zdefiniowane jako podpunktacja 0 lub 1.³⁰ Ta definicja endoskopowej poprawy w giętkim badaniu proktosigmoidoskopowym nie została uwiarygodniona.

| Tabela 19 | |
|---|--|
| SKALA SCHROEDERA | |
| (SCHROEDER SCORE również znana jako MAYO SCORE FLEXIBLE PROCTOSIGMOIDOSCOPY ASSESSMENT) | |
| 0 = | Śluzówka (normalna) prawidłowa lub nieaktywna choroba |
| 1 = | Łagodny (przekrwienie, częściowo zatarta siatka nacyniowa, z kruchą śluzówką) |
| 2 = | Umiarkowany (duże przekrwienie, całkiem zatarta siatka nacyniowa, krucha śluzówka, nadżerki) |
| 3 = | Ciężki (samoistne krwawienie, owrzodzenia) |
| Z: Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. N Eng J Med. 1987; 317(26):1625-1629. | |

5.1.3.4. Endoskopowy Indeks Sutherlanda.

Sutherland i wsp. in 1987 wykonali sigmoidoskopową ocenę w trakcie placebo-kontrolowanej próby przy zastosowaniu wlewek doodbytniczych mesalazyny (Rowasa enemas; Solvay, Brussels, Belgium) w leczeniu aktywnej dystalnej postaci WZJG.³¹ Wygląd śluzówki w sigmoidoskopii był opisany w 4-punktowej skali (0-3), i został potem nazwany endoskopowym Indeks Sutherlanda (ang. Sutherland Endoscopic Index, Tabela 20). Żadne badanie uwiarygadniające ten indeks nie zostało przeprowadzone.

| Tabela 20 | |
|---|-------------------------------|
| ENDOSKOPOWY INDEKS SUTHERLANDA | |
| (SUTHERLAND ENDOSCOPIC INDEX) | |
| 0 = | Prawidłowa śluzówka |
| 1 = | Łagodna kruchość śluzówki |
| 2 = | Umiarkowana kruchość śluzówki |
| 3 = | Wysięk, samoistne krwawienie |
| Z: Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, Martin T, Sparr J, Prokipchuk E, Borgen L. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. Gastroenterology. 1987; 92:1894-1898. | |

5.1.3.5. Endoskopowy Indeks Rachmilewicza.

Rachmilewitz w 1989 roku wykonał endoskopową ocenę u pacjentów z WZJG w trakcie porównania zastosowania powleczonej mesalazyny i sulfasalazyny używanej w leczeniu aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.³² W tej próbie po raz

pierwszy użyto skali endoskopowej Rachmilewitz'a (ang. Rachmilewitz Endoscopic Index, Tabela 21). Składa się ona z czterech pozycji:

- ziarniny rozpraszającej odbicie światła,
- zarysu siatki naczyniowej,
- podatności śluzówki na uszkodzenia,
- zmian/uszkodzeń śluzówkowych (śluzu, włókniaka, wysięku, nadżerek i owrzodzeń).

| Tabela 21 | | | | |
|--|---------------------|----------------------|--|--|
| ENDOSKOPOWY INDEKS RACHMILEWITZA | | | | |
| (RACHMILEWITZ ENDOSCOPIC INDEX) | | | | |
| Zmianna | Punktacja | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Ziarnina rozpraszająca odbicie światła | Nie | | Tak | |
| Zarys siatki naczyniowej | Prawidłowy/Normalny | Zanikający/Naruszony | Całkowicie nieobecna | |
| Podatność śluzówki na uszkodzenia | Brak | | Nieco zwiększona (krwawienie kontaktowe) | Bardzo zwiększona (samoistne krwawienie) |
| Zmiany/uszkodzenia śluzówkowe (śluz, włókniak, wysięk, nadżerki i owrzodzenia) | Brak | | Niewielkie | Wyraźne |

Z: Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. Br Med J. 1989; 298(6666):82-86.

Punktacja skali obejmuje zakres od 0 do 12 punktów. Endoskopowa remisja została zdefiniowana jako punktacja indeksu endoskopowego od 0-4 punktów. Indeks również nie został uwierzytelniony.

5.1.3.6. Skala Löfberga.

W 1994 roku Löfberg zaproponował system endoskopowej klasyfikacji nasilenia zmian w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.⁵² W skali tej wyróżnia się następujące stopnie (Tabela 22):

- rozlaną granulację, obrzęk błony śluzowej, rozproszone odbicie światła i utratę prawidłowej siatki naczyniowej stanowiące stopień 1,
- stopień 2 obejmujący wszystkie kryteria stopnia 1 oraz takie zmiany endoskopowe jak przekrwienie błony śluzowej, wrażliwość błony śluzowej na uraz oraz wysięk włókniaka,

- stopień 3 klasyfikacji WZJG, w którym zawarte są wszystkie kryteria stopnia 1 i 2 z owrzodzeniami.

Klasyfikacja ta jest stosowana częściej w badaniach klinicznych niż w codziennej praktyce.

| Tabela 22 SKALA LÖFBERGA - KLASYFIKACJA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIE JELITA GRUBEGO WEDŁUG LÖFBERGA (LÖFBERG SCORE) | |
|--|--|
| Stopień 1 | Rozlana granulacja, obrzęk, rozproszone odbicie światła, utrata prawidłowej siatki naczyniowej. |
| Stopień 2 | Wszystkie kryteria stopnia 1 + przekrwienie, wrażliwość błony śluzowej na uraz oraz wysięk włóknika. |
| Stopień 3 | Wszystkie kryteria stopnia 1 oraz 2 + owrzodzenia. |
| Z: Löfberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, Schiöler R, Danielsson A, Suhr O, Graffner H, Pählman L, Matzen P, Møller-Petersen JF. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. <i>Alimentary pharmacology & therapeutics</i> 1994; 8 (6):623-629. | |

5.1.3.7. Skala Lémanna.

Lémann i wsp. (1995r.) wykonali ocenę endoskopową w trakcie próby klinicznej z zastosowaniem wlewk doodbytniczych z budesonidem i 5-ASA używanych do leczenia aktywnej, dystalnej postaci WZJG. Autorzy opisali sigmoidoskopową punktację oceny zapalenia (ang. Sigmoidoscopic Inflammation Grade Score lub jak również jest znany Indeks Lémann’a, Tabela 23), która składała się z 4-punktowej skali (0-3):

- 0 - prawidłowa śluzówka,
- 1 - obrzęk i/lub utrata widocznej siatki naczyniowej, granulacja,
- 2 - kruchość błony śluzowej (zdefiniowane jako widoczne krwawienie wywołane w trakcie badania endoskopowego), drobne krwawienie punktowe,
- 3 - samoistne krwawienie, widoczne owrzodzenia.⁵³

Nie zidentyfikowano definicji poprawy w zapalenia uwidocznionego w badaniu sigmoidoskopowym.

| Tabela 23 INDEKS LÉMANNA – INDEKS ENDOSKOPOWY UŻYWANY WE WZJG (LÉMANN ENDOSCOPIC INDEX również znany jako SIGMOIDOSCOPIIC INFLAMMATION GRADE SCORE) | |
|---|--|
| 0 = | Prawidłowa śluzówka |
| 1 = | Obrzęk i/lub utrata siatki naczyniowej błony śluzowej, granulacja |
| 2 = | Kruchość śluzówki (widoczne krwawienie wywołane przez badanie endoskopowe), drobne krwawienie punktowe |
| 3 = | Samoistne krwawienie, widoczne owrzodzenia |
| Z: Lémann M, Galian A, Rutgeerts P, Van Heuverzwijn R, Cortot A, Viteau JM, Elewaut, Belaiche J, Froguel E, Modigliani R. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 1995; 9(5):557-562. | |

5.1.3.8. Skala Feagana.

W 2005 roku Feagan i wsp. wykonali ocenę endoskopową podczas placebo-kontrolowanej próby z przeciwciałem anti- $\alpha 4\beta 7$ integrynie (ang. anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin antibody – Natalizumab) w aktywnej postaci WZJG, opisując aktywność endoskopową w 5-punktowej skali (0-4, Tabela 24).⁴⁶ W tej Zmodyfikowanej Skali Barona (ang. Modified Baron Score or Feagan Score) remisja endoskopowa została zdefiniowana jako 0. Odpowiedź endoskopowa została zdefiniowana jako poprawa w Zmodyfikowanej Skali Barona o co najmniej 2 stopnie od punktacji wyjściowej. Zmodyfikowana Skala Barona jak i również definicje remisji endoskopowej lub odpowiedzi endoskopowej nie zostały uwierzytelnione.

| Tabela 24 | |
|--|--|
| SKALA FEAGANA – SKALA ENDOSKOPOWA UŻYWANA WE WZJG | |
| (FEAGAN SCORE również znana jako MODIFIED BARON SCORE) | |
| 0 = | Prawidłowa błona śluzowa; gładka; lśniąca z widoczną siatką naczyńową; bez kruchości |
| 1 = | Granulowana błona śluzowa; niewidoczna siatka naczyńowa; bez kruchości; przekrwiona |
| 2 = | Jak w 1, z kruchą błoną śluzową, ale nie krwawiąca samoistnie |
| 3 = | Jak w 2, ale błona śluzowa z samoistnym krwawieniem |
| 4 = | Jak w 3, ale dobrze widoczne owrzodzenia; przerwana błona śluzowa |
| Z: Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak R, Pare P, McDonald JWD, Dube R, Cohen A, Steinhardt H, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. N Engl J Med. 2005; 352:2499-2507. | |

5.1.3.9. Endoskopowa skala nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (UCEIS).

W 2011 roku grupa robocza UCEIS z Simonem Travisem i wsp. podjęli się opracowania endoskopowej skali nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity – UCEIS, similar to the one used in CD – CDEIS but specifically for evaluation of UC severity, Table 25) do oceny najistotniejszych i najbardziej charakterystycznych zmian we WZJG (siatki naczyńowej, krwawienia i nadżerek). W dwu fazowym badaniu użyto biblioteki 670 nagranych badań sigmoidoskopowych pacjentów z skalą 0-11 w punktacji Mayo Clinic, uzupełnioną przez 10 nagrań wideo pięciu osób bez rozpoznania WZJG i pięciu hospitalizowanych pacjentów z ostrym ciężkim przebiegiem WZJG. W fazie 1, każdy z 10 badaczy oceniał 16/24 nagrań wideo aby oszacować zgodność w skali Barona z głównym oceniającym i uzgodnionymi definicjami 10 endoskopowych deskryptorów. Badane deskryptory to: siatka naczyńowa, zaczerwienienie błony śluzowej, granulacja błony śluzowej, obrzęk błony śluzowej, wydzielina ropna, krwawienie, przypadkowa kruchość śluzówki, kontaktowa kruchość śluzówki, nadżerki i owrzodzenia, jak i zasięg nadżerek lub owrzodzeń. W fazie 2, każdy z 30 badaczy oceniał 25/60 różnych nagrań

| Tabela 25 ENDOSKOPOWA SKALA NASILENIA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (ULCERATIVE COLITIS ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY - UCEIS) | | |
|--|---------------------------------------|--|
| DESKRYPTOR (Punktowane najcięższe zmiany) | SKALA LIKERT POINTS | DEFINICJA |
| Siatka naczyniowa | Prawidłowa (1) | Prawidłowy rysunek naczyniowy z dobrze widocznym rozgałęzianiem się naczyń włoskowatych, lub pstrym zatarciem marginesów naczyń włosowatych |
| | Miejscowo zatarta (2) | Pstre zatarcie siatki naczyniowej |
| | Całkowicie zatarta (3) | Całkowite zatarcie siatki naczyniowej |
| Krwawienie | Brak (1) | Krew nie została zaobserwowana |
| | Błony śluzowej (2) | Drobne punktowe lub drobne pasma skrzepniętej krwi na powierzchni błony śluzowej przed endoskopem, które mogą być spłukane |
| | Łagodne w świetle (3) | Troche świeżej krwi w świetle |
| | W świetle umiarkowane lub ciężkie (4) | Oczywista obecność krwi w świetle przed endoskopem lub widoczne broczenie z błony śluzowej po spłukaniu krwi w świetle, lub widoczne broczenie z krwawiącej błony śluzowej |
| Nadżerki i owrzodzenia | Brak (1) | Prawidłowa błona śluzowa, nadżerki lub owrzodzenia niewidoczne |
| | Nadżerki (2) | Drobne (<5mm) ubytki błony śluzowej, białego lub żółtego koloru z płaskim brzegiem |
| | Powierzchniowe owrzodzenia (3) | Duże (>5mm) ubytki błony śluzowej, które są owrzodzeniami pokrytymi włóknikiem w porównaniu do nadżerek, ale pozostają powierzchniowe |
| | Głębokie owrzodzenia (4) | Głębokie ubytki błony śluzowej z podniesionym brzegiem |

Z: Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, Feagen BG, Hanauer SB, Lemann M, Lichtenstein GR, Marteau PR, Reinisch W, Sands BE, Yacyshyn BR, Bernhardt CA, Mary JY, Sandborn WJ. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). UCEIS Working Group 2011. Gut 2011. (Gut Online First) doi: 10.1136/gutjnl-2011-300486.

wideo w kierunku deskryptorów i oszacowywał ogólne nasilenie przy użyciu wizualnej skali analogowej od 0 do 100. Statystyka kappa przetestowała różnice między- i śród- obserwatorami dla każdego deskryptora. Ogólny liniowy i mieszany model regresji został użyty do przewidzenia ogólnego nasilenia endoskopowego z deskryptorów. Uzyskano 76% zgodność dla ciężkiego, ale 27% zgodność dla prawidłowego wyglądu błony śluzowej pomiędzy badaczami z fazy 1 a ogólnym oceniającym. W fazie 2 obciążone wartości kappa były badane dla I pomiędzy oceniającymi obserwatorami dla 10 deskryptorów. Badanie zailustrowało że są duże odchylenia w endoskopowej interpretacji nasilenia choroby między oceniającymi. Ostateczny model uwzględnił trzy najlepiej deskryptory:

- siatkę naczyniową (prawidłowa/miejscowo zatarta/ całkowicie zatarta),
- krwawienie (brak/błony śluzowej/łagodnie w świetle/w świetle umiarkowane lub ciężkie),

- nadżerki i owrzodzenia (brak / nadżerki / powierzchowne owrzodzenia / głębokie owrzodzenia)

Każdy deskryptor ma precyzyjną definicję, która wyjaśnia 90% rozbieżności w ogólnej ocenie endoskopowego nasilenia. Określenia: siatka naczyńowa i krwawienie są uwzględnione w endoskopowej skali Barona i w innych skalach endoskopowych. Skala UCEIS różni się tym że definiuje różne poziomy każdego z trzech wybranych deskryptorów. Skala również wyklucza kruchość i nadaje definicję odpowiedniej punktacji deskryptorów. Autorzy podsumowują że skala UCEIS może dokładnie ocenić ogólne oszacowanie endoskopowego nasilenia WZJG. Ta skala nie została jeszcze zweryfikowana w niezależnym badaniu.⁹³

5.1.4. SKALE HISTOLOGICZNE WE WZJG

Klasyfikacja histologiczna wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według stopnia nasilenia przez lata poddawana była dokładnym badaniom. Osiem indeksów oceny zostało opisanych dla WZJG, spośród których tylko dwa są szeroko używane.⁵⁶ Są to Indeks Geboes'a i Indeks Riley'ego.^{54,57} Zmiany zapalne błony śluzowej są przeważnie klasyfikowane przez skale opracowane przy użyciu różnych wybranych cech, które wykazały się czułością w ocenie procesu zapalnego.^{58,59} Analiza histologiczna generalnie opiera się na badaniu preparatów barwionych H&E z jednej biopsji. Obecnie żaden indeks histologiczny używany w WZJG nie jest uważany za optymalny, ale zalecane jest uwzględnienie oceny histologicznej jako drugorzędnego punktu końcowego do oceny skuteczności terapeutycznej.

5.1.4.1. Indeks Geboesa.

W 2000 roku Geboes opracował indeks oceny histologicznej - Indeks Geboes'a (ang. Geboes Index, Tabela 26).⁵⁷ Indeks ten składa się z 6 parametrów klasyfikacji:

- 0 - zmian strukturalnych (architektonicznych),
- 1 - przewlekłego nacieku zapalnego,
- 2 - eozynofili (2A) i neutrofilii (2B) w blaszce właściwej,
- 3 - neutrofilii w nabłonku,
- 4 - zniszczenie krypt,
- 5 - nadżerek lub owrzodzeń.

Indeks Geboes'a został uwierzytelniony i sprawdzony pod względem odtwarzalności.⁵⁷ W badaniu przeprowadzonym przez Geboes'a dziewięćdziesiąt dziewięć preparatów H&E, które zostały pobrane z endoskopowo zmienionych zapalnych obszarów, jak i miejsc

| Tabela 26 | |
|---|---|
| INDEKS GEBOESA – INDEKS HISTOLOGICZNEJ OCENY NASILENIA CHOROBY WE WZJG (ang. GEBOES INDEX) | |
| Stopień 0 | Strukturalne (architektoniczne) zmiany |
| 0.0 | Bez odchyień |
| 0.1 | Łagodne odchylenia |
| 0.2 | Łagodne lub umiarkowane rozproszone lub wielogniskowe odchylenia |
| 0.3 | Poważne rozproszone lub wielogniskowe odchylenia |
| Stopień 1 | Przewlekły naciek zapalny |
| 1.0 | Brak nacieku |
| 1.1 | Łagodny ale niedwuznaczny naciek |
| 1.2 | Umiarkowany naciek |
| 1.3 | Wyraźny naciek |
| Stopień 2 | Neutrofile i eosynofile w blaszce właściwej |
| 2A Eozynofile | |
| 2A.0 | Brak zwiększonej ilości |
| 2A.1 | Łagodny ale niedwuznaczny zwiększenie |
| 2A.2 | Umiarkowane zwiększenie |
| 2A.3 | Wyraźne zwiększenie |
| 2B Neutrofile | |
| 2B.0 | Brak zwiększonej ilości |
| 2B.1 | Łagodny ale niedwuznaczny zwiększenie |
| 2B.2 | Umiarkowane zwiększenie |
| 2B.3 | Wyraźne zwiększenie |
| Stopień 3 | Neutrofile w nabłonku |
| 3.0 | Brak |
| 3.1 | <5% ktypt jelitowych zajętych |
| 3.2 | <50% krypt jelitowych zajętych |
| 3.3 | >50% krypt jelitowych zajętych |
| Stopień 4 | Zniszczenie krypt |
| 4.0 | Brak |
| 4.1 | Prawdopodobne – miejscowe zwiększenie neutrofilii w częściach krypt |
| 4.2 | Prawdopodobne – wyraźne osłabienie |
| 4.3 | Niedwuznaczne zniszczenie krypt jelitowych |
| Stopień 5 | Nadżerki lub owrzodzenia |
| 5.0 | Bez nadżerki, owrzodzenia, lub ziarniny |
| 5.1 | Gojący się nabłonek + przylegający stan zapalny |
| 5.2 | Prawdopodobnie nadżerka – ogniskowo obdarta |
| 5.3 | Niedwuznaczna nadżerka |
| 5.4 | Owrzodzenie lub ziarnina |
| Z: Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut. 2000; 47:404-409. | |

niezmienionych zapalnie od pacjentów z dystalną postacią WZJG, zostało przebadanych w dwóch oddzielnych próbach przez trzech patologów oddzielnie i bez wiedzy o stanie klinicznym pacjenta. Całkowita zgodność została potwierdzona w 64% preparatów bez zmian w ocenie endoskopowej i 66% preparatów ze zmienioną zapalnie śluzówką opisywaną w badaniu endoskopowym.

5.1.4.2. Indeks Rileya.

Indeks Riley'ego jest również złożony z 6 parametrów:

- nacieku komórek zapalnych ostrej fazy (komórek polimorfonuklearnych w blaszce właściwej),
- przewlekłego nacieku komórek zapalnych (komórki okrągłe w blaszce właściwej),
- ropni kryptowych,
- utraty śluzu,
- integralności powierzchni nabłonka,
- zmiany architektonicznej krypt (Tabela 27).

Każdy aspekt jest oceniany w 4-punktowej skali klinicznej (0-3), korespondującej z: brakiem zmian, obecnością zmian łagodnych, umiarkowanych i ciężkich. Końcowa ocena jest średnią dwóch niezależnych oszacowań. Indeks Riley'ego był oceniony w kierunku zmienności między obserwatorami w oryginalnej publikacji, jak i w grupie pacjentów australijskich i został uznany jako wysoce odtwarzalny (ang. highly reproducible).^{54,55} Różnice między Indeksami Geboes'a a Indeksami Riley'ego to stopniowa ocena i bardziej dokładna klasyfikacja zmian kryptowych oraz uszkodzenie powierzchni nabłonka w Indeksie Geboesa.⁵⁶

| Tabela 27 INDEKS RILEYA (RILEY INDEX) |
|---|
| Okrągłe komórki w blaszce właściwej (0-3) |
| Komórki cechujące się różnokształtnością jąder (ang. polymorphonuclear cells) w blaszce właściwej (0-3) |
| Ropnie krypt jelitowych (0-3) |
| Nadmierna utrata śluzu (0-3) |
| Stabilność / integralność powierzchni nabłonka (0-3) |
| Architektoniczne nieprawidłowości krypt jelitowych (0-3) |
| 0 – brak zmian, 1 – łagodne zmiany, 2 – umiarkowane zmiany, 3 – ciężkie zmiany. |
| Z: Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? Gut. 1991; 32:174-178. |

5.2. SKALE UŻYWANE W CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

5.2.1. KLASYFIKACJA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

5.2.1.1. Klasyfikacje Wiedeńska i Montrealska choroby Leśniowskiego-Crohna z określeniem wieku w czasie rozpoznania, lokalizacji i zachowania choroby.

Kwestia podklasyfikacji choroby Leśniowskiego-Crohna na fenotypy została w ostatnich latach zrewidowana. W 1991 roku w Rzymie Międzynarodowa Grupa Robocza zaproponowała klasyfikację opartą na anatomicznym rozmieszczeniu choroby oraz klinicznym zachowaniu i wywiadzie z podziałem na dominujący komponent zapalny, chorobę

z przetokami i chorobę charakteryzującą się przewężeniami (ang. inflammatory, fistulising, and stenotic disease). Jednakże ta klasyfikacja nie była właściwa w aspekcie klinicznym. Podczas Światowego Kongresu Gastroenterologii w Wiedniu w 1998 roku klasyfikacja ta została przeanalizowana powtórnie. Finalnie powstała Klasyfikacja Wiedeńska Choroby Leśniowskiego-Crohna, która uwzględniała wiek rozpoznania (A), lokalizację choroby (L) oraz zachowanie choroby (B) jako podstawowe elementy. W 2005 podczas Kongresu w Montrealu powstała potrzeba rewizji klasyfikacji z Wiednia, a jej trzy podstawowe elementy nie zostały zmienione, ale zmodyfikowane (Tabela 28). W kwestii wieku postawienia rozpoznania, Klasyfikacja Montrealska pozwala na skategoryzowanie wczesnego początku choroby jako oddzielnej podgrupy (A1), dotyczy pacjentów, u których postawiono rozpoznanie przed 16 r.ż., natomiast A2 i A3, odpowiednio stanowi grupa, u której postawiono rozpoznanie w okresie od 17-40 lat i powyżej 40 r.ż. Biorąc pod uwagę lokalizację choroby, duża trudność dotyczyła niemożności klasyfikacji i współistnienia dolegliwości z górnego odcinka przewodu pokarmowego jednocześnie z chorobą dolnego odcinka przewodu pokarmowego w Klasyfikacji Wiedeńskiej. Dlatego w Montrealskiej Klasyfikacji objawy z górnego odcinka przewodu pokarmowego rozpatrywane są odrębnie oraz jako lokalizacja mogące współistnieć z inną lokalizacją w przewodzie pokarmowym.

| Tabela 28 WIEDEŃSKA I MONTREALSKA KLASYFIKACJA DLA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (VIENNA AND MONTREAL CLASSIFICATION FOR CROHN'S DISEASE) | | | | | | |
|---|-----------|---------------------------------------|--|-----------|---|--|
| | | WIEDEŃ | | | MONTREAL | |
| Wiek w czasie rozpoznania | A1 | Poniżej 40 r.ż. | | A1 | Poniżej 16 roku życia | |
| | A2 | Powyżej 40 r.ż. | | A2 | Między 17 r.ż. a 40 r.ż. | |
| | | | | A3 | Powyżej 40 r.ż. | |
| Lokalizacja | L1 | Jelito kręte | | L1 | Jelito kręte | |
| | L2 | Okreźnica | | L2 | Okreźnica | |
| | L3 | Jelito kręte i okreźnica | | L3 | Jelito kręte i okreźnica | |
| | L4 | Górny odcinek przewodu pokarmowego | | L4 | Wyizolowana choroba górnego odcinka* | |
| Zachowanie | B1 | Postać nie zwężająca, nie penetrująca | | B1 | Postać nie zwężająca, nie penetrująca | |
| | B2 | Postać zwężająca | | B2 | Postać zwężająca | |
| | B3 | Postać penetrująca | | B3 | Postać penetrująca | |
| | | | | p | Modifikator postaci okołoodbytniczej choroby† | |
| *L4 jest modifikatorem który może być dodany do L1-L3 jeżeli współistniejąca choroba górnego odcinka przewodu pokarmowego jest obecna. | | | | | | |
| † "p" jest dodawane do B1-B3 kiedy postać okołoodbytnicza choroby jest obecna. | | | | | | |
| Z: Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006; 55:749-753. | | | | | | |

Klasyfikacja Montrealska ustanowiła również postać okołodbytniczą choroby Leśniowskiego-Crohna jako oddzielną podklasyfikację (p), która jeżeli występuje, może być dodana do podklasyfikacji B1-B3. Powyższe modyfikacje pozwoliły na stworzenie Klasyfikacji Montrealskiej Choroby Leśniowskiego-Crohna.²⁵

5.2.2. SKALE AKTYWNOŚCI KLINICZNEJ W ChLC

5.2.2.1. Indeks aktywności choroby Crohna – (ang. Crohn's Disease Activity Index, CDAI).

Obecnie najczęściej używaną i najszerzej zaakceptowaną na całym świecie w próbach badawczych jak i w zastosowaniu klinicznym, skalą służącą do oceny klinicznej w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jest indeks aktywności choroby Crohna (Crohn's disease activity index – CDAI, Tabela 29).⁶⁰ CDAI jest rekomendowany jako złoty standard, do oceny aktywności choroby, przez European Medicines Agency (EMA) w opracowywaniu nowych produktów medycznych używanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.⁶¹ Indeks aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna został utworzony w 1976 roku przez Best'a i wsp., i jest rezultatem wielowariantowej analizy regresji prospektywnych danych zebranych od 112 pacjentów w trakcie 187 wizyt. Ogólna ocena lekarza dotycząca samopoczucia pacjenta – bardzo dobrze, dość dobrze, słabo, bardzo słabo (ang. „how the patient was doing” – „very well,” „fair to good,” „poor,” „very poor”) została skorelowana z 8 niezależnymi zmiennymi (wybranych z ponad 18 możliwych prognozujących zmiennych). Zmienne te stanowią:

- liczba płynnych stolców,
- nasilenie bólu brzucha,
- ogólne samopoczucie,
- występowanie powikłań z poza przewodu pokarmowego,
- potrzeba zażywania środków przeciwbiegunkowych,
- obecność wyczuwalnego oporu w jamie brzusznej,
- wartość hematokrytu oraz
- masę ciała pacjenta.

Obliczenie CDAI jest oparte na 7-dniowym dzienniku. Punktacja skali CDAI mieści się w granicach 0-600 punktów. CDAI ≤ 150 punktów odpowiada remisji, 150 do 220 punktów stanowi łagodny przebieg choroby, CDAI powyżej 220 do ≤ 450 punktów stanowi umiarkowany przebieg choroby, i punktacja > 450 punktów to ciężki przebieg choroby Crohna.

W późniejszym badaniu wartości 8 współczynników CDAI zostały ponownie wyliczone

| Tabela 29 SKALA AKTYWNOŚCI CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (CROHN'S DISEASE ACTIVITY INDEX – CDAI) | | | |
|---|--|--|--|
| Oceniany parametr | Opis | Punktacja | Współczynnik mnożenia |
| Liczba płynnych stolców | Suma z 7 dni | | x2 |
| Ból brzucha | Ocena z 7 dni | 0 = brak 1 = lekki 2 = umiarkowany 3 = ciężki | x5 |
| Ogólne samopoczucie | Ocena z 7 dni | 0 = dobre 1 = nieco obniżone 2 = obniżone 3 = znacznie obniżone 4 = złe | x7 |
| Powikłania spoza przewodu pokarmowego | Liczba wymienionych powikłań (1 punkt za każde powikłanie) | Zapalenie/ból stawów Zapalenie tęczówki/naczyniówki oka, Rumień guzowaty Zgorzelinowe zapalenie skóry Aftowe zapalenie jamy ustnej Szczelina, przetoka, ropień okołoodbytowy Inny rodzaj przetoki Gorączka >37,8 °C | x20 |
| Zażywanie środków przeciwbiegunkowych | W ciągu ostatnich 7 dni | 0 = nie 1 = tak | x30 |
| Wyczuwalny opór w jamie brzusznej | | 0 = nie wyczuwalny 2 = wątpliwy 5 = pewny | x10 |
| Hematokryt | Należy – oceniony hematokryt | Mężczyźni: 47 – hematokryt rzeczywisty Kobiety: 42 – hematokryt rzeczywisty | x6 |
| Masa ciała | Należna / aktualna masa ciała | $[1 - (\text{aktualna} / \text{należna masa ciała})] \times 100$ | x1 (0, jeśli aktualna masa ciała badanego > standardowej masy ciała) |

Z: Best WR, Bectel JM, Singelton JW. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976; 70:439-444.

przy użyciu danych z 1058 wizyt pacjentów.^{62,63} Okazały się one podobne do oryginalnych. Nowe wartości i oryginalne wartości indeksu zostały obliczone na podstawie tych samych danych zebranych od pacjentów podczas wizyt. Wartości te wysoko korelowały ze sobą, dlatego też wysunięto sugestie o kontynuacji używania oryginalnej wersji indeksu CDAI.

5.2.2.2. Skala Harveya i Bradshawa.

Skala Harvey'a i Bradshaw'a lub znana również jako Skala Uproszczona, jest prostą wersją skali aktywności w chorobie Leśniowskiego-Crohna (CDAI). Powstała w 1980 roku (Tabela 30). Skala Harvey'a i Bradshaw'a oparta jest na 5 z 8 pozycji uwzględnionych w CDAI, dane te są danymi z dnia poprzedzającego wizytę u lekarza.⁶⁴ Skala jest niezależna (ale

| Tabela 30 | | |
|--|--|-------------|
| SKALA HARVEYA I BRADSHAWA (skala uproszczona) | | |
| (HARVEY AND BRADSHAW INDEX lub "SIMPLE INDEX") | | |
| Oceniane parametry | Punktacja | Suma |
| Ogólne samopoczucie | 0 = dobre 1 = nieco obniżone 2 = obniżone 3 = znacznie obniżone 4 = złe | |
| Ból brzucha | 0 = brak 1 = lekkie 2 = umiarkowany 3 = ciężki | |
| Dzienna ilość płynnych stolców | - | |
| Wyczuwalny opór w jamie brzusznej | 0 = nie 1 = wątpliwy 2 = pewny 3 = pewny z bolesnością uciskową | |
| Powikłania pozajelitowe | Zapalenie/ból stawów, zapalenie tęczówki/naczyniówki oka, rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry (pyoderma gangrenosum), aftowe zapalenie jamy ustnej, szczelina/przetoka/ropień odbytu | |
| Z: Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. Lancet. 1980; 1: 514. | | |

komplementarna) do kryteriów laboratoryjnych aktywności zapalnej, takich jak: OB, lepkość osocza, lub CRP. Nie wymaga ona wykonywania badań laboratoryjnych ani zapisywania przez pacjenta dolegliwości. W skład skali wchodzi następujące zmienne:

- ogólne samopoczucie pacjenta,
- ból brzucha,
- liczba luźnych stolców,
- guz zapalny w badaniu jamy brzusznej oraz
- powikłania pozajelitowe.

Jak można się spodziewać, skala Harvey'a i Bradshaw'a doskonale koreluje z CDAI ($r = 0.88$; $P < 0.01$), co wykazało badanie Gomes'a i wsp.⁶⁵

5.2.2.3. Skala van Heesa.

W 1995 roku van Hees i wsp. opublikowali doniesienia oparte na danych zebranych od 63 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, podczas 85 klinicznych wizyt u lekarza. Z zebranych od pacjentów danych autorzy utworzyli skalę, która łączy wartości kliniczne i laboratoryjne. Na podstawie 18 prognozujących zmiennych, trzech lekarzy ustaliło ogólną ocenę nasilenia aktywności zmian zapalnych u każdego z przebadanych pacjentów, która później została nazwana Skalą van Hees'a (VHI, Tabela 31).⁶⁶ Skala uwzględnia następujące

| Tabela 31 | | |
|---|--------------------|-------------|
| SKALA van HEES'A (VHI) lub SKALA HOLENDERSKA | | |
| (van HEES INDEX (VHI) również znana jako DUTCH INDEX) | | |
| Zmienna | Kalkulacje | Suma |
| Albuminy w surowicy krwi (g/l) | ___ x -5.48 | _____ |
| Odczyn biernackiego – OB (mm/h) | ___ x 0.29 | _____ |
| Indeks Queteleta (lub body mass index - BMI) Waga / Wzrost² = | ___ x -0.22 | _____ |
| Wyczuwalny opór (masa/guz zapalny) w jamie brzusznej 1 = brak 2 = wątpliwy 3 = < 6cm 4 = 6 - 12cm 5 = > 12cm | ___ x 7.83 | _____ |
| Płeć 1 = mężczyzna 2 = kobieta | ___ x -12.3 | _____ |
| Temperatura (°C) | ___ x 16.4 | _____ |
| Konsystencja stolca 1 = prawidłowy 2 = luźny (miękki) 3 = wodnisty (płynny) | ___ x 8.46 | _____ |
| Resekcje jelita (zabiegi operacyjne z usunięciem części jelita) 1 = nie 2 = tak | ___ x -9.17 | _____ |
| Objawy pozajelitowe 1 = nie 2 = tak | ___ x 10.7 | _____ |
| | Suma łączna | _____ |
| | Odjąć | -209 |
| | VHI | _____ |
| Z: Hees PA van, Elteren PH van, Lier HJ van, Tongeren JH van. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol. 1995; 20:27-32. | | |

zmienne:

- stężenie albuminy w surowicy krwi,
- Odczyn Biernackiego,
- BMI lub jak również jest znany – indeks Queteleta,
- wyczuwalny opór (guz zapalny) w jamie brzusznej,
- płeć,
- temperaturę ciała,
- konsystencję stolca,
- resekcję jelita oraz
- objawy pozajelitowe.

Skala słabo koreluje z CDAI, prawdopodobnie dlatego, że w jej skład wchodzi wyniki badań laboratoryjnych pacjentów (wartości stężenia albuminy, odczyn Biernackiego – OB), które nie są uwzględnione w CDAI.⁶⁶

5.2.2.4. Skala Oxford.

W 1987 roku, Grupa Badawcza, która później utworzyła organizację o nazwie IOIBD (ang. International Organization for Inflammatory Bowel Disease), zaproponowała uproszczony indeks oceny aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna, nazwany skalą Oxford (ang. Oxford Index, Tabela 32).⁶⁷ Indeks został opracowany jako reakcja na ogólnie postrzeganą złożoność skali CDAI (ang. Crohn's Disease Activity Index). Skala Oxford składa się z 10 zmiennych, które uznane zostały przez badaczy za najważniejsze:

- obecność bólu,
- wypróżnienia – powyżej 6 wypróżnień /dzień lub krew, śluz ze stolcem,
- powikłania okołoodbytnicze,
- przetoki,
- inne powikłania,
- obecność masy/guza,
- wyniszczenie/wychudzenie,
- temperatura ciała powyżej 38°C,
- wrażliwość brzuszna,
- hemoglobina poniżej 10mg/100mg (jedyna zmienna laboratoryjna).

Do każdej z tych zmiennych przypisana została ta sama waga oraz punktacja - 1 punkt za obecność tej zmiennej u pacjenta i 0 punktów przy jej braku. Skala ta stała się tym samym bardzo przystępna, bo sprawdza ilość zmiennych obecnych podczas wizyty pacjenta u

| Tabela 32 | |
|---|---|
| SKALA OXFORD | |
| (OXFORD INDEX lub IOIBD – INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE) | |
| 1 PUNKT ZA KAŻDY OBJAW (JEŻELI OBECNY) | |
| 1 | Obecność bólu |
| 2 | Wypróżnienia – 6+ / dzień lub krew lub śluz |
| 3 | Powikłania okołoodbytnicze |
| 4 | Przetoka |
| 5 | Inne powikłania |
| 6 | Obecność masy/guza |
| 7 | Wyniszczenie / wychudzenie |
| 8 | Temperatura powyżej 38°C |
| 9 | Wrażliwość brzuszna |
| 10 | Hemoglobina poniżej 10mg / 100ml |

Z: de Dombal FT, Softley A. IOIBD report no 1: Observer variation in calculating indices of severity and activity in Crohn's disease. International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 1987; 28:474-481.

lekarza. Jak pokazały wyniki raportu grupy IOIBD, przy zastosowaniu tej skali wystąpiła duża, 95% zgodność między obserwatorami. Skala Oxford nie została przebadana pod względem wiarytelności i powtarzalności.

5.2.2.5. Skala Cape Town.

Kilka innych klinicznych skal aktywności choroby zostało opracowanych w przeszłości, uwzględniając Skalę Organisation Mondiale de Gastroenterologie (OMGE)⁶⁸, skalę Cape Town (ang. Cape Town Index, Tabela 33)⁶⁹, punktację Bristol (ang. Bristol Score)⁷⁰ i skalę Św. Marka (ang. St. Mark's Index).⁷⁰ Te wszystkie uwiarygodnione skale dobrze korelują z CDAI, ponieważ dużą część oceny w tych skalach stanowią objawy takie jak ogólne samopoczucie, ilość oddawanych luźnych stolców, oraz ból brzucha, które również zawiera CDAI. Stosunek między tymi skalami, a endoskopową aktywnością choroby nie był badany ale możemy się spodziewać słabej korelacji, ponieważ zmienne tych skal, w większości pokrywają się z indeksem aktywności w chorobie Crohna (CDAI).⁶³

| Tabela 33 SKALA CAPE TOWN (CAPE TOWN INDEX) | | | | |
|--|-------------------|-----------------------|-------------|------------------|
| ZMIENNA | PUNKTACJA* | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Biegunka | - | ≤4 | 5 | ≥6 |
| Ból brzucha | - | Łagodny | Umiarkowany | Silny |
| Ogólne samopoczucie | - | Poniżej normy | Niedobre | Fatalne |
| Powikłania | | | | |
| Lokalne | - | Wyrośla skórne | Ropień | Przetoka |
| Systemowe | - | Zapalenie jamy ustnej | Bóle stawów | Zapalenie stawów |
| Temperatura (°C) | ≤37,0 | ≤38,0 | ≤39,0 | >39,0 |
| Masa ciała w porównaniu do ostatniej wagi | - | - | <95% | <90% |
| Dolegliwości brzuszne | | | | |
| Opór/guz | - | - | Wątpliwy | Pewny |
| Wrażliwość | - | Łagodna | Umiarkowana | Silna |
| Hemoglobina (g/dl) | ≥12,0 | <12,0 | <11,0 | <10,0 |
| OB (mm/godz.)† | ≤15 | >15 | >25 | >40 |
| * Punktacja jest obliczana poprzez dodanie punktów uzyskanych z poszczególnych zmiennych, w ten sposób otrzymując sumę od 0 do 30 punktów. | | | | |
| † Ta zmienna została dodana aby wypróbować effect powszechnie używanego wskaźnika zapalenia, ale nie jest częścią skali. | | | | |
| Z: Wright JP, Marks IN, Parfitt A. A simple clinical index of Crohn's disease activity - the Cape Town index. S Afr Med J. 1985; 68:502-503. | | | | |

5.2.3. SKALE ZWIĄZANE Z OCENĄ WYSTĘPUJĄCYCH POWIKŁAŃ W ChLC.

W postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami popularna skala CDAI nie jest odpowiednią skalą do oceny aktywności i nasilenia zmian zapalnych, ponieważ obecność lub

brak przetok jest tylko jednym z wielu powikłań wymienionych w tej skali. Istniała więc potrzeba stworzenia skali, w której aktywność tej postaci choroby mogłaby być oceniona w sposób bardziej precyzyjny.

5.2.3.1. Skala Irvinea.

W 1995 roku Irvine wraz z McMaster grupą naukowo-badawczą nieswoistych zapalnych chorób jelit (ang. McMaster IBD Study Group), zaproponowali skalę okołodbytniczej aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Perianal Crohn's Disease Activity Index – PCDAI, Tabela 34).⁷¹ Ten system oceny aktywności składa się z pięciu zmiennych:

- Obecność wydzieliny,
- ból i ograniczenie aktywności,
- ograniczenie aktywności seksualnej,

| Tabela 34 SKALA IRVINE'A lub SKALA OKOŁODBYTNICZEJ AKTYWNOŚCI CHOROBY CROHNA IRVINE SCORE lub PERIANAL CROHN'S DISEASE ACTIVITY INDEX (PCDAI) | | |
|--|------------------|---|
| POZYCJA | PUNKTACJA | |
| Wydzielina | 0 | Brak wydzieliny |
| | 1 | Znikoma ilość wydzielanego śluzu |
| | 2 | Umiarkowana ilość śluzu lub wydzieliny ropnej |
| | 3 | Obfita ilość wydzieliny |
| | 4 | Ogólnie treść kałowa |
| Ból i ograniczenie aktywności | 0 | Bez ograniczenia aktywności |
| | 1 | Łagodne dolegliwości bez ograniczenia aktywności |
| | 2 | Umiarkowane dolegliwości, z nieco ograniczoną aktywnością |
| | 3 | Wyraźne dolegliwości bólowe, wyraźne ograniczenie aktywności |
| | 4 | Silny ból, poważne ograniczenie aktywności |
| Ograniczenie aktywności seksualnej | 0 | Bez ograniczenia aktywności seksualnej |
| | 1 | Niewielkie ograniczenie aktywności seksualnej |
| | 2 | Umiarkowane ograniczenie aktywności seksualnej |
| | 3 | Wyraźne ograniczenie aktywności seksualnej |
| | 4 | Aktywność seksualna nie jest możliwa |
| Postać choroby okołodbytniczej | 0 | Brak choroby okołodbytniczej lub wyrosli skórnych |
| | 1 | Szczelina odbytu lub przerwanie ciągłości błony śluzowej |
| | 2 | <3 przetoki okołodbytnicze |
| | 3 | >3 przetoki okołodbytnicze |
| | 4 | Owrodzenie zwieracza odbytu lub przetoka z dużym ubytkiem skórnym |
| Stopień stwardnienia tkanek | 0 | Brak stwardnienia |
| | 1 | Znikome stwardnienie |
| | 2 | Umiarkowane stwardnienie |
| | 3 | Pokaźne stwardnienie |
| | 4 | Jawna infekcja lub ropień |
| SUMA | | |

Z: Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol 1995; 20:27-32.

- postać choroby okołodbytniczej,
- stopień stwardnienia tkanek.

Każdy z powyższych parametrów oceniany jest w punktacji od 0 do 4, a maksymalna ilość punktów w skali PCDAI to 20 i świadczy o ciężkim, aktywnym przebiegu okołodbytniczej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna.

Niestety słabością tej skali jest fakt, że nie wszystkie przetoki występują w lokalizacji okołodbytniczej, jak również brak kryteriów aktywności przetok, brak określenia czasu nieaktywności przetok oraz odsetka liczby przetok, które powinny być nieaktywne.

5.2.3.2. Ocena aktywności przetok (ang. Fistula Drainage Assessment).

W 1999 roku, Present i wsp. opisali dużo prostszą i łatwo odtwarzalną ocenę aktywności przetok (ang. Fistula Drainage Assessment, Tabela 35)⁷² opartą na określeniu zamknięcia przetok, poprawy i remisji w nasileniu postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami. Zamknięcie przetok opisano jako brak wydostawania się treści z przetoki pomimo delikatnego ucisku okolicy przetoki palcami przez lekarza. Poprawę w ocenie aktywności przetok określono jako zmniejszenie od punktu wyjścia liczby aktywnych przetok o $\geq 50\%$ podczas, co najmniej dwóch kolejnych wizyt u lekarza (tj. co najmniej przez cztery tygodnie). Remisję natomiast autorzy określili jako zamknięcie wszystkich przetok, które były aktywne w punkcie wyjścia, podczas co najmniej dwóch kolejnych wizyt u lekarza (tj. co najmniej cztery tygodnie). Ten indeks powinien zostać uwierzytelniony w dodatkowych prospektywnych badaniach.

| Tabela 35 |
|--|
| OCENA AKTYWNOŚCI PRZETOK |
| (FISTULA DRAINAGE ASSESSMENT) |
| POPRAWA |
| Zamknięcie poszczególnych przetok określone jako brak wydostawania się treści z przetoki pomimo delikatnego ucisku okolicy palcami. Poprawę określono jako zmniejszenie od punktu wyjścia liczby aktywnych przetok o $\geq 50\%$ podczas co najmniej dwóch kolejnych wizyt u lekarza (t.j. co najmniej cztery tygodnie). |
| REMISJA |
| Zamknięcie poszczególnych przetok określono jako brak wydostawania się treści z przetoki pomimo delikatnego ucisku okolicy palcami. Remisję określono jako zamknięcie wszystkich przetok które były aktywne w punkcie wyjścia, podczas co najmniej dwóch kolejnych wizyt u lekarza (t.j. co najmniej cztery tygodnie). |
| Z: Present DH, Rutgeerts P, Targan S. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999; 340:1398-1405. |

We wspomnianej wyżej skali Irvine'a postać choroby okołodbytniczej stanowi 20% całej punktacji skali, dlatego też punktacja Irvine'a, chociaż użyteczna w ocenie satysfakcji

pacjenta po konserwatywnym leczeniu medycznym, nie jest narzędziem rokowniczym, biorąc pod uwagę potrzebę interwencji chirurgicznej.

5.2.3.3. Skala okołoodbytniczej aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna.

W 2002 roku pojawił się nowy system oceny, którego zadaniem było oszacowanie i prognozowanie interwencji chirurgicznej. Został on opracowany i opublikowany przez Pikarsky'ego i wsp. Ten standardyzowany system oceny (ang. Perianal Crohn's Disease Activity Index – PCDAI, Tabela 36)⁷³ powstał, celem zwrócenia uwagi na 6 łatwo wyróżniających się i często występujących cech okołoodbytniczej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna, które można łatwo wytypować w trakcie badania lekarskiego i zbierania wywiadu. Cechy te to:

- ropnie,
- przetoki,
- szczeliny i/lub owrzodzenia,
- przewężenia,
- nietrzymanie stolca, oraz
- towarzyszące postaci choroby (odbytnicza, okrężnicza i choroba jelita cienkiego).

Każda cecha została oceniona w punktowej skali biorąc pod uwagę jej nasilenie i złożoność. Ocena równa zero wskazuje na brak obecności tej cechy. Odpowiednio, wartość jednego punktu reprezentują nowo powstałe zmiany chorobowe, dwóch - przewlekła choroba, a 3 - nawracające zmiany chorobowe. Punktacja nietrzymania stolca od 1 do 6 została oceniona na 1 punkt, od 7 do 14 jako 3 punkty, i powyżej 14 jako 5 punktów. Współistniejące: postać odbytnicza i okrężnicza oraz choroba jelita cienkiego zostały ocenione jako brak, umiarkowana lub ciężka postać. Ze względu na efekt choroby odbytniczej na okołoodbytnicze zmiany chorobowe, choroba odbytnicza otrzymała wyższą punktację od choroby okrężniczej i postaci związanej z jelitem cienkim. Pacjent bez okołoodbytniczej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna otrzymałby zero punktów, w skali PCDAI podczas, gdy pacjent z najbardziej zaawansowaną chorobą okołoodbytniczą otrzymałby maksymalną ilość, czyli sumę 55 punktów.

Ten zaproponowany indeks klinicznej postaci okołoodbytniczej choroby Leśniowskiego-Crohna został sprawdzony i jest w stanie ocenić i przewidzieć efekt interwencji

| Tabela 36 | |
|---|------------------|
| SKALA OKOŁOODBYTNICZEJ AKTYWNOŚCI CHOROBY CROHN'A | |
| PERIANAL CROHN'S DISEASE ACTIVITY INDEX (PCDAI) | |
| CECHA | PUNKTACJA |
| ROPIEŃ | |
| Brak lub | 0 |
| Pierwsze wystąpienie, pojedynczy ropień lub | 1 |
| Pierwsze wystąpienie, liczne ropnie lub | 3 |
| Pierwszy nawrót, pojedynczy ropień lub liczne ropnie lub | 4 |
| Liczne nawroty, pojedynczy ropień lub liczne ropnie | 5 |
| Maksymalna punktacja ropni | 8 |
| PRZETOKA | |
| Brak | 0 |
| Krótki okres (<30 days) przetoka lub | 1 |
| Długi okres (>30 dni) przetoka lub | 2 |
| Utrzymująca się przetoka pooperacyjna lub | 3 |
| Nawracająca przetoka | 3 |
| Liczne przetoki | 3 |
| Przetoka odbytowo-pochwowa / odbytowo-moczowodowa lub | 4 |
| Nawracająca przetoka odbytowo-pochwowa / odbytowo-moczowodowa | 6 |
| Maksymalna punktacja przetok | 14 |
| SZCZELINA I LUB OWRZODZENIE | |
| Brak | 0 |
| Krótki okres (<30 days) szczelina / owrzodzenie lub | 1 |
| Długi okres (>30 dni) szczelina / owrzodzenie lub | 2 |
| Pojedyncza szczelina / owrzodzenie lub | 1 |
| Liczne szczeliny / owrzodzenia | 2 |
| Maksymalna punktacja szczelin/owrzodzeń | 4 |
| PRZEWĘŻENIE | |
| Brak | 0 |
| Krótki okres (<30 days) przewężenie lub | 1 |
| Długi okres (>30 dni) przewężenie lub | 2 |
| Nawracające przewężenie | 4 |
| Maksymalna punktacja przewężeń | 6 |
| PUNKTACJA NIETRZYMANIA STOLCA | |
| Brak nietrzymania stolca lub | 0 |
| Nietrzymanie stolca – ocena 1-6 lub | 1 |
| Nietrzymanie stolca – ocena 7-14 lub | 3 |
| Nietrzymanie stolca – ocena >14 | 5 |
| Maksymalna punktacja nietrzymania stolca | 5 |
| WSPÓLISTNIEJĄCA CHOROBA* | |
| Brak lub | 0, 0, 0 |
| Umiarkowane lub | 3, 2, 1 |
| Ciężkie | 4, 3, 2 |
| Aktywna przetoka | 4, 3, 2 |
| Maksymalna punktacja współistniejącej choroby | 18 |
| SUMA | |
| *Punktacja za chorobę odbytniczą, chorobę okrężnicy, i chorobę jelita cienkiego, odpowiednio. | |
| Z: Pikarsky AJ, Gervaz P, Wexner SD. Perianal Crohn's Disease: A New Scoring System to Evaluate and Predict Outcome of Surgical Intervention. Arch Surg. 2002; 137:774-777. | |

chirurgicznej. W przypadku, gdy punktacja wynosi 20 lub więcej, możemy się spodziewać kolejnego rzutu choroby lub utrzymywania się objawów po zabiegu operacyjnym. Dlatego

też u tych pacjentów, profilaktyka zakażenia okołodbytniczego jest preferowana niż bardziej agresywne metody postępowania leczniczego. Niepowodzenia bardziej zaawansowanych procedur mogą doprowadzić do zakażeń, przewężeń lub nietrzymania stolca, jak i do nawrotu choroby. Z kolei, te niekorzystne konsekwencje mogą wymagać wytworzenia stomii z lub bez usunięcia odbytnicy. Możliwość przedoperacyjnej identyfikacji pacjenta, który potencjalnie może uniknąć niepowodzenia operacji w okołodbytniczej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna jest kusząca.

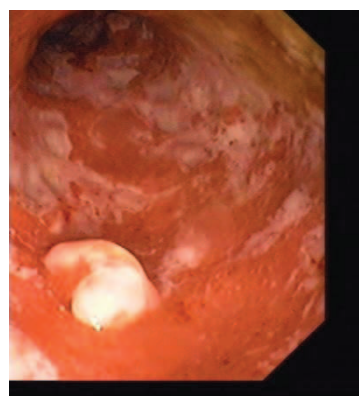
5.2.4. SKALE ENDOSKOPOWE W ChLC

5.2.4.1. Endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity - CDEIS).

Skala, w której po raz pierwszy wykorzystano dane pozyskane w badaniu endoskopowym to endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity – CDEIS, Tabela 37 i Rycina 18). Skala ta została opracowana w 1989 roku przez francuską Groupe d'Etudes Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Po ocenie wartości tej skali w dużym wieloośrodkowym badaniu stała się ona złotym standardem endoskopowej oceny aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna.⁷⁴ W skali CDEIS jelito podzielono na 5 segmentów: odbytnicę, zstępicę, poprzecnicę, wstępicę, jelito kręte. Liczba punktów przyznawana każdemu odcinkowi zależy od obecności zarówno głębokich jak i powierzchniowych owrzodzeń oraz od powierzchni zajętej przez stan zapalny, oraz przez owrzodzenia (oba te parametry określa się w centymetrach). Do sumy łącznej dodaje się również 3 punkty, jeżeli zwężenie z owrzodzeniem było obecne w którymkolwiek z badanych segmentów oraz następne 3 punkty, jeżeli zaobserwowano zwężenie bez owrzodzenia. Rozpiętość punktacji sięga od 0 do 44 punktów, a im wyższa punktacja tym znamionuje cięższy przebieg choroby. Endoskopowa skala nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest powtarzalną, uwierzytelnioną, ilościową miarą endoskopowego nasilenia choroby, która głównie znalazła zastosowanie w badaniach klinicznych. Częściej używana skala CDEIS w badaniach naukowych, nie jest bardzo użyteczna w zastosowaniu klinicznym, ponieważ obliczenie wyniku wymaga dużo czasu. Dotychczas nie wykazano korelacji skali CDEIS z nasileniem klinicznym i objawami zgłaszanymi przez chorych. Ze względu na fakt, że nowe badania wskazują na dłuższe okresy remisji klinicznej i mniejszą liczbę zaostrzeń u chorych w



Głębokie owrzodzenie

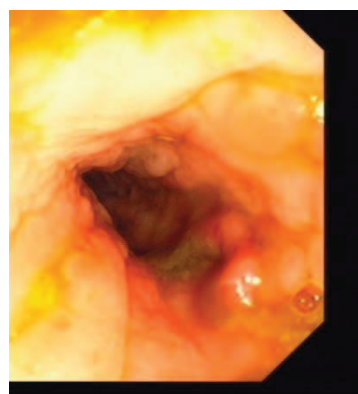


Powierzchowne owrzodzenia

| Punktacja | Odbytnica | | Esica i część zstępująca | | Poprzecznica | | Kątnica i wstępnica | | Jelito kręte | | Suma |
|---|-----------|---|--------------------------|---|--------------|---|---------------------|---|--------------|---|--------------|
| Głębokie owrzodzenia (12 jeżeli obecne, 0 jeżeli nieobecne w segmencie) | | + | | + | | + | | + | | = | Suma 1 |
| Powierzchowne owrzodzenia (6 jeżeli obecne, 0 jeżeli nieobecne w segmencie) | | + | | + | | + | | + | | = | Suma 2 |
| Powierzchnia zajęta chorobowo (cm) | | + | | + | | + | | + | | = | Suma 3 |
| Powierzchnia zajęta przez owrzodzenia (cm) | | + | | + | | + | | + | | = | Suma 4 |
| Suma 1 + Suma 2 + Suma 3 + Suma 4 = | | | | | | | | | | = | Suma A |
| Ilość segmentów całkowicie lub częściowo uwidoczniomych (1-5) | | | | | | | | | | = | n |
| Suma częściowa A/n = | | | | | | | | | | = | Suma B |
| Jeżeli zwężenie z owrzodzeniem jest obecne gdziekolwiek dodać 3 = | | | | | | | | | | = | C |
| Jeżeli zwężenie bez owrzodzenia jest obecne gdziekolwiek dodać 3 = | | | | | | | | | | = | D |
| Suma łączna B + C + D = | | | | | | | | | | = | CDEIS |



Zwężenie z owrzodzeniem



Zwężenie bez owrzodzenia

Rycina 18. Endoskopowa Skala Nasilenia Choroby Leśniowskiego-Crohna (Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut 30:983-989,1989).

stanie endoskopowej remisji choroby, zmienia się też pogląd na rolę badań endoskopowych w ocenie przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna.

| Tabela 37 ENDOSKOPOWA SKALA NASILENIA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (CROHN'S DISEASE ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY – CDEIS) | | | | | | |
|--|-----------|--------------------------|---------------|---------------------|--------------|--------------|
| Punktacja | Odbytnica | Esica i część zstępująca | Poprzecznicza | Kątnica i wstępnica | Jelito kręte | Suma |
| Głębokie owrzodzenia (12 jeżeli obecne, 0 jeżeli nieobecne w segmencie) | | + | + | + | + | = Suma 1 |
| Powierzchnowe owrzodzenia (6 jeżeli obecne, 0 jeżeli nieobecne w segmencie) | | + | + | + | + | = Suma 2 |
| Powierzchnia zajęta chorobowo (cm) | | + | + | + | + | = Suma 3 |
| Powierzchnia zajęta przez owrzodzenia (cm) | | + | + | + | + | = Suma 4 |
| Suma 1 + Suma 2 + Suma 3 + Suma 4 = | | | | | | = Suma A |
| Ilość segmentów całkowicie lub częściowo uwidoczniomych (1-5) | | | | | | = n |
| Suma częściowa A/n = | | | | | | = Suma B |
| Jeżeli zwężenie z owrzodzeniem jest obecne gdziekolwiek dodać 3 = | | | | | | = C |
| Jeżeli zwężenie bez owrzodzenia jest obecne gdziekolwiek dodać 3 = | | | | | | = D |
| Suma łączna B + C + D = | | | | | | CDEIS |
| Rozpiętość punktacji od 0-44 (wyższa punktacja = większe nasilenie choroby) | | | | | | |
| Z: Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut. 1989; 30:983-989. | | | | | | |

5.2.4.2. Prosta punktacja endoskopowej oceny choroby Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease – SES-CD).

W związku z uznaniem remisji endoskopowej za jedno z kryteriów monitorowania skuteczności leczenia, stało się konieczne opracowanie prostszej metody niż CDEIS. W 2002

| Tabela 38 PROSTA PUNKTACJA ENDOSKOPOWEJ OCENY CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (SIMPLE ENDOSCOPIC SCORE FOR CROHN'S DISEASE – SES-CD) | | | | |
|---|------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Obecność i rozmiar owrzodzeń | Brak | Aftowe owrzodzenia, <0,5 cm | Duże owrzodzenia, 0,5 – 2,0 cm | Bardzo duże owrzodzenia, >2,0 cm |
| Zasięg powierzchni z owrzodzeniem | 0% | <10% | 10-30% | >30% |
| Zasięg zmienionej zapalnie powierzchni | 0% | <50% | 50-75% | >75% |
| Obecność i rodzaj zwężeń | Brak | Pojedyncze, możliwe do przejścia | Liczne, możliwe do przejścia | Brak możliwości przejścia |
| Z: Daperno M, van Assche G, Bulois P i wsp. Development of Crohn's disease endoscopic score (CDES): A simple index to assess endoscopic severity of Crohn's disease [abstract]. Gastroenterology. 2002; 122:A216. | | | | |

roku Daperno i wsp. opracowali i opublikowali prostą punktację endoskopowej oceny choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease – SES-CD, Tabela 38 – skala SES-CD, oraz Tabela 39 – sposób obliczania SES-CD).^{75,88}

W skali SES-CD jelito również podzielono na 5 segmentów, wynik punktowy od 0 do 3 przyznaje się w zależności od występowania i rozmiaru owrzodzeń, powierzchni objętej owrzodzeniami, zasięgu zmienionej zapalnie powierzchni, obecności zwężeń, oraz liczby zajętych segmentów. Obliczenia jednak są łatwiejsze i szybsze niż w CDEIS, natomiast powtarzalność wyników SES-CD jest równie dobra jak w CDEIS. Prosta punktacja endoskopowej oceny choroby Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się także silną korelacją ze skalą CDEIS, jak wcześniej wspomniano, uznawaną obecnie za złoty standard. Skala SES-CD jednak słabo koreluje z nasileniem klinicznym choroby Leśniowskiego-Crohna.

| Tabela 39 | | | | | | |
|---|------------------|------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|-----------------|
| SPOSÓB OBLICZANIA PROSTEJ PUNKTACJI ENDOSKOPOWEJ CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (SES-CD) | | | | | | |
| | Odbytnica | Esica i zstępnica | Poprzecznicza | Wstępnicza | Jelito kręte | Suma |
| Obecność i rozmiar owrzodzeń (0-3) | | + | + | + | + | = + |
| Zasięg powierzchni z owrzodzeniem (0-3) | | + | + | + | + | = + |
| Zasięg zmienionej zapalnie powierzchni (0-3) | | + | + | + | + | = + |
| Obecność i rodzaj zwężeń (0-3) | | + | + | + | + | = + |
| SUMA CZYNNIKÓW | | | | | | = Suma |
| Ilość zajętych segmentów | | | | | | = n |
| Suma – 1.4 x n = | | | | | | = SES-CD |

Z: Daperno M, van Assche G, Bulois P i wsp. Development of Crohn's disease endoscopic score (CDES): A simple index to assess endoscopic severity of Crohn's disease [abstract]. Gastroenterology. 2002; 122:A216.

5.2.4.3. Skala Rutgeertsza.

Skala Rutgeertsza została opracowana w 1990 roku przez Rutgeertsza i wsp. przy użyciu wyników zebranych od 89 pacjentów po resekcji krętniczej w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna w latach 1979-84 i zostali poddani badaniom endoskopowym w celu oceny i udokumentowania naturalnego przebiegu wczesnych pooperacyjnych zmian (Tabela 40).⁷⁶ Skala Rutgeertsza dla endoskopowego nawrotu choroby Leśniowskiego-Crohna składa się z 5 stopni:

- i 0 - bez zmian w miejscu zespolenia po resekcji w końcowej części jelita cienkiego,

- i 1 - ≤ 5 zmian aftowych,
- i 2 - >5 zmian aftowych, z normalną błoną śluzową pomiędzy zmianami, lub większe zmiany ograniczone do zespolenia pooperacyjnego,
- i 3 - rozległe aftowe zapalenie jelita krętego, z rozlegle zmienioną zapalnie błoną śluzową,
- i 4 - rozległe zmiany zapalne, duże owrzodzenia, guzki (ang. nodules) i/lub przewężenia.

Skala Rutgeertsza dodatkowo pozwala na ocenę nawrotu w czasie rzeczywistym, zapewnia możliwości prognozowania: 80-85% pacjentów z punktacją i0 lub i1 pozostanie bez dolegliwości przez 3 lata po zabiegu operacyjnym, porównując z ilością mniejszą niż 10% tych z punktacją i3 lub i4.^{76,77,78} Pośród tych chorych z punktacją i0 lub i1, szansa klinicznego nawrotu choroby po 3 latach wynosi mniej niż 5%, podczas gdy punktacja endoskopowa wynosząca i2, i3, oraz i4 koreluje z trzyletnią częstością nawrotu choroby odpowiadającą odpowiednio 15, 40 i 90%.⁷³ Endoskopowy nawrót choroby przepowiada kliniczny nawrót, dlatego też wiele klinicznych prób uznaje nawrót choroby jako punktację i2 lub wyższą.^{79,80,81}

| Tabela 40 | |
|---|---|
| SKALA RUTGEERTSA DLA ENDOSKOPOWEGO NAWROTU CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA | |
| (RUTGEERTS' SCORE - ENDOSCOPIC RECURRENCE OF CROHN'S DISEASE IN THE NEOTERMINAL ILEUM 'i' = 'ileal') | |
| Stopień | Zmiany endoskopowe |
| i0 | Bez zmian w nowej-końcowej części jelita cienkiego |
| i1 | ≤ 5 zmian aftowych |
| i2 | >5 zmian aftowych, z normalną błoną śluzową pomiędzy zmianami, lub obszary pomijające lub większe zmiany ograniczone do zespolenia pooperacyjnego |
| i3 | Rozległe aftowe zapalenie jelita krętego, z rozlegle zmienioną zapalnie błoną śluzową |
| i4 | Rozległe zmiany zapalne, duże owrzodzenia, guzki (nodules) i/lub przewężenia |

Z: Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et. al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology. 1990; 99:956-963.

5.2.4.4. Skala Oceny Kapsułki Endoskopowej.

Endoskopia kapsułkowa okazała się metodą, która lepiej niż każda inna metoda obrazowa jest w stanie wykryć zmiany zapalne jelita cienkiego. Kryteria selekcji muszą być oczywiście wdrożone, aby zwiększyć korzyści endoskopii kapsułkowej u pacjentów, u których istnieje podejrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna. Endoskopia kapsułkowa umożliwia wczesne wykrycie i pozwala zarówno na wcześniejsze postawienie rozpoznania choroby Leśniowskiego-Crohna jelita cienkiego, jak i poprawę w rozpoznawaniu zapalenia okrężnicy u

pacjentów, u których nie jest jednoznacznie stwierdzone czy chorują oni na chorobę Leśniowskiego-Crohna czy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Sposób w jaki leczona jest choroba Leśniowskiego-Crohna ulega zmianie, i opiera się na wczesnym rozpoznaniu i leczeniu raczej ukierunkowanym na gojenie śluzówkowe, niż poprawę objawów klinicznych. Endoskopia kapsułkowa może mieć w tym nowym podejściu istotne znaczenie.

W 2008 roku, Gralnek opracował punktową skalę do oceny zmian zapalnych błony śluzowej w jelicie cienkim wykrytych przez kapsułkę endoskopową. Ta skala oceny kapsułki endoskopowej (ang. Capsule Endoscopy Scoring Index, Tabela 41)⁸² jest oparta na trzech zmiennych:

- wyglądzie kosmków,
- owrzodzeniach,
- przewężeniach.

Dodatkowo każda ze zmiennych jest oszacowana przez inne parametry uwzględniające rozmiar i zasięg zmiany. Zmiany w wyglądzie kosmków i owrzodzenia są oceniane w tercjach, dzieląc czas tranzytu kapsułki przez jelito cienkie na trzy równe przedziały czasowe. Ocena przewężeń bierze pod uwagę zmiany uwidocznione w całym badaniu. Zmienne endoskopowe zostały szczegółowo zdefiniowane - wygląd kosmków jest zdefiniowany jako obrzęk, a szerokość kosmków jest równa lub większa niż wysokość kosmków. Ocena wyglądu kosmków odbywa się w miejscach z wyraźnie oddzieloną od owrzodzeń i przerwana ciągłością błony śluzowej. Owrzodzenia zostały zdefiniowane jako przerwana ciągłość błony śluzowej z białą lub żółtą podstawą otoczoną przez czerwony lub różowy „kołnierz”. Rozmiar owrzodzenia jest oparty na ocenie całej zmiany wraz z otaczającym ją kołnierzem i jest mierzony według procentowo ocenionej części obrazu, zajętej przez owrzodzenie. Rozmiar owrzodzenia w skali oceny kapsułki endoskopowej jest oceną największego owrzodzenia uwidocznionego w każdej tercji. Liczba zmian została zdefiniowana jako pojedyncze, kilka (2-7 zmian), lub mnogie (8 lub więcej zmian). Jeżeli kapsuła nie dotarła do jelita grubego, czas tranzytu przez jelito cienkie był liczony do ostatniego uzyskanego obrazu. Długość zajętą segmentu jelita cienkiego została zdefiniowana przez procent poszczególnej tercji zajętej przez zmiany błony śluzowej. Krótki segment był określony jako $\leq 10\%$ tercji, długi jako 11-50% tercji, a cały segment jako $> 50\%$ tercji. Ocena przewężeń była oparta na tym, czy zmiany zapalne występują wraz z owrzodzeniem i czy kapsułka endoskopowa była w stanie przejść przez przewężone miejsce. Punktację przewężenia oszacowano, opierając się na całym

badaniu, niezależnie od poszczególnych tercji, z uwagi na możliwość uwięźnięcia kapsuły, co mogłoby mieć wpływ na ocenę poszczególnych tercji. W skali oceny kapsułki endoskopowej <135 punktów jest określane jako stan prawidłowy lub jako klinicznie niezmienną błonę śluzową, punktacja między 135 a 370 stanowi łagodne nasilenie, a ocena ≥ 790 stanowi umiarkowane do ciężkiego nasilenie zmian. Punktacja w skali oceny kapsułki endoskopowej umożliwia użycie wspólnego mianownika do określenia zmian zapalnych w jelicie cienkim. Indeks może być użyty w wielu sytuacjach, w tym dla zróżnicowania prawidłowego jelita cienkiego od zajętego chorobowo. Punktacja skali może pomóc ustalić rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna jelita cienkiego, jeżeli zostanie połączona z innymi objawami klinicznymi takimi jak wywiad, badanie przedmiotowe lub badania laboratoryjne. Skala ta może być także potencjalnie wykorzystana do pomiaru i dokumentacji gojenia błony śluzowej jelita w odpowiedzi na wdrożone leczenie. Punktacja ta może być standardową metodą komunikacji dla lekarza leczącego, jak i dla potrzeb badawczych.⁸²

| Tabela 41 | | | | |
|--|----------------|--|---|---|
| SKALA OCENY KAPSUŁKI ENDOSKOPOWEJ | | | | |
| CAPSULE ENDOSCOPY SCORING INDEX – (Parameters and weightings for the capsule endoscopy scoring system) | | | | |
| PARAMETRY | | ILOŚĆ | WZDŁOŻNY ZASIĘG | OPIS |
| Pierwsza tercja | Wygląd kosmków | Prawidłowe – 0 Obrzęknięte – 1 | Krótki segment – 8 Długi segment – 12 Cała 1/3 – 20 | Pojedyńcze – 1 Wysepkowate – 14 Rozległe – 17 |
| | Owrzodzenie | Brak – 0 Pojedyńcze – 3 Kilka – 5 Mnogie – 10 | Krótki segment – 5 Długi segment – 10 Cała 1/3 – 15 | <1/4 – 9 1/4-1/2 – 12 >1/2 – 18 |
| Druga tercja | Wygląd kosmków | Prawidłowe – 0 Obrzęknięte – 1 | Krótki segment – 8 Długi segment – 12 Cała 1/3 – 20 | Pojedyńcze – 1 Wysepkowate – 14 Rozległe – 17 |
| | Owrzodzenie | Brak – 0 Pojedyńcze – 3 Kilka – 5 Mnogie – 10 | Krótki segment – 5 Długi segment – 10 Cała 1/3 – 15 | <1/4 – 9 1/4-1/2 – 12 >1/2 – 18 |
| Trzecia tercja | Wygląd kosmków | Prawidłowe – 0 Obrzęknięte – 1 | Krótki segment – 8 Długi segment – 12 Cała 1/3 – 20 | Pojedyńcze – 1 Wysepkowate – 14 Rozległe – 17 |
| | Owrzodzenie | Brak – 0 Pojedyńcze – 3 Kilka – 5 Mnogie – 10 | Krótki segment – 5 Długi segment – 10 Cała 1/3 – 15 | <1/4 – 9 1/4-1/2 – 12 >1/2 – 18 |
| Przewężenia oceniane dla całego badania | Przewężenia | Brak – 0 Pojedyńcze – 14 Mnogie – 20 | Z owrzodzeniem – 24 Bez owrzodzenia – 2 | Możliwość przejścia – 7 Brak możliwości przejścia – 10 |

Z: Gralinek M, Defranchis R, Seidman E, Leighton JA, Legnani P, Lewis BS. Development of capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27:146-154.

5.2.5. SKALE HISTOLOGICZNE W ChLC

W chorobie Leśniowskiego-Crohna posługiwanie się skalami histopatologicznymi jest dużo trudniejsze niż we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego ze względu na fragmentaryczną naturę tej choroby i szczególną predylekcję do lokalizacji krętniczej. Niektóre skale histologiczne używane w chorobie Leśniowskiego-Crohna były oryginalnie stosowane dla oceny WZJG, inne zostały opracowane specjalnie do zastosowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Obecnie jest wiele skal histologicznych, ale brakuje ich ujednolicenia. Ocena histologicznej aktywności jest przeważnie wykonywana przez jednego patologa, bez dodatkowych informacji klinicznych jak i endoskopowych. Ocenie może być poddany pojedynczy materiał biopsyjny, przeważnie pochodzący z biopsji odbytnicy, większa ilość biopsji z jednego segmentu jelita lub materiał biopsyjny pobrany z licznych segmentów. W chorobie Leśniowskiego-Crohna preferuje się pobieranie licznych biopsji do oceny histologicznej. Ocena w skali histologicznej może być oprata na średniej ocenie zmian lub na zmianie najbardziej spektakularnej w preparacie. Ta ostatnia metoda jest zdecydowanie preferowana.

5.2.5.1. System oceny dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Scoring System for Crohn's Disease).

Najdokładniejszą skalą używaną do oceny histologicznej w chorobie Leśniowskiego-Crohna jest system oceny w chorobie Leśniowskiego-Crohna (ang. Scoring System for Crohn's Disease, (Tabela 42)).⁸³ Skala ta została opracowana przez D'Haensa i wsp., a opublikowana w 1998 roku. System oceny w chorobie Leśniowskiego-Crohna składa się z 8 parametrów (zmiennych) histologicznych ocenianych indywidualnie. Skala bierze pod uwagę niżej wymienione kryteria:

- uszkodzenie nabłonka (0-2),
- zmiany architektoniczne (0-2),
- obecność komórek mononuklearnych w blaszce właściwej (0-2),
- obecność komórek polimorfonuklearnych w blaszce właściwej (0-2),
- obecność neutrofilów w nabłonku (1-3),
- obecność nadżerek lub owrzodzeń (tak lub nie),
- widoczne ziarniniaki (tak lub nie),

- ilość biopsji z wykładnikami stanu zapalnego (0 - brak, 1 - >33%, 2 - 33-66%, 3 - >66%).

Całkowita końcowa punktacja w tej skali jest sumą indywidualnych punktacji, a 16 punktów jest maksymalną ilością punktów jaką pobrany od pacjenta materiał histologiczny może uzyskać.

| Tabela 42 SYSTEM OCENY DLA CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA SCORING SYSTEM FOR CROHN'S DISEASE | |
|--|--|
| Zmienna Histologiczna | Klasyfikacja |
| 1: Uszkodzenie nabłonka | 0 = prawidłowy 1 = ogniskowe 2 = rozległe |
| 2: Zmiany architektoniczne | 0 = prawidłowe 1 = (<50%) 2 = (>50%) |
| 3: Komórki mononuklearne w błaszce właściwej | 0 = prawidłowa 1 = umiarkowany wzrost 2 = silny wzrost |
| 4: Komórki polimorfonuklearne w błaszce właściwej | 0 = prawidłowa 1 = umiarkowany wzrost 2 = silny wzrost |
| 5: Neutrofile w nabłonku | 1 = powierzchnia nabłonka 2 = zapalenie krypt 3 = ropnie krypt |
| 6: Nadżerka lub owrzodzenie | 0 = nie 1 = tak |
| 7: Ziarniniak | 0 = nie 1 = tak |
| 8: Ilość biopsji zajętych chorobą (suma: n=6 lub więcej) | 0 = brak 1 = <33% 2 = 33-66% 3 = >66% |
| Każda zmienna jest oceniana indywidualnie. Całkowita punktacja jest sumą indywidualnych punktacji (maksymalnie = 16 pkt.). | |
| Z: D'Haens G, Geboes K, Peeters M, i wsp. Early lesions caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum in Crohn's disease. Gastroenterology. 1998; 114:262-267. | |

5.3. GRUPY PACJENTÓW I GRUPA KONTROLNA

Materiałem do badania histologicznego były wycinki pobierane podczas badania kolonoskopowego z różnych części jelita grubego i cienkiego. Badaniami objęto pacjentów z potwierdzoną wcześniej histopatologicznie, radiologicznie lub w materiale operacyjnym chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Te dwie grupy pacjentów z wyżej wymienionymi rozpoznaniem były głównym przedmiotem badań. Chorzy ci pozostawali pod opieką Katedry i Kliniki Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych oraz pod opieką Poradni Gastroenterologicznej szpitala Klinicznego im. Heliodora Świąćckiego, UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, w latach od 2009 do 2012 roku. Grupę porównawczą stanowiły osoby które miały wykonywaną kolonoskopię i wyraziły zgodę na pobranie wycinków do badania histologicznego ale nie rozpoznano u nich NChZJ ani żadnej innej choroby przewodu pokarmowego.

U wszystkich pacjentów dokonano oceny na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych w których zwrócono uwagę na elementy istotne u chorych z ChLC jak i chorych z WZJG, takie jak: czas i podstawy rozpoznania choroby, zajęty odcinek przewodu pokarmowego, występowanie objawów spoza przewodu pokarmowego, częstotliwość nawrotów choroby, wywiad dotyczący używek, wywiad rodzinny (dotyczący przede wszystkim występowania wśród krewnych nieswoistych chorób zapalnych jelit), dane dotyczące ilości wypróżnień w ciągu dnia i w nocy, konsystencji stolca, dolegliwości bólowych brzucha, ocena ogólnego samopoczucia, utrata masy ciała i wzrost pacjenta. Szczegółowy wywiad dotyczył też wykonywanych w przeszłości zabiegów operacyjnych i ich zasięgu (usunięcie wyrostka robaczkowego, plastyka chirurgiczna zwężeń jelita, odcinkowa resekcja jelita cienkiego lub grubego, operacja przetok zarówno wewnętrznych jak i zewnętrznych, operacja ropni jak i obecność szelity odbytu). Pacjenci pytani byli również o wszystkie metody wcześniejszego leczenia farmakologicznego i jego efekty. W tym uwzględniono standardowe metody leczenia farmakologicznego jak i również leczenie biologiczne (Infliximab, Adalimumab) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

W badaniu podmiotowym, poza standardową oceną, określano: indeks masy ciała (BMI), obecność i jakość perystaltyki, obecność badalnych oporów patologicznych w obrębie jamy brzusznej, cechy niedokrwistości, obecność i lokalizację przetok, oraz zwracano uwagę na wszystkie możliwe objawy pozajelitowe mogące wystąpić u pacjentów z NChZJ.

U każdego pacjenta jak i u osób z grupy kontrolnej obliczono kliniczną aktywność

choroby według różnych dostępnych indeksów aktywności choroby w chorobie Leśniowskiego-Crohna jak i we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Tabela 43. Charakterystyka badanych grup pacjentów i grupy kontrolnej, dla których wykonano oceny w skalach klinicznych, endoskopowych i histologicznych.

| Zmienna | Chorzy z ChLC | Chorzy z WZJG | Grupa kontrolna |
|---|----------------|----------------|-----------------|
| Liczba badanych | 71 | 49 | 52 |
| Zakres wieku | 18-70 | 18-75 | 23-82 |
| Średnia wieku | 34,5 ± 13 | 40,4 ± 15,4 | 49,3 ± 17,9 |
| Płeć K/M (%) | 37/34 (52/48%) | 17/32 (35/65%) | 29/23 (56/44%) |
| BMI | 21,6 ± 3,5 | 24,8 ± 5,4 | 25,0 ± 5,3 |
| CDAI | 25-488 ± 108,6 | - | - |
| Remisja: CDAI <150 | 30 (42%) | - | - |
| Łagodna: CDAI 150 – 219 | 21 (30%) | - | - |
| Umiarkowana: CDAI 220 – 400 | 16 (22%) | - | - |
| Ciężka: CDAI >400 | 4 (6%) | - | - |
| Klasyfikacja Montrealska ChLC | | | |
| <u>Wiek w czasie rozpoznania</u> | | | |
| A ₁ : <17r.ż. | 8 | - | - |
| A ₂ : między 18-40r.ż. | 50 | - | - |
| A ₃ : powyżej 40r.ż. | 13 | - | - |
| <u>Lokalizacja</u> | | | |
| L ₁ : jelito kręte | 8 | - | - |
| L ₂ : okrężnica | 19 | - | - |
| L ₃ : jelito kręte i okrężnica | 44 | - | - |
| L ₄ : wyizolowana choroba górnego odcinka | 1 | - | - |
| <u>Manifestacja</u> | | | |
| B ₁ : postać niezwiązująca, niepenetrująca | 13 | - | - |
| B ₂ : postać zwężająca | 25 | - | - |
| B ₃ : postać penetrująca | 33 | - | - |
| p: modif. postaci okołodbytniczej choroby | 10 | - | - |
| Klasyfikacja Montrealska Nasilenia WZJG | | | |
| Remisja (S0) | - | 6 | - |
| Łagodna (S1) | - | 9 | - |
| Umiarkowana (S2) | - | 25 | - |
| Ciężka (S3) | - | 9 | - |
| Klasyfikacja Montrealska Lokalizacji WZJG | | | |
| Odbytnica (E1) | - | 6 | - |
| Lewostronne (E2) | - | 26 | - |
| Rozległe (E3) | - | 17 | - |
| Zabiegi operacyjne w przeszłości | | | |
| Usunięcie wyrostka robaczkowego | 7 | 2 | - |
| Częściowa resekcja jelita cienkiego | 14 | - | - |
| Częściowa resekcja jelita grubego | 12 | - | - |
| Operacja przetok | 12 | - | - |
| Obecność ropni | 5 | - | - |
| Obecność szczeliny odbytu | 3 | - | - |

U pacjentów z rozpoznaniem WZJG obliczono aktywność chorobową w następujących skalach klinicznych: Skala nasilenia Truelove'a i Wittsa (ang. Truelove and Witts Severity Index – Tabela 2), Skala Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Index lub St. Mark's Index – Tabela 3), Skala Schroedera (ang. Schroeder Score, Mayo Score lub Disease Activity Index (DAI) – Tabela 4), Skala Sutherlanda (ang. Sutherland Index lub Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) – Tabela 5), Skala Rachmilewicza (ang. Rachmilewitz Index lub Clinical Activity Index (CAI) – Tabela 6), Skala Lichtigera (ang. Lichtiger Index lub Modified Truelove and Witts Severity Index (MTWSI) – Tabela 7), Skala Seo (ang. Seo Score lub Activity Index (AI) – Tabela 8), Skala Walmsleya (ang. Walmsley Index lub Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) – Tabela 11), Skala poprawy oparta na indywidualnej ocenie objawów (ang. Improvement Based on Individual Symptom Scores – Tabela 12), Skala Feagana (ang. Feagan Index lub Ulcerative Colitis Clinical Score (UCCS) – Tabela 13), i Klasyfikacji Montrealskiej Nasilenia WZJG (ang. Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis – Tabela 15).

U pacjentów w grupie z rozpoznaniem WZJG większość pacjentów (25) miała umiarkowane nasilenie choroby, sklasyfikowane jako (S2) w Montrealskiej klasyfikacji nasilenia WZJG. Sześciu pacjentów było w klinicznej remisji (S0), 9 pacjentów miało łagodne nasilenie choroby (S1) i ciężkie nasilenie (S3) zaobserwowano u 9 pacjentów. Jeżeli chodzi o zasięg choroby w grupie pacjentów z WZJG: zapalenie odbytnicy (ang. ulcerative proctitis, E1) rozpoznano u 6 pacjentów, u 17 pacjentów zaobserwowano rozległe zapalenie okrężnicy – (ang. pancolitis, E3), pozostała grupa pacjentów miała lewostronne zapalenie okrężnicy (distal colitis, E2)

U pacjentów z rozpoznaniem ChLC obliczono aktywność chorobową w następujących skalach klinicznych: Indeks aktywności choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Activity index – CDAI – Tabela 29), Skala Harveya i Bradshawa (ang. Harvey and Bradshaw Index or Simple Index – Tabela 30), Skala van Heesa (ang. van Hees Index (VHI) lub Dutch Index – Tabela 31), Skala Oxford (ang. Oxford Index lub IOIBD – International Organization for Inflammatory Bowel Disease – Tabela 32) i Skali Cape Town (ang. Cape Town Index – Tabela 33).

W grupie pacjentów z ChLC, 8 pacjentów miało rozpoznaną chorobę w wieku <17 roku życia (A1 - w klasyfikacji Montrealskiej). Wcześniejsze rozpoznanie jest przeważnie powiązane z gorszym rokowaniem. U 50 pacjentów choroba została rozpoznana pomiędzy 18 a 40 rokiem życia (A2), a u 13 pacjentów - powyżej 40 roku życia (A3). W zakresie lokalizacji choroby w badanej grupie pacjentów 8 pacjentów miało krętniczą lokalizację

choroby (ang. ileal disease, L1), 19 pacjentów chorobę zlokalizowaną tylko w okrężnicy (ang. colonic disease, L2), 44 pacjentów równoczesne zmiany w końcowym odcinku jelita krętego jak i w jelicie grubym (ang. ileocolonic disease, L3) i tylko u jednego pacjenta choroba była zlokalizowana w górnym odcinku przewodu pokarmowego (ang. isolated upper GI disease, L4). Zmiany zapalne w odcinku krętniczo-kątniczym dominowały w grupie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Postać penetrująca choroby zdecydowanie dominowała (B3, 33 pacjentów). Trzynastu pacjentów miało przebieg choroby bez przewężeń czy penetrującej postaci (B1), 25 pacjentów tylko zwężającą postać (B2) i 10 pacjentów miało towarzyszącą okołoodbytniczą postać choroby (ang. perianal disease or p). Podczas przeprowadzanych badań obliczano kliniczną aktywność choroby u pacjentów z ChLC w pięciu różnych skalach klinicznych. W najczęściej używanej klinicznej skali aktywności choroby - skali CDAI - 30 pacjentów (42%) było w stanie remisji choroby, 21 (30%) pacjentów miało łagodną postać choroby, 16 pacjentów (22%) doświadczyło umiarkowanej aktywności choroby i 4 pacjentów (6%) prezentowało ciężką postać (w punktacji CDAI >400 punktów, Tabela 43). Średnie jak i maksymalne i minimalne wartości oraz odchylenia standardowe (SD) w pozostałych skalach klinicznych zostały pokazane w Tabeli 46.

Dla potrzeby porównania i korelacji skal, każda skala kliniczna, endoskopowa i histopatologiczna została podzielona na cztery kategorie nasilenia choroby: remisja, przebieg łagodny, umiarkowany i ciężki. Tabela 44 pokazuje w jaki sposób skale używane we WZJG zostały podzielone a Tabela 45 zawiera podział skal używanych do oceny aktywności w ChLC.

Po wyrażeniu i podpisaniu zgody na badanie endoskopowe z pobraniem wycinków do badania histologicznego, od każdego z pacjentów pobierano krew celem wykonania podstawowych badań biochemicznych potrzebnych do określenia aktywności choroby i niezbędnych do obliczenia skal. U wszystkich pacjentów oceniano następujące wartości biochemiczne: WBC, RBC, HGB, HCT, OB, CRP, białko całkowite, żelazo, TIBC, Na, K, albuminę, mocznik i kreatyninę.

Materiałem wyjściowym do badań we wszystkich przypadkach były wycinki z jelita grubego i cienkiego pobierane w badaniu endoskopowym (kolonoskopii) oraz krew obwodowa. Wszyscy chorzy byli leczeni w Katedrze i Klinice Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu oraz w Poradni Przyklinicznej (Kierownik (Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Linke).

Tabela 44. Podział skal klinicznych, endoskopowych i histologicznych na cztery kategorie nasilenia WZJG dla potrzeb porównania.

| WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO | | | | |
|--|----------------|----------------|--------------------|---------------|
| Skale Kliniczne | | | | |
| Skala Kliniczna (zakres) | Remisja | Łagodna | Umiarkowana | Ciężka |
| UCDAI (Skala Sutherlanda) (0-12) | ≤2 | 3-6 | 7-10 | >10 |
| Truelovea and Wittsa | | ŁAGODNA | UMIARKOWANA | CIĘŻKA |
| Powella-Tucka (0-22) | ≤3 | 4-10 | 11-14 | >14 |
| Schroedera (Skala Mayo) (0-12) | <3 | 3-5 | 6-9 | >9 |
| Rachmilewicz (CAI) (0-25) | ≤3 | 4-10 | 11-14 | >14 |
| Lichtigera (0-21) | ≤3 | 4-10 | 11-14 | >14 |
| Skala Seo (70-300) | <120 | 120-150 | 151-220 | >220 |
| Walmsleya (0-20) | ≤3 | 4-10 | 11-14 | >14 |
| Punktacja IBOISS (0-15) | <3 | 3-6 | 7-10 | >10 |
| Feagana (0-12) | <3 | 3-5 | 6-9 | >9 |
| MCOSOUC - Klasyfikacja Montrealska (S0-S3) | S0 | S1 | S2 | S3 |
| Skale Endoskopowe | | | | |
| Skala Endoskopowa (zakres) | Remisja | Łagodna | Umiarkowana | Ciężka |
| UCEIS (0-11) | ≤3 | 4-6 | 7-9 | >9 |
| Barona (0-3) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Schroedera (0-3) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Feagana (0-4) | 0 | 1 | 2 | 3-4 |
| Powella-Tucka (0-2) | | 0 | 1 | 2 |
| Rachmilewicz (0-3) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Sutherlanda (0-3) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Lofberga (1-3) | | 1 | 2 | 3 |
| Lemmana (0-3) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Skale Histologiczne | | | | |
| Skala Histopatologiczna (zakres) | Remisja | Łagodna | Umiarkowana | Ciężka |
| Skala Geboesa (Grade 0-5) | G0 | G1-G2A3 | G2B0-G3 | G4-G5 |

Tabela 45. Podział skal klinicznych, endoskopowych i histologicznych na cztery kategorie nasilenia ChLC dla potrzeb porównania.

| CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA | | | | |
|---|----------------|----------------|--------------------|---------------|
| Skale Kliniczne | | | | |
| Skala Kliniczna (zakres) | Remisja | Łagodna | Umiarkowana | Ciężka |
| CDAI (0 - >400) | <150 | 150-219 | 220-400 | >400 |
| van Heesa | <100 | 100-150 | 151-210 | >210 |
| Harveya and Bradshawa | <5 | 5-7 | 8-16 | >16 |
| Skala Oxford | <2 | 2-4 | 5-7 | 8-10 |
| Skala Cape Town | 1-3 | 4-10 | 11-20 | 21-30 |
| Skale Endoskopowe | | | | |
| Skala Endoskopowa (zakres) | Remisja | Łagodna | Umiarkowana | Ciężka |
| CDEIS (0-44) | <3 | 3-9 | 10-12 | >12 |
| SES-CD (0-60) | 0-2 | 3-6 | 7-15 | >15 |
| Skale Histologiczne | | | | |
| Skala Histopatologiczna (zakres) | Remisja | Łagodna | Umiarkowana | Ciężka |
| SSFHDAICD (0-16) | 0-4 | 5-7 | 8-10 | 11-16 |

5.4. MATERIAŁY I METODY ZASTOSOWANE W OCENIE ENDOSKOPOWEJ

Materiał u pacjentów z rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego był pobierany z prawej części jelita grubego (kątnicy lub wstępnicy), poprzecznicy, lewej części jelita grubego (zstępnicy lub esicy) oraz z odbytnicy. Materiał u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna pobierano z końcowego odcinka jelita krętego, prawej części jelita grubego (kątnicy lub wstępnicy), poprzecznicy, lewej części jelita grubego (zstępnicy lub esicy) i z odbytnicy. Kilka wycinków zostało pobranych z każdego z wymienionych odcinków jelita tak, aby materiał był reprezentatywny.

U pacjentów z rozpoznaniem WZJG oceniono zasięg i nasilenie choroby w następujących skalach endoskopowych: Skala Barona (ang. Baron Score – Tabela 17), Skala Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Score – Tabela 18), Skala Schroedera (ang. Schroeder Score lub Mayo Score Flexible Proctosigmoidoscopy Assessment – Tabela 19), Skala Sutherlanda (ang. Sutherland Endoscopic Index – Tabela 20), Skala Rachmilewicza (ang. Rachmilewitz Endoscopic Index – Tabela 21), Skala Löfberga (ang. Löfberg Score – Tabela 22), Skala Lémanna (ang. Lémann Endoscopic Index lub Sigmoidoscopic Inflammation Grade Score – Tabela 23), jak i Skali Feagana (Feagan Score lub Modified Baron Score – Tabela 24).

U pacjentów z rozpoznaniem ChLC oceniono zasięg i nasilenie choroby w następujących skalach endoskopowych: Skali Endoskopowego Nasilenia Choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) – Tabela 37), Uprozczonej Skali Endoskopowej Oceny w Chorobie Leśniowskiego-Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) – Tabela 38 oraz metoda obliczania skali – Tabela 39). U pacjentów po resekcji jelita cienkiego obliczono również Skalę Rutgeertsza dla endoskopowego nawrotu ChLC (ang. Rutgeerts' Score – Endoscopic Recurrence of Crohn's Disease in the neoterminal ileum – Tabela 40).

5.5. MATERIAŁY I METODY ZASTOSOWANE W OCENIE HISTOLOGICZNEJ

Pobrano od pacjentów materiał, po utrwaleniu w 10% roztworze buforowanej formaliny płukano, a następnie odwadniano. Proces odwadniania polegał na przeprowadzeniu materiału przez szereg wodnych roztworów alkoholi o stopniowo wzrastających stężeniach (np. 50, 70, 80, 90%). Płukanie bezwodnym alkoholem absolutnym było wykonywane dwukrotnie. Kolejnym etapem było przepojenie materiału ksylenem.

Tak przygotowane tkanki umieszczono w roztworze ksylenu i parafiny (w stosunku 1:1) w temperaturze 37°C w celu wstępnego wprowadzenia parafiny do tkanki. Następnie materiał przeprowadzono przez dwie zmiany czystej parafiny, w celu usunięcia pozostałych, śladowych ilości ksylenu. Po przepojeniu tkanki parafiną, badany materiał zatapiano w kostkach parafinowych, które następnie oziębiano w zimnej wodzie. Po zestaleniu się parafiny uzyskane bloczki skrawano na mikrotomie saneczkowym. Uzyskane wstęgi skrawków grubości 3 μm wstępnie rozprostowywano na powierzchni wody ogrzanej do temperatury 40°C i naklejano na szkiełka podstawowe. Kolejnym etapem było suszenie skrawków przez jedną godzinę w temperaturze 37°C.

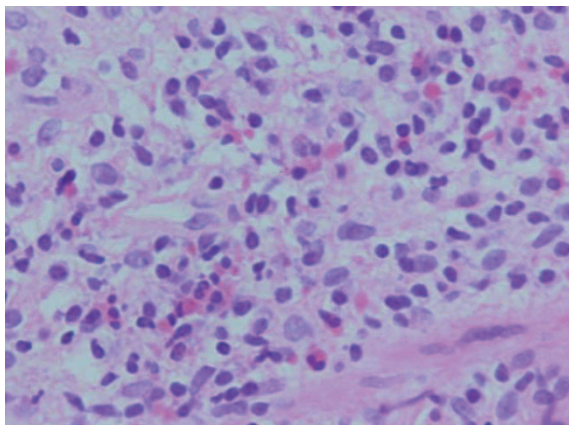
Następnie wykonywane było barwienie H&E. Najpierw usuwano parafinę poprzez płukanie w ksylenie, a następnie nawadniano tkanki, przeprowadzając je przez szereg roztworów alkoholu o coraz niższych stężeniach (90, 80, 70 oraz 50%). Ostatecznie skrawki były płukane w czystej wodzie, a następnie barwiono rutynowo hematoksyliną i eozyną oraz znowu płukane, tym razem w celu wypłukania niezwiązanego barwnika. Po zabarwieniu preparatów prześwietlano je i nakładano naturalną żywicę – balsam kanadyjski oraz zamykano szkiełkami nakrywkowymi. Tak przygotowane preparaty były oceniane w mikroskopie świetlnym marki OLYMPUS CX41 przez tego samego patologa.

U pacjentów z rozpoznaniem WZJG wykonano ocenę aktywności histologicznej choroby w poszczególnych odcinkach jelita grubego używając Indeksu Geboesa (ang. Geboes Index – Tabela 26). Indeks ten bierze pod uwagę takie zmienne histologiczne jak: zmiany strukturalne (architektoniczne), przewlekły naciek zapalny, obecność neutrofilii i eozynofili w blaszce właściwej, obecność neutrofilii w nabłonku, zniszczenie krypt jelitowych, jak i obecność nadżerek i owrzodzeń.

W tej skali, w stopniu 2A (ang. grade 2A), dla oceny zmian w blaszce właściwej, eozynofile były liczone w jednym polu mikroskopowym. Zero punktów było przyznawane jeżeli nie było obecnej zwiększonej ilości eozynofili, 1 punkt przyznawano przy obecnych 10 eozynofilach, łagodne ale jednoznaczne zwiększenie (ang. mild but unequivocal increase) było uwidocznione pod mikroskopem, jeżeli 11 do 50 eozynofili zostało policzonych, umiarkowane zwiększenie (ang. moderate increase) 2 punkty były przyznawane, a gdy ilość eozynofili wynosiła >50, znaczne zwiększenie (ang. marked increase), przyznawano 3 punkty.

U pacjentów z rozpoznaniem ChLC wykonano ocenę aktywności histologicznej choroby w poszczególnych odcinkach jelita grubego i cienkiego używając Systemu Oceny

Choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Scoring System for Crohn's Disease – Tabela 42), która brała pod uwagę takie zmienne histologiczne jak: uszkodzenie nabłonka, zmiany architektoniczne, obecność komórek mononuclearnych w blaszce właściwej, obecność komórek polymorfonuclearnych w blaszce właściwej, obecność neutrofilii w nabłonku, obecność nadżerek czy owrzodzeń, obecność ziarniniaków jak i ilość biopsji zajętych przez chorobę.



Rycina 19.
Eozynofile. Błona śluzowa jelita grubego. Barwienie H&E. (Powiększenie 400x).

5.6. MATERIAŁY I METODY ZASTOSOWANE W ANALIZIE STATYSTYCZNEJ

Skale nasilenia zmian histologicznych, endoskopowych i klinicznych w analizowanych grupach, z punktu widzenia metod statystycznych, są skalami porządkowymi (rangowymi), stąd analizę statystyczną przeprowadzono metodami nieparametrycznymi.

Wyniki oceny w każdej ze skal w grupach badanych i grupie kontrolnej przedstawiono w postaci parametrów statystyki opisowej: wartości średniej, odchylenia standardowego, mediany oraz kwartyli (Q25 i Q75). Mediana jest kwartylem Q50 dzielącym wyniki na dwie części, 50% wyników jest poniżej wartości mediany, a 50% powyżej jej wartości, z kolei poniżej kwartyli Q25 jest 25% wyników, a 75% wyników wykazuje wartości poniżej kwartyli Q75.

Zależności między skalami endoskopowymi, histologicznymi i klinicznymi oceniającymi stopień zaawansowania zmian w każdej grupie badanej (grupie chorych z rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz grupie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna), a także w grupie kontrolnej analizowano na podstawie współczynnika korelacji rangowej Spearman'a. Dodatkowo, dla istotnych statystycznie współczynników korelacji, wprowadzono ogólnie przyjętą klasyfikację ich wartości bezwzględnych wg następujących kryteriów⁸⁴:

- jeśli współczynnik korelacji należy do przedziału 0.00-0.25, to zależność między badanymi cechami (skalami) jest znikoma (ang. little if any correlation);
- jeśli współczynnik korelacji należy do przedziału 0.26-0.49, to korelacja cech jest niska (ang. low correlation);
- jeśli współczynnik korelacji należy do przedziału 0.50-0.69, to korelacja jest umiarkowana (ang. moderate correlation);
- jeśli współczynnik korelacji należy do przedziału 0.70-0.89, to korelacja jest wysoka (ang. high correlation);
- jeśli współczynnik korelacji należy do przedziału 0.90-1.00, oznacza to bardzo wysoką korelację (ang. very high correlation).

Na tej podstawie, istotne statystycznie współczynniki korelacji, które były równocześnie większe lub równe 0,5 (co do wartości bezwzględnej, tzn. z pominięciem znaku, oznaczającego kierunek korelacji malejący lub rosnący, dodatni znak współczynnika korelacji oznacza jej kierunek rosnący, natomiast ujemny – kierunek malejący), przyjęto jako wyniki umiarkowanej lub wysokiej zależności między skalami.

Badane zależności zilustrowano graficznie w postaci wykresów z linią trendu (rosnącej lub malejącej zależności) oraz trójwymiarowych histogramów liczebności wyników oceny w dwóch skalach (np. wybranej skali klinicznej i histologicznej).

Wyniki oceny nasilenia zmian klinicznych, endoskopowych i histologicznych w obu grupach badanych porównano z wynikami grupy kontrolnej testem Mann'a-Whitney'a. Wyniki badań przyjęto jako istotne, jeśli poziom istotności $p \leq 0,05$. Analizę statystyczną wyników badań wykonano przy pomocy programu Statistica v. 10.

ROZDZIAŁ 6:

WYNIKI I ANALIZA DANYCH



6. WYNIKI I ANALIZA DANYCH

6.1. WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH I BIOCHEMICZNYCH

Badaniom poddano 71 pacjentów z rozpoznaniem ChLC, 49 pacjentów z rozpoznaniem WZJG na podstawie badania radiologicznego, endoskopowego z potwierdzeniem histopatologicznym lub na podstawie badania materiału operacyjnego, w tej grupie chorych, która wymagała takiej interwencji przed włączeniem do badania. Badaniom poddano również 52 osoby które stanowiły grupę kontrolną. Razem przebadano 172 osoby, 83 kobiety i 89 mężczyzn. U wszystkich osób badanych wykonano badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz wykonano ocenę aktywności klinicznej choroby w ogólnie używanych skalach klinicznych (Tabela 46).

Poinformowano pacjentów, jak i osoby stanowiące grupę porównawczą, o rodzaju i celu badania, na które uzyskano zgodę nr 200/09, która została wydana przez uchwałę, Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dnia 5 marca 2009 roku. Po wyrażeniu pisemnej zgody każda osoba poddana została badaniu.

Średnia wieku pacjentów z WZJG wynosiła 40,43 lat (18-75) \pm 15,4 lata, średnia wieku pacjentów z ChLC wynosiła 34,55 lat (18-70) \pm 13,0 lata, a średnia wieku osób z grupy kontrolnej wynosiła 49,35 lat (23-82) \pm 17,9. Pozostałe średnie masy ciała, wzrostu, BMI, ilości wypróżnień, temperatury, tętna oraz wartości badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 44 dla pacjentów z WZJG, w Tabeli 45, dla pacjentów z ChLC, jak i w Tabeli 46 dla grupy kontrolnej.

Tabela 46. Nasilenie aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna w skalach klinicznych u badanych grup.

| WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO | | | | |
|--|-------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| Skala aktywności (zakres) | Średnia | Minimum | Maximum | SD |
| UCDAI (0-12) | 7,12 | 1 | 12 | 3,25 |
| Powella-Tucka (0-22) | 9,78 | 0 | 20 | 4,63 |
| Schroedera (0-12) | 7,12 | 1 | 12 | 3,25 |
| Rachmilewicz (0-25) | 10,10 | 0 | 25 | 5,21 |
| Lichtigera (0-21) | 10,61 | 1 | 19 | 5,15 |
| SEO (70-300) | 149,08 | 77 | 278,1 | 52,00 |
| Walmsleya (0-20) | 8,47 | 0 | 17 | 4,62 |
| IBOISS (0-18) | 9,51 | 1 | 17 | 4,09 |
| Feagana (0-12) | 6,31 | 1 | 12 | 2,93 |
| | - | Łagodna | Umiarkowana | Ciężka |
| Truelove'a i Wittsa | - | 17 | 15 | 17 |
| | S0-Remisja | S1-Łagodna | S2-Umiarkowana | S3-Ciężka |
| Klasyfikacja Montrealska | 6 | 9 | 25 | 9 |
| CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA | | | | |
| Skala aktywności | Średnia | Minimum | Maximum | SD |
| CDAI | 188,21 | 25 | 488 | 108,64 |
| van Heesa | 146,71 | 28,3 | 257,7 | 51,77 |
| Harveya i Bradshawa | 8,65 | 3 | 23 | 4,60 |
| Oxford | 3,70 | 0 | 9 | 1,82 |
| Cape Town | 8,41 | 1 | 23 | 4,62 |
| GRUPA KONTROLNA | | | | |
| Skala aktywności (zakres) | Średnia | Minimum | Maximum | SD |
| UCDAI (0-12) | 1,29 | 0 | 4 | 1,36 |
| Powella-Tucka (0-22) | 3,83 | 0 | 10 | 2,30 |
| Schroedera (0-12) | 1,29 | 0 | 4 | 1,36 |
| Rachmilewicz (0-25) | 3,29 | 0 | 10 | 2,25 |
| Lichtigera (0-21) | 5,23 | 2 | 11 | 1,76 |
| SEO (70-300) | 96,35 | 61,2 | 141,8 | 19,08 |
| Walmsleya (0-20) | 2,87 | 1 | 10 | 1,75 |
| IBOISS (0-18) | 3,13 | 0 | 7 | 1,84 |
| Feagana (0-12) | 1,85 | 0 | 5 | 1,47 |
| | - | Łagodna | Umiarkowana | Ciężka |
| Truelove'a i Wittsa | - | 44 | 8 | - |
| | S0-Remisja | S1-Łagodna | S2-Umiarkowana | S3-Ciężka |
| Klasyfikacja Montrealska | 47 | 5 | - | - |
| Skala aktywności | Średnia | Minimum | Maximum | SD |
| CDAI | 106,52 | 3 | 283 | 59,52 |
| van Heesa | 87,08 | 33,9 | 232,8 | 35,74 |
| Harveya i Bradshawa | 4,60 | 1 | 22 | 3,36 |
| Oxford | 1,50 | 0 | 4 | 1,04 |
| Cape Town | 2,52 | 0 | 9 | 1,98 |

Tabela 47. Średnie wartości wieku, masy ciała, wzrostu, BMI, ilości wypróżnień, temperatury ciała, tętna oraz badań laboratoryjnych u chorych z ChLC.

| Zmienna [jedn] | Średnia | Minimum | Maximum | SD |
|--------------------------|---------|---------|---------|-------|
| Wiek [lata] | 34,55 | 18 | 70 | 12,99 |
| Masa ciała [kg] | 62,07 | 36,0 | 90,0 | 13,73 |
| Wzrost [cm] | 169,39 | 147,0 | 187,0 | 10,35 |
| BMI [kg/m ²] | 21,60 | 12,8 | 32,0 | 3,46 |
| Ilość wypróżnień/24h | 4,29 | 1,0 | 15,0 | 3,50 |
| Temp [°C] | 36,75 | 36,2 | 39,0 | 0,54 |
| Tętno [uderzenia/min] | 77,52 | 60,0 | 100,0 | 5,95 |
| OB [mm/h] | 35,10 | 3,0 | 138,0 | 26,14 |
| CRP [mg/l] | 31,21 | 0,2 | 217,5 | 41,49 |
| WBC | 7,58 | 2,7 | 21,0 | 3,55 |
| RBC | 4,34 | 2,5 | 5,7 | 0,68 |
| Hgb [g/dl] | 12,47 | 6,7 | 17,5 | 2,08 |
| Hct [%] | 37,48 | 22,3 | 50,2 | 5,55 |
| Białko całk [g/dl] | 6,95 | 5,3 | 8,0 | 0,65 |
| Albuminy [g/dl] | 3,98 | 2,2 | 5,0 | 0,61 |
| Na ⁺ [mmol/l] | 138,87 | 131,0 | 146,0 | 2,63 |
| K ⁺ [mmol/l] | 4,29 | 2,9 | 5,8 | 0,48 |
| Fe [ug/dl] | 65,00 | 8,0 | 230,0 | 49,12 |
| TIBC [ug/dl] | 301,04 | 126,0 | 519,0 | 87,56 |
| Mocznik [mg/dl] | 23,61 | 7,0 | 96,0 | 12,60 |
| Kreatynina [mg/dl] | 0,77 | 0,4 | 2,9 | 0,32 |

Tabela 48. Średnie wartości wieku, masy ciała, wzrostu, BMI, ilości wypróżnień, temperatury ciała, tętna oraz badań laboratoryjnych u chorych z WZIG.

| Zmienna [jedn] | Średnia | Minimum | Maximum | SD |
|--------------------------|---------|---------|---------|-------|
| Wiek [lata] | 40,43 | 18,0 | 75,0 | 15,41 |
| Masa ciała [kg] | 74,94 | 50,8 | 133,0 | 20,45 |
| Wzrost [cm] | 172,76 | 153,0 | 187,0 | 9,10 |
| BMI [kg/m ²] | 24,77 | 15,0 | 41,0 | 5,42 |
| Ilość wypróżnień/24h | 5,86 | 1,0 | 15,0 | 3,63 |
| Temp [°C] | 36,74 | 36,1 | 39,0 | 0,54 |
| Tętno [uderzenia/min] | 80,37 | 70,0 | 98,0 | 5,71 |
| OB [mm/h] | 24,74 | 1,0 | 112,0 | 25,06 |
| CRP [mg/l] | 16,91 | 0,2 | 131,9 | 29,15 |
| WBC | 8,34 | 2,9 | 16,3 | 3,64 |
| RBC | 4,44 | 2,7 | 5,8 | 0,72 |
| Hgb [g/dl] | 12,90 | 4,2 | 16,3 | 2,51 |
| Hct [%] | 39,34 | 24,5 | 50,1 | 6,02 |
| Białko całk [g/dl] | 6,94 | 2,7 | 8,8 | 1,05 |
| Albuminy [g/dl] | 4,17 | 2,6 | 5,4 | 0,61 |
| Na ⁺ [mmol/l] | 139,30 | 132 | 144 | 2,35 |
| K ⁺ [mmol/l] | 4,26 | 3,0 | 5,4 | 0,48 |
| Fe [ug/dl] | 84,21 | 13,0 | 272,0 | 57,29 |
| TIBC [ug/dl] | 314,85 | 163,0 | 525,0 | 87,69 |
| Mocznik [mg/dl] | 24,94 | 12,0 | 48,0 | 8,10 |
| Kreatynina [mg/dl] | 0,83 | 0,5 | 1,5 | 0,20 |

Tabela 49. Średnie wartości wieku, masy ciała, wzrostu, BMI, ilości wypróżnień, temperatury ciała, tętna oraz badań laboratoryjnych u grupy kontrolnej.

| Zmienna [jedn] | Średnia | Minimum | Maximum | SD |
|--------------------------|---------|---------|---------|-------|
| Wiek [lata] | 49,35 | 23,0 | 82,0 | 17,92 |
| Masa ciała [kg] | 70,92 | 42,0 | 110,0 | 16,70 |
| Wzrost [cm] | 168,22 | 153,0 | 188,0 | 8,39 |
| BMI [kg/m ²] | 25,01 | 16,0 | 43,0 | 5,31 |
| Ilość wypróżnień/24h | 2,42 | 1,0 | 12,0 | 2,11 |
| Temp [°C] | 36,48 | 36,2 | 37,6 | 0,30 |
| Tętno [uderzenia/min] | 75,67 | 60,0 | 94,0 | 4,61 |
| OB [mm/h] | 14,38 | 2,0 | 83,0 | 15,27 |
| CRP [mg/l] | 4,51 | 0,2 | 52,9 | 8,84 |
| WBC | 6,42 | 3,5 | 11,5 | 1,85 |
| RBC | 4,81 | 3,4 | 12,7 | 1,31 |
| Hgb [g/dl] | 14,07 | 10,4 | 17,3 | 1,76 |
| Hct [%] | 40,81 | 32,1 | 49,0 | 4,34 |
| Białko całe [g/dl] | 7,23 | 4,7 | 8,6 | 0,76 |
| Albuminy [g/dl] | 4,65 | 2,7 | 5,7 | 0,51 |
| Na ⁺ [mmol/l] | 139,58 | 131,0 | 146,0 | 2,88 |
| K ⁺ [mmol/l] | 4,30 | 3,4 | 5,8 | 0,47 |
| Fe [ug/dl] | 115,67 | 32,0 | 243,0 | 48,26 |
| TIBC [ug/dl] | 306,69 | 65,0 | 480,0 | 76,10 |
| Mocznik [mg/dl] | 29,61 | 15,0 | 81,0 | 13,18 |
| Kreatynina [mg/dl] | 0,96 | 0,5 | 7,5 | 0,96 |

6.2. WYNIKI BADAŃ ENDOSKOPOWYCH (KOLONOSKOPOWYCH)

U wszystkich 49 pacjentów z WZJG wykonano badanie kolonoskopowe z oceną nasilenia zmian i oszacowano w 9 różnych skalach endoskopowych używanych zarówno w próbach farmakologicznych jak i w praktyce klinicznej. W endoskopowej skali Barona 33 pacjentów nie miało zmian w prawej części okrężnicy, 10 pacjentów miało łagodną chorobę, u żadnego pacjenta nie zanotowano umiarkowanego nasilenia choroby w RCO, a u 4 pacjentów zaobserwowano ciężką chorobę w tej części okrężnicy. W grupie pacjentów z WZJG było 28 pacjentów z remisją w poprzecznicy (TRA), 10 pacjentów miało łagodną chorobę, 5 pacjentów miało umiarkowane zmiany zapalne, a kolejnych 5 miało ciężkie zmiany zapalne w tej części jelita. Przy ocenie lewej części okrężnicy (LCO), 5 pacjentów nie miało żadnych widocznych zmian błony śluzowej, 16 miało łagodne zmiany, 14 miało umiarkowane zmiany śluzówki i również 14 pacjentów z WZJG miało ciężki endoskopowy przebieg choroby w tym odcinku. Biorąc pod uwagę odbytnicę (REC), obszar gdzie zmiany zapalne we WZJG często się lokalizują: 13 pacjentów wykazywało ostro nasilone zmiany w przebiegu choroby, 16 wykazało umiarkowany przebieg, 11 miało łagodne zmiany

Tabela 50. Aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według endoskopowych skal w grupie pacjentów z WZJG.

| WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------|----|----|----|----|---|---|---|---|---|----|----|---|
| Endoskopowa skala (zasięg) | Oceniany segment jelita | Punktacja | | | | | | | | | | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | N | | | | | | | |
| Barona (0-3) | RCO | 33 | 10 | 0 | 4 | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 28 | 10 | 5 | 5 | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 5 | 16 | 14 | 14 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 9 | 11 | 16 | 13 | - | 0 | | | | | | | |
| Schroedera (0-3) | RCO | 34 | 8 | 1 | 4 | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 29 | 6 | 8 | 5 | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 5 | 14 | 12 | 18 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 10 | 13 | 7 | 19 | - | 0 | | | | | | | |
| Feagena (0-4) | RCO | 34 | 7 | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 29 | 7 | 5 | 4 | 3 | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 6 | 13 | 12 | 5 | 13 | 0 | | | | | | | |
| | REC | 10 | 10 | 10 | 3 | 16 | 0 | | | | | | | |
| Powella-Tucka (0-2) | RCO | 43 | 0 | 4 | - | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 36 | 6 | 6 | - | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 18 | 16 | 15 | - | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 19 | 16 | 14 | - | - | 0 | | | | | | | |
| Rachmilewicz (0-3) | RCO | 33 | 8 | 2 | 4 | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 28 | 6 | 8 | 6 | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 5 | 8 | 20 | 16 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 11 | 5 | 18 | 15 | - | 0 | | | | | | | |
| Sutherlanda (0-3) | RCO | 34 | 9 | 1 | 3 | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 29 | 9 | 6 | 4 | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 6 | 19 | 11 | 13 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 11 | 14 | 11 | 13 | - | 0 | | | | | | | |
| Lofberga (1-3) | RCO | 33* | 10 | 1 | 3 | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 28* | 8 | 7 | 5 | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 5* | 14 | 14 | 16 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 10* | 11 | 12 | 16 | - | 0 | | | | | | | |
| Lemmana (0-3) | RCO | 33 | 10 | 1 | 3 | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 28 | 9 | 7 | 4 | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 6 | 15 | 11 | 15 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 12 | 12 | 9 | 16 | - | 0 | | | | | | | |
| Endoskopowa skala (zasięg) | Segment jelita | Punktacja | | | | | | | | | | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | N |
| UCEIS (0-11) | RCO | 0 | 0 | 0 | 33 | 4 | 2 | 3 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 |
| | TRA | 0 | 0 | 0 | 27 | 4 | 3 | 4 | 4 | 2 | 0 | 3 | 1 | 1 |
| | LCO | 0 | 0 | 0 | 5 | 4 | 8 | 4 | 9 | 5 | 4 | 4 | 6 | 0 |
| | REC | 0 | 0 | 0 | 9 | 3 | 5 | 5 | 6 | 6 | 5 | 3 | 7 | 0 |

N – ilość niepobranych biopsji z tej części jelita.

* - W tej skali (skali Lofberga) wygląd prawidłowy śluzówki nie został oznaczony. Numer przed gwiazdką oznacza ilość biopsji bez zmian pobranych z tego odcinka.

Tabela 51. Aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według endoskopowych skal w grupie kontrolnej.

| GRUPA KONTROLNA | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-------------------------|-----------|---|---|----|---|---|---|---|---|---|----|----|---|
| Endoskopowa skala (zasięg) | Oceniany segment jelita | Punktacja | | | | | | | | | | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | N | | | | | | | |
| Barona (0-3) | RCO | 43 | 2 | 2 | 0 | - | 5 | | | | | | | |
| | TRA | 44 | 2 | 2 | 0 | - | 4 | | | | | | | |
| | LCO | 44 | 5 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 44 | 5 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | |
| Schroedera (0-3) | RCO | 42 | 3 | 1 | 0 | - | 5 | | | | | | | |
| | TRA | 44 | 3 | 1 | 0 | - | 4 | | | | | | | |
| | LCO | 44 | 6 | 2 | 0 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 44 | 6 | 2 | 0 | - | 0 | | | | | | | |
| Feagena (0-4) | RCO | 43 | 2 | 2 | 0 | 0 | 5 | | | | | | | |
| | TRA | 45 | 2 | 1 | 0 | 0 | 4 | | | | | | | |
| | LCO | 44 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | |
| | REC | 44 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | |
| Powella-Tucka (0-2) | RCO | 45 | 2 | 0 | - | - | 5 | | | | | | | |
| | TRA | 47 | 1 | 0 | - | - | 4 | | | | | | | |
| | LCO | 48 | 4 | 0 | - | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 49 | 3 | 0 | - | - | 0 | | | | | | | |
| Rachmilewicz (0-3) | RCO | 43 | 2 | 2 | 0 | - | 5 | | | | | | | |
| | TRA | 45 | 2 | 1 | 0 | - | 4 | | | | | | | |
| | LCO | 44 | 4 | 4 | 0 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 44 | 5 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | |
| Sutherlanda (0-3) | RCO | 43 | 2 | 2 | 0 | - | 5 | | | | | | | |
| | TRA | 45 | 2 | 1 | 0 | - | 4 | | | | | | | |
| | LCO | 46 | 3 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 45 | 4 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | |
| Lofberga (1-3) | RCO | 43* | 2 | 2 | 0 | - | 5 | | | | | | | |
| | TRA | 46* | 1 | 1 | 0 | - | 4 | | | | | | | |
| | LCO | 44* | 4 | 4 | 0 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 44* | 5 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | |
| Lemmana (0-3) | RCO | 43 | 2 | 2 | 0 | - | 5 | | | | | | | |
| | TRA | 45 | 2 | 1 | 0 | - | 4 | | | | | | | |
| | LCO | 44 | 4 | 4 | 0 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 44 | 5 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | |
| Endoskopowa skala (zasięg) | Segment jelita | Punktacja | | | | | | | | | | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | N |
| UCEIS (0-11) | RCO | 0 | 0 | 0 | 43 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| | TRA | 0 | 0 | 0 | 45 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | |
| | LCO | 0 | 0 | 0 | 44 | 1 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | REC | 0 | 0 | 0 | 44 | 1 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

N – ilość niepobranych biopsji z tej części jelita.

* - W tej skali (skali Lofberga) wygląd prawidłowy śluzówki nie został oznaczony. Numer przed gwiazdką oznacza ilość biopsji bez zmian pobranych z tego odcinka.

śluzówkowe jelita, a 9 pacjentów miało remisję w odcinku odbytnicy według endoskopowej skali Barona.

Jeśli weźmiemy pod uwagę nowo stworzoną skalę – UCEIS (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) porównując te same segmenty jelita, 33 pacjentów było w remisji w odcinku RCO, 9 pacjentów miało łagodnie zaawansowaną chorobę, 2 pacjentów miało umiarkowane zmiany zapalne i u 3 osób zaobserwowano zmiany zapalne o ciężkim nasileniu w prawym segmencie jelita. W poprzecznicy 27 pacjentów, 11, 6 i 4 miało odpowiednio remisję, łagodne, umiarkowane i silne zmiany endoskopowe. Ciężkie lewostronne zapalenie zaobserwowano u 10 pacjentów, 18 pacjentów miało umiarkowane nasilenie zmian, łagodne nasilenie uwidoczniło u 16 pacjentów w tym segmencie i tylko 5 miało endoskopową remisję. Ciężkie nasilenie zmian w odbytnicy (REC) wykazano u 10 pacjentów ocenianych według UCEIS, 17 pacjentów miało umiarkowane zmiany endoskopowe, łagodne zmiany śluzówki oceniono u 13 osób, a 9 miało remisję w tym segmencie jelita.

Wszystkie wyniki oceny w kolejnych 7 skalach endoskopowych zostały zaprezentowane w Tabeli 50 (dla pacjentów z WZJG) i Tabeli 51 (dla grupy kontrolnej). Tabela 44 zawiera podziały skal na 4 kategorie choroby (remisja, łagodny, umiarkowany i ciężki przebieg) dla każdej badanej skali endoskopowej.

Grupa pacjentów z ChLC (71 pacjentów) jak i grupa kontrolna (52 pacjentów) były również poddane ocenie endoskopowej. Błona śluzowa okrężnicy i końcowego odcinka jelita krętego były oceniane w dwóch różnych skalach endoskopowych używanych do oceny endoskopowego nasilenia ChLC (CDEIS i SES-CD). Dla tych dwóch skal endoskopowych pokazano minimalne i maksymalne wartości, jak również średnie ocen i odchylenia standardowe (SD) zostały obliczone dla każdego z pięciu badanych segmentów jelita (Tabela 52).

Dodatkowo dla pacjentów z ChLC po odcinkowej resekcji została obliczona skala Rutgeerts (zakres i0-i4, Tabela 52). Łącznie 20 pacjentów w grupie pacjentów z ChLC (71) miało wykonaną odcinkową resekcję jelita. Skala Rutgeerts przewiduje endoskopowy nawrót ChLC w końcowym odcinku jelita krętego. Jedenastu pacjentów otrzymało punktację i0 i żaden pacjent nie otrzymał i1. Według badania przeprowadzonego przez Paula Rutgeerts 80-85% pacjentów z oceną i0 i i1 pozostanie bez objawów przez 3 lata po zabiegu. Porównując z ilością mniejszą jak 10 % do tych z oceną i3 lub i4. U pacjentów z i0

lub i1 szansa na zaostrzenie choroby po 3 latach jest mniejsza niż 5%, podczas gdy wynik endoskopowy jest i2, i3, i4 koreluje to z nawrotem choroby odpowiednio 15, 40 i 90% w ciągu 3 lat. U badanej grupy pacjentów z ChLC, 4 pacjentów ma 15% szansy na rzut choroby w następnych 3 latach, 1 pacjent ma 40% szans ponownego zabiegu chirurgicznego i 4 osoby mają bardzo wysoką, bo aż 90% szansę ponownej operacji w ciągu następnych 3 lat z powodu rzutu.

Tabela 52. Aktywność choroby Leśniowskiego-Crohna według endoskopowych skal w grupie pacjentów z ChLC i grupie kontrolnej.

| CHOROBA CROHNA | | | | | |
|---|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Skala endoskopowa (zakres) | Średnia | Minimum | Maximum | SD | |
| SES-CD (0-60) | 8,55 | 0 | 31 | 7,51 | |
| CDEIS (segmenty) | ILE | 3,43 | 0 | 11 | 3,80 |
| | RCO | 1,38 | 0 | 10 | 2,75 |
| | TRA | 1,45 | 0 | 12 | 2,52 |
| | LCO | 2,10 | 0 | 12 | 3,28 |
| | REC | 1,80 | 0 | 10 | 2,89 |
| CDEIS (0-44) | 9,70 | 0 | 38 | 9,11 | |
| SES-CD (segmenty) | ILE | 11,85 | 0 | 40 | 13,64 |
| | RCO | 5,67 | 0 | 37 | 10,47 |
| | TRA | 6,11 | 0 | 33 | 9,19 |
| | LCO | 8,22 | 0 | 41 | 12,13 |
| | REC | 7,08 | 0 | 39 | 10,97 |
| Punktacja Rutgeertsza (i0-i4) (liczba pacjentów) | i0 (11) | i1 (0) | i2 (4) | i3 (1) | i4 (4) |
| GRUPA KONTROLNA | | | | | |
| Skala endoskopowa (zakres) | Średnia | Minimum | Maximum | SD | |
| SES-CD (0-60) | 1,31 | 0 | 6 | 1,74 | |
| CDEIS (segmenty) | ILE | 0,14 | 0 | 2 | 0,47 |
| | RCO | 0,26 | 0 | 2 | 0,53 |
| | TRA | 0,21 | 0 | 4 | 0,65 |
| | LCO | 0,56 | 0 | 5 | 1,14 |
| | REC | 0,27 | 0 | 2 | 0,56 |
| CDEIS (0-44) | 0,88 | 0 | 8 | 1,76 | |
| SES-CD (segmenty) | ILE | 0,61 | 0 | 8 | 2,04 |
| | RCO | 0,40 | 0 | 6 | 1,15 |
| | TRA | 0,65 | 0 | 10 | 2,06 |
| | LCO | 1,19 | 0 | 12 | 2,71 |
| | REC | 0,77 | 0 | 10 | 2,04 |

6.3. WYNIKI BADAŃ HISTOLOGICZNYCH

Histologiczne nasilenie choroby u pacjentów z WZJG i grupy kontrolnej było oceniane na podstawie biopsji błony śluzowej pobranych z czterech różnych segmentów jelita (RCO, TRA, LCO, REC) w trakcie wykonanych kolonoskopii (Tabela 53).

W grupie pacjentów z WZJG (49), według histologicznej skali Geboesa, 8 pacjentów miało remisję w prawej części okrężnicy, łącznie 25 pacjentów miało łagodne nasilenie choroby, 9 miało histopatologicznie umiarkowane nasilenie chorobowe i 6 pacjentów miało ciężkie zapalenie w kątnicy i części wstępującej jelita grubego (RCO). W poprzecznicy remisję obserwowano u 5 pacjentów, 31 miało łagodną chorobę, 7 pacjentów umiarkowaną aktywność histopatologiczną i 5 bardzo nasilone zmiany. Biorąc pod uwagę LCO, dwóch pacjentów miało remisję w lewej części okrężnicy, łagodne zmiany zapalne rozpoznano u 20

Tabela 53. Aktywności WZJG według histologicznej skali (skali Geboesa) u pacjentów z WZJG i grupy kontrolnej.

| WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO | | | | | |
|---------------------------------------|------------------------------|--|-----|-----|-----|
| STOPIEŃ | AKTYWNOŚĆ | Liczba pacjentów z odpowiednim stopniem nasilenia w danym segmencie jelita | | | |
| | | RCO | TRA | LCO | REC |
| Stopień 0 | Remisja (nieaktywna choroba) | 8 | 5 | 2 | 4 |
| Stopień 1 | Łagodna choroba | 7 | 7 | 2 | 4 |
| Stopień 2A | | 18 | 24 | 18 | 12 |
| Stopień 2B | Umiarkowana choroba | 1 | 2 | 2 | 1 |
| Stopień 3 | | 8 | 5 | 6 | 7 |
| Stopień 4 | Ciężka choroba | 3 | 1 | 5 | 4 |
| Stopień 5 | | 3 | 4 | 14 | 17 |
| N | | 1 | 1 | 0 | 0 |
| GRUPA KONTROLNA | | | | | |
| STOPIEŃ | AKTYWNOŚĆ | Liczba pacjentów z odpowiednim stopniem nasilenia w danym segmencie jelita | | | |
| | | RCO | TRA | LCO | REC |
| Stopień 0 | Remisja (nieaktywna choroba) | 31 | 34 | 35 | 34 |
| Stopień 1 | Łagodna choroba | 4 | 2 | 3 | 6 |
| Stopień 2A | | 11 | 10 | 13 | 11 |
| Stopień 2B | Umiarkowana choroba | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stopień 3 | | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Stopień 4 | Ciężka choroba | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Stopień 5 | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| N | | 5 | 4 | 0 | 0 |

N – biopsje nie zostały pobrane z tego segmentu jelita.

Tabela 54. Aktywność choroby Leśniowskiego-Crohna według skali histologicznej (ang. Scoring system for Histological Disease Activity in CD) u pacjentów z ChLC i grupie kontrolnej.

| CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA | | | | | | |
|------------------------------|---------------------|---|-----|-----|-----|-----|
| PUNKTACJA | AKTYWNOŚĆ | Liczba pacjentów z odpowiednią punktacją w danym segmencie jelita | | | | |
| | | ILE | RCO | TRA | LCO | REC |
| 0 | Remisja | 9 | 5 | 8 | 7 | 14 |
| 1 | | 1 | 1 | 5 | 1 | 0 |
| 2 | | 1 | 10 | 11 | 16 | 8 |
| 3 | | 4 | 3 | 10 | 7 | 10 |
| 4 | | 5 | 8 | 7 | 14 | 13 |
| 5 | Łagodna choroba | 1 | 8 | 11 | 9 | 6 |
| 6 | | 1 | 5 | 6 | 2 | 7 |
| 7 | | 3 | 3 | 4 | 2 | 1 |
| 8 | Umiarkowana choroba | 5 | 5 | 2 | 4 | 2 |
| 9 | | 4 | 2 | 0 | 3 | 1 |
| 10 | | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| 11 | Ciężka choroba | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| 12 | | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| 13 | | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 14 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 15 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 16 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| N | | 33 | 19 | 4 | 1 | 0 |
| GRUPA KONTROLNA | | | | | | |
| PUNKTACJA | AKTYWNOŚĆ | Liczba pacjentów z odpowiednią punktacją w danym segmencie jelita | | | | |
| | | ILE | RCO | TRA | LCO | REC |
| 0 | Remisja | 15 | 32 | 34 | 34 | 35 |
| 1 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 2 | | 2 | 5 | 7 | 9 | 6 |
| 3 | | 3 | 7 | 5 | 7 | 5 |
| 4 | | 1 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| 5 | Łagodna choroba | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 7 | | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 8 | Umiarkowana choroba | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 9 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 10 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | Ciężka choroba | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 12 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 13 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 14 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| N | | 30 | 5 | 4 | 0 | 0 |

N – biopsja nie została pobrana z powodu braku możliwości intubacji jelita cienkiego, obecności zwężenia którego nie udało się przejść lub innych powodów technicznych podczas kolonoskopii.

pacjentów, umiarkowane u 8 pacjentów i 19 miało ciężki przebieg w ocenie histologicznej choroby w tym odcinku. Odbytlica (REC) jest segmentem, w którym zaobserwowano zmiany u największej liczby pacjentów – 21 pacjentów otrzymało stopień 4 i 5 nasilenia, które stanowią o najwyższej aktywności chorobowej, 8 pacjentów wykazywało umiarkowany stopień nasilenia, 16 miało histopatologiczne rozpoznanie łagodnego nasilenia, a 4 miało remisję w odbytnicy.

U pacjentów z ChLC jak i również w grupie kontrolnej aktywność histopatologiczna choroby została oceniona w systemie punktacji dla histologicznej aktywności w ChLC (ang. Scoring System for Histological Disease Activity in CD, zakres punktacji 0-16). Aktywność histopatologiczna została podzielona na cztery kategorie: remisja, łagodna choroba, umiarkowana choroba i ciężka postać ChLC (Tabela 54). Według tej skali tylko 3 pacjentów miało histologicznie ciężką postać choroby w końcowym odcinku jelita krętego (ILE), 10 pacjentów miało umiarkowane nasilenie choroby, 5 pacjentów miało łagodną aktywność i 20 pacjentów nie wykazało żadnych zmian w tym odcinku jelita krętego.

U dość licznej ilości pacjentów z ChLC (33 osób) ten segment jelita nie został obejrzyany z powodu braku możliwości intubacji jelita cienkiego, obecności zwężeń których nie udało się przejść lub innych przeszkód technicznych podczas kolonoskopii. Remisja występowała u 27 pacjentów w prawej części okrężnicy (RCO), łagodna choroba była obecna u 21 pacjentów, histologicznie umiarkowane zmiany rozpoznano u 7 pacjentów i ciężkie zmiany wystąpiły w tym segmencie u 2 pacjentów. Biorąc pod uwagę poprzecznice (TRA), 2 osoby miały ciężkie nasilenie w tej części jelita, 3 pacjentów umiarkowane nasilenie, 21 łagodne zmiany i 41 nie miało żadnych histologicznych odchyień w poprzecznicach. Ciężka postać lewostronnego zapalenia okrężnicy w przebiegu ChLC została rozpoznana u 3 pacjentów, umiarkowana u 9 pacjentów, łagodna u 13 pacjentów a u 45 ocenianych pacjentów nie stwierdzono zmian histologicznych. Choroba Leśniowskiego-Crohna odbytnicy była rozpoznana w jej łagodnej postaci u 14 pacjentów, umiarkowane nasilenie u 5 pacjentów, u 7 pacjentów sklasyfikowano ciężką postać choroby i brak zmian w ocenie histologicznej biopsji z odbytnicy był obecny u 45 pacjentów z ChLC.

6.4. WYNIKI ANALIZY STATYSTYCZNEJ

Korelacje statystyczne zostały przeprowadzone między skalami endoskopowymi i skalami klinicznymi, pomiędzy skalami endoskopowymi i histopatologicznymi jak również między skalami klinicznymi i skalami histopatologicznymi we WZJG i ChLC.

W grupie pacjentów z WZJG znamienna korelacja została wykazana – zdefiniowana jako silna korelacja według użytych kryteriów, pomiędzy wszystkimi skalami endoskopowymi (pacjenci byli oceniani w dziewięciu różnych skalach – UCEIS, Skali Barona, Skali Schroedera, Skali Feagana, Skali Powella-Tucka, Skali Rachmilewicza, Skali Sutherlanda, Skali Lofberga jak i w skali Lemmana), a trzema z jedenastu skal klinicznych – UCDAI, Skali Schroedera (ang. Mayo Score), jak również skali IBOISS. Skala kliniczna Feagana także wykazała silną korelację z siedmioma z dziewięciu badanych skal endoskopowych, kolejne dwie skale endoskopowe – Barona i Powella-Tucka korelowały z nią w umiarkowanym stopniu (Tabela 55).

Jeżeli spojrzymy na korelacje między skalami endoskopowymi i skalami klinicznymi używanymi we WZJG, wyniki wykazują że Endoskopowa Skala Rachmilewicza ma silną korelację (współczynnik korelacji należy do zakresu 0,70-0,89) z pięcioma klinicznymi skalami (UCDAI, Truelovea i Wittsa, skali Schroedera, IBOISS i skali Feagana). Koreluje z największą ilością skal klinicznych. Pięć skal endoskopowych: UCEIS, Skala Schroedera, Skala Feagana, Skala Sutherlanda, Skala Leemana również miały silne korelacje z czterema skalami klinicznymi każda. Skala endoskopowa Barona i skala endoskopowa Powella-Tucka miały silną korelację z tylko trzema skalami klinicznymi (UCDAI, Schoreder, IBOISS).

Korelacje pomiędzy wszystkimi skalami klinicznymi (11) i histopatologiczną skalą Geboesa wykazały współczynnik z niską współzależnością między skalami (Tabela 55, dół). W tym najwyższy współczynnik korelacji został wykazany dla – UCDAI i skali Schroedera (ten sam dla obydwóch tych skal, gdzie $r = 0,4779$), ponieważ te dwie skale są prawie takie same.

Korelacje w grupie kontrolnej wykazały bardzo małą zależność między skalami endoskopowymi i skalami klinicznymi jak również między skalami endoskopowymi i skalami histopatologicznymi (Tabela 56).

Dodatkowo korelacje pomiędzy skalami endoskopowymi używanymi we WZJG i histopatologiczna ocena biopsji pobranych z czterech różnych segmentów okrężnicy (RCO, TRA, LCO, REC) zostały wykonane i wyniki wykazały, że UCEIS i skala endoskopowa Baron umiarkowanie koreluje ze skalą Geboesa w trzech z czterech badanych segmentów jelita (UCEIS - TRA $r = 0,5193$ / LCO $r = 0,5157$ / REC $r = 0,6287$, Barona – TRA $r = 0,5313$ / LCO $r =$

| SKALE KLINICZNE | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------|-------------------------|--------------------|------------|----------|-----------|--------|----------------|---------------------|
| WZJG | UCDAI (Sutherlanda) | Truelove'a i Wittsa | Powella-Tucka | Schroedera - Mayo score | Rachmilewicz - CAI | Lichtigera | SEO - AI | Walmsleya | IBOISS | Feagana - UCCS | MCOSOU - (Montreal) |
| UCEIS | 0,7613 | 0,6324 | 0,6368 | 0,7613 | 0,6757 | 0,5305 | 0,5882 | 0,5903 | 0,7468 | 0,7218 | 0,5330 |
| Barona | 0,7129 | 0,6830 | 0,6242 | 0,7129 | 0,5823 | 0,5775 | 0,5917 | 0,5834 | 0,7075 | 0,6603 | 0,5219 |
| Schroedera | 0,7398 | 0,6603 | 0,6602 | 0,7398 | 0,6798 | 0,6014 | 0,6157 | 0,6235 | 0,7490 | 0,7260 | 0,5856 |
| Feagana | 0,7158 | 0,5865 | 0,6097 | 0,7158 | 0,5911 | 0,5977 | 0,5938 | 0,6073 | 0,7270 | 0,7031 | 0,5066 |
| Powella-Tucka | 0,7193 | 0,6602 | 0,6131 | 0,7193 | 0,6115 | 0,5183 | 0,5839 | 0,5667 | 0,7164 | 0,6746 | 0,5666 |
| Rachmilewicz | 0,7876 | 0,7099 | 0,6090 | 0,7876 | 0,6049 | 0,6253 | 0,6769 | 0,6595 | 0,7836 | 0,7664 | 0,5655 |
| Sutherlanda | 0,7527 | 0,6483 | 0,6078 | 0,7527 | 0,5891 | 0,5967 | 0,6130 | 0,6064 | 0,7554 | 0,7265 | 0,5152 |
| Lofberga | 0,7868 | 0,6498 | 0,6409 | 0,7868 | 0,6492 | 0,6074 | 0,6541 | 0,6388 | 0,7898 | 0,7664 | 0,5915 |
| Lemmana | 0,7506 | 0,6179 | 0,6138 | 0,7506 | 0,5588 | 0,5624 | 0,6306 | 0,5707 | 0,7510 | 0,7347 | 0,5336 |
| SKALE KLINICZNE | | | | | | | | | | | |
| WZJG | UCDAI (Sutherlanda) | Truelove'a i Wittsa | Powella-Tucka | Schroedera - Mayo score | Rachmilewicz - CAI | Lichtigera | SEO - AI | Walmsleya | IBOISS | Feagana - UCCS | MCOSOU - (Montreal) |
| SKALA HIST-PATH Skala Geboesa | 0,4770 | 0,4651 | 0,4525 | 0,4770 | 0,3592 | 0,3068 | 0,4503 | 0,3201 | 0,4696 | 0,4678 | 0,4448 |

Tabela 55. Korelacje wyników oceny w skalach klinicznych - Skali Sutherlanda (ang. Sutherland Index – UCDAI), Skali Truelove i Wittsa (ang. Truelove and Witts Severity Index), Skali Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Index), Skali Schroedera (ang. Schroeder Index), Skali Rachmilewicz (ang. Rachmilewitz Index), Skali Lichtigera (ang. Lichtiger Index), Skali Seo (ang. Seo Index), Skali Walmsleya (ang. Walmsley Index), Skali Poprawy Opartej na Individualnej Punktaży Objawów (ang. Improvement Based on individual Symptom Score), Skali Feagana (ang. Feagan Index) i w Montrealskiej Klasyfikacji Nasilenia WZJG (ang. Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis), z następującymi skalami endoskopowymi – Endoskopową skalą nasilenia WZJG (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity), Skalą Barona (ang. Baron Score), Skalą Schoedera (ang. Schroeder Score), Skalą Feagana (ang. Feagan Score), Skalą Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Score), Endoskopową Skalą Rachmilewicz (ang. Rachmilewitz Endoscopic Index), Endoskopową Skalą Sutherlanda (ang. Sutherland Endoscopic Index), Punkcją Lofberga (ang. Lofberg Score) i Endoskopową Skalą Lemmana (ang. Lemman Endoscopic Index), dla chorych z WZJG. Poniżej korelacja wyników wyżej wymienionych skal klinicznych ze skalą histopatologiczną – Skalą Geboesa (ang. Geboes Index), dla chorych z WZJG.

| KONTROLA | SKALE KLINICZNE | | | | | | | | | | | |
|-------------------|---------------------|---------------------|---------------|-------------------------|----------------------|------------|----------|-----------|---------|----------------|---------------------|---------|
| | UCDAI (Sutherlanda) | Truelove'a i Wittsa | Powella-Tucka | Schroedera - Mayo score | Rachmilewitsza - CAI | Lichtigera | SEO - AI | Walmsleya | IBOISS | Feagana - UCCS | MCOSOU - (Montreal) | |
| SKALA ENDOSKOPOWE | UCEIS | 0,1746 | -0,0548 | 0,3667 | 0,1746 | 0,2719 | 0,2023 | -0,0793 | -0,0264 | 0,2761 | 0,2448 | 0,0783 |
| | Barona | 0,1392 | -0,0091 | 0,3667 | 0,1392 | 0,2715 | 0,1699 | -0,0541 | -0,0336 | 0,2476 | 0,2177 | 0,0671 |
| | Schroedera | 0,1709 | -0,0321 | 0,3797 | 0,1709 | 0,2569 | 0,1885 | -0,0579 | -0,0464 | 0,2694 | 0,2403 | 0,0785 |
| | Feagana | 0,1235 | -0,0137 | 0,3597 | 0,1235 | 0,2667 | 0,1650 | -0,0457 | -0,0505 | 0,2407 | 0,2066 | 0,0615 |
| | Powella-Tucka | -0,1132 | 0,0128 | 0,1723 | -0,1132 | 0,1856 | 0,0082 | 0,0120 | -0,0919 | 0,0061 | -0,0268 | -0,1178 |
| | Rachmilewitsza | 0,1235 | -0,0137 | 0,3597 | 0,1235 | 0,2667 | 0,1650 | -0,0457 | -0,0505 | 0,2407 | 0,2066 | 0,0615 |
| | Sutherlanda | 0,1640 | 0,0241 | 0,2734 | 0,1640 | 0,2509 | 0,0608 | -0,0182 | 0,0071 | 0,2085 | 0,2367 | 0,1004 |
| | Lofberga | 0,1235 | -0,0137 | 0,3597 | 0,1235 | 0,2667 | 0,1650 | -0,0457 | -0,0505 | 0,2407 | 0,2066 | 0,0615 |
| | Lemmana | 0,1235 | -0,0137 | 0,3597 | 0,1235 | 0,2667 | 0,1650 | -0,0457 | -0,0505 | 0,2407 | 0,2066 | 0,0615 |
| KONTROLA | SKALE KLINICZNE | | | | | | | | | | | |
| KONTROLA | UCDAI (Sutherlanda) | Truelove'a i Wittsa | Powella-Tucka | Schroedera - Mayo score | Rachmilewitsza - CAI | Lichtigera | SEO - AI | Walmsleya | IBOISS | Feagana - UCCS | MCOSOU - (Montreal) | |
| Skala Geboesa | 0,3710 | -0,1220 | 0,3319 | 0,3710 | 0,1651 | 0,2465 | -0,1473 | 0,0384 | 0,4172 | 0,4003 | 0,0416 | |

Tabela 56. Korelacje wyników oceny w skalach klinicznych - Skali Sutherlanda (ang. Sutherland Index - UCDAI), Skali Truelove'a i Wittsa (ang. Truelove and Witts Severity Index), Skali Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Index), Skali Schroedera (ang. Schroeder Index), Skali Rachmilewitsza (ang. Rachmilewitz Index), Skali Lichtigera (ang. Lichtiger Index), Skali Seo (ang. Seo Index), Skali Walmsleya (ang. Walmsley Index), Skali Poprawy Opartej na Individualnej Punktacji Objawów (ang. Improvement Based on individual Symptom Score), Skali Feagana (ang. Feagan Index) i w Montrealkiej Klasyfikacji Nasilenia WZJG (ang. Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis), z następującymi skalami endoskopowymi - Endoskopową skalą nasilenia WZJG (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity), Skalą Barona (ang. Baron Score), Skalą Schoedera (ang. Schroeder Score), Skalą Feagana (ang. Feagan Score), Skalą Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Score), Endoskopową Skalą Rachmilewitsza (ang. Rachmilewitz Endoscopic Index), Endoskopową Skalą Sutherlanda (ang. Sutherland Endoscopic Index), Punkcją Lofberga (ang. Lofberg Score) i Endoskopową Skalą Lemmana (ang. Lemman Endoscopic Index), dla grupy kontrolnej. Poniżej korelacja wyników wyżej wymienionych skal klinicznych ze skalą histopatologiczną - Skalą Geboesa (ang. Geboes Index), dla grupy kontrolnej.

0,5227 / REC $r = 0,5981$, Tabela 57). WZJG przeważnie lokalizuje się w tych częściach jelita grubego. W prawej części jelita grubego korelacja również była obecna w tych dwóch skalach, chociaż została oceniona jako słaba. Pozostałych sześć skal endoskopowych (Feagena, Powella-Tucka, Rachmilewicz, Sutherlanda, Lofberga, Lemmana) umiarkowanie korelowało ze skalą Geboesa tylko w dwóch segmentach jelitowych a skala endoskopowa Schroedera korelowała tylko w odcinku odbytniczym. Endoskopowa skala Sutherlanda miała najwyższą korelację ($r = 0,5344$) w poprzecznicy (TRA), skala Lofberga miała najwyższą korelację ($r = 0,5349$) w LCO a skala Powella-Tucka wykazała najlepszy współczynnik korelacji ($r = 0,6684$) w odbytnicy (REC).

W grupie pacjentów z ChLC korelację z niską wartością współczynnika wykazano pomiędzy endoskopową skalą CDEIS i kliniczną skalą Harveya i Bradshawa $r = 0.2661$, Tabela 58). Reszta kombinacji wykazała nieistotną korelację pomiędzy skalami endoskopowymi (CDEIS i SES-CD) i wszystkimi pięcioma skalami klinicznymi - CDAI, skalą van Heesa, skalą Harveya i Bradshawa, skalą Oxford i skalą Cape Town. W tym najwyższą korelacją ze wszystkich skal zaobserwowano pomiędzy skalą SES-CD i dwoma skalami – CDAI i skalą van Heesa (odpowiednio $r = 0.2355$ i $r = 0.2517$) jak również pomiędzy endoskopową skalą CDEIS i obiema skalami CDAI i skalą van Heesa (odpowiednio $r = 0.2541$ i $r = 0.2366$).

Nieistotną korelację wykazano pomiędzy wszystkimi pięcioma skalami klinicznymi używanymi do oceny nasilenia ChLC (skalą CDAI, skalą van Heesa, skalą Harveya i Bradshawa, skalą Oxford i skalą Cape Town), a skalą histopatologiczną – systemem punktacji histologicznego nasilenia ChLC (ang. Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease).

Nieistotną korelację również zaobserwowano w grupie kontrolnej, przy porównaniu skal endoskopowych i klinicznych, z tym że niskie korelacje pomiędzy SES-CD jak i CDEIS i skalą kliniczną CDAI (odpowiednio $r = 0,3700$ i $0,4042$). Niski współczynnik korelacji, a mianowicie $0,3250$ zaobserwowano pomiędzy skalą histologiczną w ChLC i skalą kliniczną Harveya i Bradshawa (Tabela 59).

W badanej grupie pacjentów z ChLC znamiennej korelację wykazano – na podstawie użytych kryteriów, zdefiniowaną jako umiarkowana korelacja, pomiędzy skalą endoskopową SES-CD (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) i histopatologiczną oceną wykonaną przy pomocy systemu histologicznej punktacji w ChLC (ang. Scoring System for

Tabela 57. Korelacje wyników oceny w skali histologicznej - Indeks Geboesa (ang. Geboes Index), z następującymi skalami endoskopowymi – Endoskopowa skala nasilenia WZJG (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity), Skala Barona (ang. Baron Score), Skala Schoedera (ang. Schroeder Score), Skala Feagana (ang. Feagan Score), Skala Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Score), Endoskopowy Indeks Rachmilewitz (ang. Rachmilewitz Endoscopic Index), Endoskopowy Indeks Sutherlanda (ang. Sutherland Endoscopic Index), Punktacja Lofberga (ang. Lofberg Score), Endoskopowy Indeks Lemmana (ang. Lemman Endoscopic Index), u pacjentów z WZJG i grupy kontrolnej.

| | Pacjenci z WZJG | | | | Grupa kontrolna | | | |
|-------------------|-----------------|------------|------------|------------|-----------------|------------|------------|------------|
| UCEIS | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC |
| UCEIS RCO | 0,4340 | 0,4332 | 0,2273 | 0,0859 | 0,4083 | 0,2875 | 0,3104 | 0,2326 |
| UCEIS TRA | 0,2318 | 0,5193 | 0,3273 | 0,0489 | 0,2825 | 0,3670 | 0,2171 | 0,1553 |
| UCEIS LCO | 0,1127 | 0,4523 | 0,5157 | 0,3986 | 0,2485 | 0,2678 | 0,5897 | 0,3263 |
| UCEIS REC | 0,1198 | 0,3703 | 0,4008 | 0,6287 | 0,1055 | 0,1288 | 0,4704 | 0,5694 |
| | | | | | | | | |
| Barona | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC |
| Barona RCO | 0,4415 | 0,4377 | 0,1228 | -0,0189 | 0,4083 | 0,2944 | 0,3175 | 0,2391 |
| Barona TRA | 0,2689 | 0,5313 | 0,2637 | 0,0206 | 0,2825 | 0,3670 | 0,2132 | 0,1516 |
| Barona LCO | 0,2221 | 0,4443 | 0,5227 | 0,3813 | 0,2552 | 0,2744 | 0,5898 | 0,3345 |
| Barona REC | 0,0916 | 0,3364 | 0,3479 | 0,5981 | 0,1278 | 0,1508 | 0,4856 | 0,5692 |
| | | | | | | | | |
| Schoedera | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC |
| Schoedera RCO | 0,4532 | 0,3822 | 0,1530 | -0,0706 | 0,4084 | 0,2910 | 0,3140 | 0,2359 |
| Schoedera TRA | 0,2353 | 0,4666 | 0,2729 | -0,0527 | 0,2825 | 0,3672 | 0,2211 | 0,1590 |
| Schoedera LCO | 0,1691 | 0,4201 | 0,4991 | 0,3745 | 0,2521 | 0,2713 | 0,5902 | 0,3306 |
| Schoedera REC | 0,1100 | 0,2786 | 0,3505 | 0,6316 | 0,1196 | 0,1428 | 0,4838 | 0,5702 |
| | | | | | | | | |
| Feagana | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC |
| Feagana RCO | 0,4581 | 0,4614 | 0,0806 | 0,0235 | 0,4083 | 0,2944 | 0,3175 | 0,2391 |
| Feagana TRA | 0,2750 | 0,5306 | 0,2407 | 0,0628 | 0,2825 | 0,3670 | 0,2132 | 0,1516 |
| Feagana LCO | 0,1806 | 0,3901 | 0,4752 | 0,4111 | 0,2552 | 0,2744 | 0,5897 | 0,3222 |
| Feagana REC | 0,1170 | 0,3320 | 0,3744 | 0,6518 | 0,1278 | 0,1508 | 0,4856 | 0,5692 |
| | | | | | | | | |
| Powella-Tucka | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC |
| Powella-Tucka RCO | 0,4052 | 0,4655 | 0,1113 | 0,0948 | 0,2825 | 0,3105 | 0,3297 | 0,2667 |
| Powella-Tucka TRA | 0,3120 | 0,5162 | 0,2512 | -0,0359 | 0,1976 | 0,2074 | -0,0886 | -0,1065 |
| Powella-Tucka LCO | 0,1095 | 0,4346 | 0,4816 | 0,3823 | 0,1976 | 0,2074 | 0,4006 | 0,2189 |
| Powella-Tucka REC | 0,1756 | 0,3957 | 0,4748 | 0,6684 | 0,1976 | 0,2074 | 0,3434 | 0,3118 |
| | | | | | | | | |

Tabela 57 (Kontynuacja). Korelacje wyników oceny w skali histologicznej - Indeks Geboesa (ang. Geboes Index), z następującymi skalami endoskopowymi – Endoskopowa skala nasilenia WZJG (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity), Skala Barona (ang. Baron Score), Skala Schoedera (ang. Schroeder Score), Skala Feagana (ang. Feagan Score), Skala Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Score), Endoskopowy Indeks Rachmilewitz (ang. Rachmilewitz Endoscopic Index), Endoskopowy Indeks Sutherlanda (ang. Sutherland Endoscopic Index), Punktacja Lofberga (ang. Lofberg Score), Endoskopowy Indeks Lemmana (ang. Lemman Endoscopic Index), u pacjentów z WZJG i grupy kontrolnej.

| | Pacjenci z WZJG | | | | Grupa kontrolna | | | |
|------------------|-----------------|------------|------------|------------|-----------------|------------|------------|------------|
| Rachmilewicz | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC |
| Rachmilewicz RCO | 0,4458 | 0,4111 | 0,1028 | -0,0397 | 0,4083 | 0,2944 | 0,3175 | 0,2391 |
| Rachmilewicz TRA | 0,2370 | 0,5078 | 0,2647 | 0,0029 | 0,2825 | 0,3670 | 0,2132 | 0,1516 |
| Rachmilewicz LCO | 0,1450 | 0,3550 | 0,4258 | 0,3223 | 0,2552 | 0,2744 | 0,5897 | 0,3222 |
| Rachmilewicz REC | 0,0637 | 0,3176 | 0,3038 | 0,5906 | 0,1278 | 0,1508 | 0,4856 | 0,5692 |
| | | | | | | | | |
| Sutherlanda | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC |
| Sutherlanda RCO | 0,4594 | 0,4539 | 0,0737 | 0,0149 | 0,4083 | 0,2944 | 0,3175 | 0,2391 |
| Sutherlanda TRA | 0,2704 | 0,5344 | 0,2226 | 0,0418 | 0,2825 | 0,3670 | 0,2132 | 0,1516 |
| Sutherlanda LCO | 0,1527 | 0,4149 | 0,4284 | 0,3672 | 0,3498 | 0,3670 | 0,5003 | 0,3406 |
| Sutherlanda REC | 0,1452 | 0,4022 | 0,3626 | 0,6512 | 0,1846 | 0,2058 | 0,4357 | 0,5313 |
| | | | | | | | | |
| Lofberga | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC |
| Lofberga RCO | 0,4403 | 0,4366 | 0,1199 | -0,0218 | 0,4083 | 0,2944 | 0,3175 | 0,2391 |
| Lofberga TRA | 0,2128 | 0,4937 | 0,2721 | 0,0011 | 0,2825 | 0,3670 | 0,2132 | 0,1516 |
| Lofberga LCO | 0,1457 | 0,4007 | 0,5349 | 0,3627 | 0,2552 | 0,2744 | 0,5897 | 0,3222 |
| Lofberga REC | 0,1565 | 0,3395 | 0,4095 | 0,6289 | 0,1278 | 0,1508 | 0,4856 | 0,5692 |
| | | | | | | | | |
| Lemmana | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC |
| Lemmana RCO | 0,4403 | 0,4366 | 0,1199 | -0,0218 | 0,4083 | 0,2944 | 0,3175 | 0,2391 |
| Lemmana TRA | 0,2579 | 0,5155 | 0,2695 | 0,0262 | 0,2825 | 0,3670 | 0,2132 | 0,1516 |
| Lemmana LCO | 0,2177 | 0,4137 | 0,4942 | 0,3782 | 0,2552 | 0,2744 | 0,5897 | 0,3222 |
| Lemmana REC | 0,1900 | 0,3982 | 0,4475 | 0,6645 | 0,1278 | 0,1508 | 0,4856 | 0,5692 |

Histologic Disease Activity in Crohn's Disease) w czterech z pięciu segmentów jelita, z których pobierano biopsjaty błony śluzowej. Z wszystkich pięciu części jelita najwyższa korelacja została wykazana w końcowej części jelita krętego (ang. terminal ileum), gdzie ChLC przeważnie się lokalizuje. Niższą, bo umiarkowaną korelację, otrzymano w prawej części jelita grubego, lewej części jelita grubego i w odbytnicy.

Tabela 58. Korelacje wyników oceny w skalach klinicznych – Indeksie Aktywności w chorobie Crohn’a (ang. Crohn’s Disease Activity Index), skali van Heesa (ang. van Hees Index), skali Harveya i Bradshawa (ang. Harvey and Bradshaw Index), skala Oxford (ang. Oxford Index), skala Cape Town (ang. Cape Town Index), z dwoma skalami endoskopowymi – Prostej punktacji Endoskopowej choroby Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease) i Endoskopowej skali nasilenia choroby Crohna (ang. Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity), u pacjentów z ChLC. Korelacja wykonana między wymienionymi powyżej pięcioma skalami klinicznymi a najbardziej zmienionym chorobowo endoskopowym segmentem.

Poniżej korelacje wyników oceny w skalach klinicznych – Indeksie Aktywności w chorobie Crohn’a (ang. Crohn’s Disease Activity Index), skali van Heesa (ang. van Hees Index), skali Harveya i Bradshawa (ang. Harvey and Bradshaw Index), skala Oxford (ang. Oxford Index), skala Cape Town (ang. Cape Town Index), ze skalą histologiczną - Systemem punktacji dla histologicznej aktywności w chorobie Leśniowskiego-Crohna (ang. Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn’s Disease), u pacjentów z ChLC. Korelacja wykonana między wymienionymi powyżej pięcioma skalami klinicznymi a najbardziej reprezentatywnym segmentem w skali histologicznej.

| | | SKALE KLINICZNE | | | | |
|---------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------------------|--------------|-----------------|
| ChLC | | CDAI | Skala van Heesa | Skala Harveya i Bradshawa | Skala Oxford | Skala Cape Town |
| SKALE ENDOSKOPOWE | SES-CD globalna | 0,2355 | 0,2517 | 0,2041 | 0,0818 | 0,2010 |
| | CDEIS globalna | 0,2541 | 0,2366 | 0,2661 | 0,1482 | 0,2231 |
| | | SKALE KLINICZNE | | | | |
| ChLC | | CDAI | Skala van Heesa | Skala Harveya i Bradshawa | Skala Oxford | Skala Cape Town |
| SKALA HISTOLOGICZNA | Hist score (max) | 0,1386 | 0,1027 | 0,1602 | -0,0014 | 0,1120 |

W badanej grupie pacjentów z ChLC znamieną korelacją została wykazana – na podstawie użytych kryteriów, zdefiniowana jako umiarkowana korelacja, pomiędzy skalą endoskopową CDEIS (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) i histopatologiczną oceną wykonaną przy pomocy systemu histologicznej punktacji w ChLC (ang. Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease) w dwóch z pięciu segmentów jelita, z których biopsje błony śluzowej zostały pobrane. Umiarkowaną korelację otrzymano w końcowej części jelita krętego i prawym segmencie okrężnicy (Tabela 60).

W tym samym czasie u pacjentów z ChLC wykazano umiarkowaną korelacją pomiędzy endoskopową oceną wykonaną za pomocą skali SES-CD a histologiczną w skali (Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease) jak i pomiędzy CDEIS i skalą histologiczną, biorąc pod uwagę segment jelita z najbardziej nasilonymi zmianami

endoskopowymi, jak również obszar z najbardziej reprezentatywnymi zmianami zapalnymi ocenianymi w skali histologicznej. Korelacje zostały również wykonane dla osób z grupy kontrolnej (Tabela 61).

Następną formą analizy statystycznej było zaprezentowanie oceny wyników każdej skali użytej u pacjentów z ChLC oraz w grupie kontrolnej w formie statystycznych parametrów opisowych: wartości średnich, odchylenia standardowego, mediany i kwartyli (Q25 i Q75). Wyniki oceny nasilenia endoskopowych, klinicznych i histologicznych skal u pacjentów z ChLC zostały porównane z grupą kontrolną przy użyciu testu Mann-Whitneya (Tabela 62).

Taka sama analiza statystyczna została wykonana dla pacjentów z WZJG i grupy kontrolnej. Wyniki zostały zaprezentowane poniżej, również w formie statystycznych parametrów opisowych: wartości średnich, odchylenia standardowego, mediany, kwartyli i przy użyciu testu Mann-Whitneya (Tabela 63).

Tabela 59.

Korelacje wyników oceny w skalach klinicznych – Indeksie Aktywności w chorobie Crohn’a (ang. Crohn’s Disease Activity Index), skali van Heesa (ang. van Hees Index), skali Harveya i Bradshawa (ang. Harvey and Bradshaw Index), skala Oxford (ang. Oxford Index), skala Cape Town (ang. Cape Town Index), z dwoma skalami endoskopowymi – Prostej punktacji Endoskopowej choroby Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease) i Endoskopowej skali nasilenia choroby Crohna (ang. Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity), u grupy kontrolnej. Korelacja wykonana między wymienionymi powyżej pięcioma skalami klinicznymi a najbardziej reprezentatywnym endoskopowym segmentem.

Poniżej korelacje wyników oceny w skalach klinicznych – Indeksie Aktywności w chorobie Crohn’a (ang. Crohn’s Disease Activity Index), skali van Heesa (ang. van Hees Index), skali Harveya i Bradshawa (ang. Harvey and Bradshaw Index), skala Oxford (ang. Oxford Index), skala Cape Town (ang. Cape Town Index), ze skalą histopatologiczną - Systemem punktacji dla histologicznej aktywności w chorobie Leśniowskiego-Crohna (ang. Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn’s Disease), u grupy kontrolnej. Korelacja wykonana między wymienionymi powyżej pięcioma skalami klinicznymi a najbardziej reprezentatywnym segmentem w skali histologicznej.

| | | SKALE KLINICZNE | | | | |
|---------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|--------------|-----------------|
| KONTROLA | | CDAI | Skala van Heesa | Skala Harveya and Bradshawa | Skala Oxford | Skala Cape Town |
| SKALE ENDOSKOPOWE | SES-CD globalna | 0,3700 | -0,0249 | 0,0327 | 0,2139 | 0,2472 |
| | CDEIS globalna | 0,4042 | 0,0014 | 0,0521 | 0,2479 | 0,2449 |
| | | SKALE KLINICZNE | | | | |
| KONTROLA | | CDAI | Skala van Heesa | Skala Harveya and Bradshawa | Skala Oxford | Skala Cape Town |
| SKALA HISTOLOGICZNA | Hist score (max) | 0,0289 | 0,1284 | 0,3250 | 0,2065 | 0,2222 |

Tabela 60. Korelacje wyników oceny w skali histologicznej – Systemie punktacji dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Scoring System for Crohn’s Disease) i dwoma skalami endoskopowymi – Prostej Punktacji Endoskopowej choroby Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease) i Endoskopowej Skali Nasilenia Choroby Crohna (ang. Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity) u pacjentów z ChLC. Korelacje wykonane w pięciu odcinkach jelita: jelito kręte (ILE), prawa strona okrężnicy (RCO), poprzecznica (TRA), lewa strona okrężnicy (LCO) i odbytnica (REC).

Poniżej korelacje wyników oceny w skali histologicznej – Systemie punktacji dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Scoring System for Crohn’s Disease) i dwoma skalami endoskopowymi – Prostej punktacji Endoskopowej choroby Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease) i Endoskopowej Skali Nasilenia Choroby Crohna (ang. Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity) u pacjentów z ChLC. Korelacja wykonana między najbardziej zajęтым segmentem jelita a endoskopowym segmentem z najbardziej nasilonymi chorobowo zmianami.

| ChLC | Hist. ILE | Hist. RCO | Hist. TRA | Hist. LCO | Hist. REC |
|-----------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| SES-CD ILE | 0,5982 | 0,3844 | 0,2001 | 0,0788 | 0,2125 |
| SES-CD RCO | 0,1265 | 0,5079 | 0,3840 | 0,1764 | 0,3812 |
| SES-CD TRA | 0,0505 | 0,3846 | 0,4509 | 0,2383 | 0,2579 |
| SES-CD LCO | 0,0358 | 0,3187 | 0,4723 | 0,5077 | 0,5338 |
| SES-CD REC | 0,1364 | 0,2389 | 0,3828 | 0,3568 | 0,5504 |
| | | | | | |
| ChLC | Hist ILE | Hist RCO | Hist TRA | Hist LCO | Hist REC |
| CDEIS ILE | 0,5577 | 0,4499 | 0,3062 | 0,1724 | 0,2768 |
| CDEIS RCO | 0,2543 | 0,5640 | 0,4014 | 0,1283 | 0,3232 |
| CDEIS TRA | 0,1180 | 0,4009 | 0,4517 | 0,2414 | 0,2696 |
| CDEIS LCO | 0,0582 | 0,2587 | 0,4197 | 0,4323 | 0,5134 |
| CDEIS REC | 0,1109 | 0,1510 | 0,3004 | 0,2856 | 0,4840 |
| | | | | | |
| | Hist najbardziej nasilony | | | | |
| SES-CD globalna | 0,5988 | | | | |
| CDEIS globalna | 0,5537 | | | | |

Tabela 61. Korelacje wyników oceny w skali histologicznej – Systemie punktacji dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Scoring System for Crohn’s Disease) i dwoma skalami endoskopowymi – Prostej Punktacji Endoskopowej choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease) i Endoskopowej Skali Nasilenia Choroby Crohna (ang. Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity) u grupy kontrolnej. Korelacje wykonane w pięciu odcinkach jelita: jelito kręte (ILE), prawa strona okrężnicy (RCO), poprzecznicza (TRA), lewa strona okrężnicy (LCO) i odbytnica (REC).

Poniżej korelacje wyników oceny w skali histologicznej – Systemie punktacji dla choroby Crohna (ang. Scoring System for Crohn’s Disease) i dwoma skalami endoskopowymi – Prostej Punktacji Endoskopowej choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease) i Endoskopowej Skali Nasilenia Choroby Crohna (ang. Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity) u grupy kontrolnej. Korelacja wykonana między najwyżej ocenionym segmentem jelita w skali histologicznej a najbardziej zmienionym endoskopowym segmentem.

| KONTROLA | Hist. ILE | Hist. RCO | Hist. TRA | Hist. LCO | Hist. REC |
|-----------------|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| SES-CD ILE | 0,3737 | -0,2125 | -0,2114 | -0,2328 | -0,2323 |
| SES-CD RCO | 0,1425 | 0,2148 | 0,1647 | 0,1833 | 0,0420 |
| SES-CD TRA | 0,3415 | 0,2023 | 0,3326 | 0,1691 | 0,1239 |
| SES-CD LCO | 0,2822 | 0,0886 | 0,1000 | 0,3654 | 0,0755 |
| SES-CD REC | 0,2822 | 0,0887 | 0,0897 | 0,3105 | 0,3409 |
| | | | | | |
| KONTROLA | Hist ILE | Hist RCO | Hist TRA | Hist LCO | Hist REC |
| CDEIS ILE | 0,3737 | -0,2011 | -0,2002 | -0,2201 | -0,2196 |
| CDEIS RCO | 0,0906 | 0,2148 | 0,1704 | 0,1833 | 0,0420 |
| CDEIS TRA | 0,3450 | 0,2158 | 0,3452 | 0,1900 | 0,1432 |
| CDEIS LCO | 0,2877 | 0,1195 | 0,1341 | 0,3869 | 0,1129 |
| CDEIS REC | 0,2877 | 0,1131 | 0,1176 | 0,3364 | 0,3694 |
| | | | | | |
| | Hist najbardziej nasilony | | | | |
| SES-CD globalna | 0,1350 | | | | |
| CDEIS globalna | 0,1098 | | | | |

Tabela 62. Wyniki oceny w każdej ze skal u pacjentów z ChLC jak i w grupie kontrolnej przedstawiono w postaci parametrów statystyki opisowej: wartości średniej, odchylenia standardowego, mediany, kwartyli (Q25 i Q75) i testu Mann’a-Whitney’a.

| SES-CD całość | | | | | | |
|------------------------------------|---------|--------|--------|---------|--------|--------------------|
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| ChLC (n=71) | 8,55 | 7,51 | 3,00 | 7,00 | 13,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 1,31 | 1,74 | 0,00 | 1,00 | 2,00 | |
| CDEIS całość | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| ChLC (n=71) | 9,70 | 9,11 | 2,50 | 7,20 | 14,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 2,81 | 13,99 | 0,00 | 0,25 | 1,00 | |
| CDAI | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| ChLC (n=71) | 188,21 | 108,65 | 107,00 | 164,00 | 241,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 106,52 | 59,52 | 57,00 | 105,50 | 142,50 | |
| Skala van Heesa | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| ChLC (n=71) | 146,71 | 51,78 | 110,94 | 139,00 | 179,61 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 87,08 | 35,74 | 64,06 | 77,63 | 107,13 | |
| Skala Harveya and Bradshawa | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| ChLC (n=71) | 8,65 | 4,60 | 5,00 | 8,00 | 11,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 4,60 | 3,36 | 2,50 | 4,00 | 5,00 | |
| Skala Oxford | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| ChLC (n=71) | 3,70 | 1,82 | 3,00 | 4,00 | 5,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 1,50 | 1,04 | 1,00 | 1,50 | 2,00 | |
| Skala Cape Town | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| ChLC (n=71) | 8,41 | 4,62 | 5,00 | 8,00 | 11,00 | p<0,0001 |

Tabela 63. Wyniki oceny w każdej ze skal u pacjentów z WZJG jak i w grupie kontrolnej przedstawiono w postaci parametrów statystyki opisowej: wartości średniej, odchylenia standardowego, mediany, kwartyli (Q25 i Q75) i testu Mann'a-Whitney'a.

| UCEIS global | | | | | | |
|------------------------------|---------|------|------|---------|------|--------------------|
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 7,57 | 2,26 | 6,00 | 7,00 | 9,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 3,62 | 1,09 | 3,00 | 3,00 | 4,50 | |
| Barona global | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 2,00 | 0,84 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 0,37 | 0,66 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | |
| Schroedera global | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 2,14 | 0,89 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 0,33 | 0,58 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | |
| Feagana global | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 2,49 | 1,31 | 1,00 | 2,00 | 4,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 0,38 | 0,69 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | |
| Powell-Tucka global | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 1,10 | 0,80 | 0,00 | 1,00 | 2,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 0,12 | 0,32 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| Rachmilewitsza global | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 2,27 | 0,70 | 2,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 0,38 | 0,69 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | |
| Sutherlanda global | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 1,88 | 0,93 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 0,33 | 0,65 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| Lofberga global | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 2,10 | 0,85 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 0,38 | 0,69 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | |
| Lemmana global | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 2,04 | 0,89 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 0,38 | 0,69 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | |
| Geboesa index global | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 2,37 | 0,86 | 2,00 | 3,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 0,60 | 0,72 | 0,00 | 0,50 | 1,00 | |
| Sutherlanda global | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 1,88 | 0,93 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 0,33 | 0,65 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |

Tabela 63 (Kontynuacja). Wyniki oceny w każdej ze skal u pacjentów z WZJG jak i w grupie kontrolnej przedstawiono w postaci parametrów statystyki opisowej: wartości średniej, odchylenia standardowego, mediany, kwartyli (Q25 i Q75) i testu Mann'a-Whitney'a.

| UCDAI | | | | | | |
|--------------------------------|---------|-------|--------|---------|--------|--------------------|
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 7,12 | 3,25 | 4,00 | 8,00 | 10,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 1,29 | 1,36 | 0,00 | 1,00 | 2,50 | |
| Truelove'a i Wittsa | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 2,00 | 0,84 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 1,15 | 0,36 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | |
| Powella-Tucka | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 9,78 | 4,63 | 8,00 | 10,00 | 13,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 3,83 | 2,30 | 2,00 | 4,00 | 5,00 | |
| Schroedera - Mayo score | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 7,12 | 3,25 | 4,00 | 8,00 | 10,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 1,29 | 1,36 | 0,00 | 1,00 | 2,50 | |
| Rachmilewitsza - CAI | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 10,10 | 5,21 | 6,00 | 10,00 | 14,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 3,29 | 2,25 | 2,00 | 3,00 | 4,50 | |
| Lichtigera | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 10,61 | 5,15 | 8,00 | 11,00 | 14,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 5,23 | 1,76 | 4,00 | 5,00 | 6,00 | |
| SEO - AI | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 149,08 | 52,00 | 101,00 | 148,00 | 184,20 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 96,35 | 19,08 | 84,73 | 92,10 | 106,85 | |
| Walmsleya | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 8,47 | 4,62 | 5,00 | 9,00 | 11,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 2,87 | 1,75 | 2,00 | 2,00 | 4,00 | |
| IBOISS | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 9,51 | 4,09 | 7,00 | 11,00 | 13,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 3,13 | 1,84 | 2,00 | 3,00 | 4,00 | |
| Feagana - UCCS | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 6,31 | 2,93 | 4,00 | 6,00 | 9,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 1,85 | 1,47 | 1,00 | 1,00 | 3,00 | |
| MCOSOUC - (Montreal) | | | | | | |
| grupa | średnia | SD | Q25 | mediana | Q75 | Test M-W |
| WZJG (n=49) | 1,76 | 0,90 | 1,00 | 2,00 | 2,00 | p<0,0001 |
| KONTROLA (n=52) | 0,10 | 0,30 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |

6.5. STRESZCZENIE WYNIKÓW

Na podstawie przeprowadzonych badań i analizy statystycznej uzyskano następujące wyniki:

- W badanej grupie pacjentów z WZJG wykazano znamiennej korelację – według użytych kryteriów zdefiniowano ją jako wysoką korelację między wszystkimi skalami endoskopowymi (oceniało pacjentów w dziewięciu skalach), a trzema z jedenastu ocenianych skal klinicznych. Kliniczna skala Feagana również wykazała wysoką korelację z siedmioma z dziewięciu ocenianych skal endoskopowych, pozostałe dwie skale endoskopowe – skala Barona i skala Powella-Tucka korelowały z nią w stopniu umiarkowanym.
- W grupie chorych z ChLC wykazano korelację o niskim współczynniku między skalą endoskopową CDEIS a skalą kliniczną Harveya i Bradshawa ($r = 0,2661$). Reszta zestawień wykazała nieznamiennej korelację między skalami endoskopowymi, a wszystkimi pięcioma skalami klinicznymi. W tym najwyższe z nich stwierdzono między skalą SES-CD a skalami CDAI i skalą van Heesa (odpowiednio $r = 0,2355$, $r = 0,2517$) oraz skalą endoskopową CDEIS a skalami CDAI i skalą van Heesa (odpowiednio $r = 0,2541$, $r = 0,2366$).
- W porównaniu wyników skali histologicznej Geboesa z jedenastoma skalami klinicznymi u chorych z rozpoznaniem WZJG wykazano niską korelację we wszystkich zestawieniach. W tym najwyższe współczynniki korelacji otrzymały skale - UCDAI i skala Schroedera (odpowiednio $r = 0,4779$, $r = 0,4779$), ponieważ te skale są prawie takie same.
- Nieistotną korelację wykazano między wszystkimi pięcioma skalami klinicznymi używanymi do klinicznej oceny nasilenia ChLC a skalą histopatologiczną Systemem Punktacji dla Histologicznej Aktywności w chorobie Crohna (ang. Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease).
- W badanej grupie pacjentów z ChLC wykazano znamiennej korelację – według użytych kryteriów zdefiniowano ją jako umiarkowaną między skalą endoskopową - Prostej Punktacji Endoskopowej choroby Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's

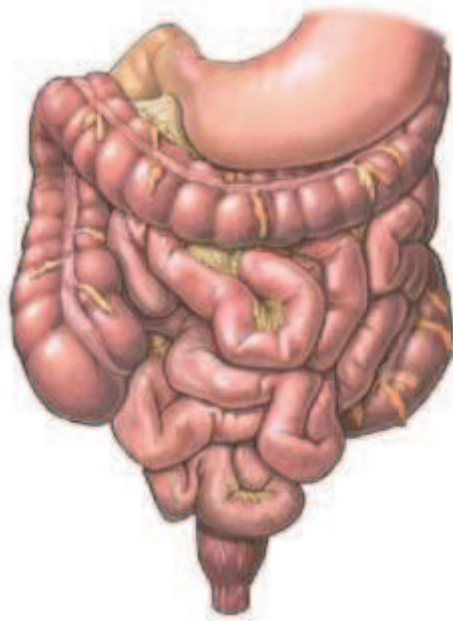
Disease, SES-CD), a oceną histopatologiczną wykonaną przy użyciu Systemu Punktacji dla Histologicznej Aktywności w chorobie Leśniowskiego-Crohna (ang. Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease) w czterech z pięciu odcinków z których pobierano biopsje śluzówki. Ze wszystkich pięciu odcinków najwyższą korelację uzyskano w końcowej części jelita krętego, typowej lokalizacji dla ChLC. Niższe umiarkowane korelacje również uzyskano w prawej części okrężnicy, lewej części okrężnicy i odbytnicy.

- W badanej grupie pacjentów z ChLC wykazano znamienne korelację – według użytych kryteriów zdefiniowano ją jako umiarkowaną korelację między skalą endoskopową - Endoskopowej Skali Nasilenia Choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, CDEIS), a oceną histopatologiczną wykonaną przy użyciu Systemu Punktacji dla Histologicznej Aktywności w chorobie Crohna (ang. Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease) w dwóch z pięciu odcinków z których pobierano materiał biopsyjny. Umiarkowane korelacje uzyskano w końcowym odcinku jelita krętego i w prawej części okrężnicy.
- Jednocześnie u pacjentów z ChLC wykazano umiarkowaną korelację w ocenie endoskopowej przy pomocy skali SES-CD, a skalą histopatologiczną (Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease) jak i również między skalą CDEIS a skalą histopatologiczną, biorąc pod uwagę u każdego pacjenta, odcinek jelita z najbardziej nasilonymi zmianami endoskopowymi, jak i również odcinek z najbardziej reprezentatywnymi zmianami zapalnymi, które zostały ocenione w skali histologicznej.
- U chorych z WZIG wykazano najwyższą znamienne współzależność (umiarkowaną korelację, według zdefiniowanych kryteriów współczynnika korelacji) między dwoma skalami endoskopowymi – Endoskopową Skalą Nasilenia WZIG (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) oraz Skalą Barona (ang. Baron Score), a wynikami badań histologicznych ocenianych w skali Geboesa (ang. Geboes Index) w trzech z czterech odcinków jelita grubego – poprzecznicy, lewej części okrężnicy oraz odbytnicy. WZIG najczęściej jest zlokalizowane w tych odcinkach jelita grubego. W

prawej części jelita ta współzależność również występowała w tych dwóch skalach aczkolwiek była ona zaliczana do niskiej.

- Na podstawie wyników uzyskanych podczas badań można stwierdzić, że obecnie optymalną skalą endoskopową używaną w diagnostyce i w ocenie efektów leczenia ChLC jest skala Prostej Punktacji Endoskopowej choroby Crohna (ang. SES-CD, Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease). SES-CD koreluje ze skalą histopatologiczną (Ranking Spearmana $r = 0,5988$) i w równej mierze jak Endoskopowa Skala Nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) koreluje z dwoma skalami klinicznymi, CDAI i skalą van Heesa. Jest to jednak nieznamienna korelacja ($r = 0,2355$ przy korelacji z CDAI i $r = 0,2517$ przy korelacji ze skalą van Heesa).
- Jednocześnie można stwierdzić, że według wyników wykonanych badań, optymalną skalą endoskopową używaną w diagnostyce i w ocenie efektów leczenia WZJG jest skala UCEIS (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity). Wykazała ona najwyższą ze wszystkich skal, czyli według statystycznych kryteriów umiarkowaną korelację ze skalą histopatologiczną Geboesa w trzech z czterech ocenianych odcinkach jelita (TRA $r = 0,5193$, LCO $r = 0,5157$, REC $r = 0,6287$) oraz wysoką korelację z czterema skalami klinicznymi (UCDAI, skalą Schroedera, skalą IBOISS i skalą Feagana).

ROZDZIAŁ 7: DYSKUSJA



7. DYSKUSJA

Endoskopia odgrywa integralną rolę w diagnostyce, prowadzeniu i w nadzorze chorób zapalnych jelit. Nie ma obecnie jednego badania, które ustanawiałoby rozpoznanie NChZJ, endoskopia jest niezbędna do postawienia diagnozy, diagnostyki różnicowej i rozróżnicowania choroby Leśniowskiego-Crohna od wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pozwala także określić rodzaj zmian, ich zasięg i aktywność. Endoskopia umożliwia również bezpośrednią wizualizację śluzówki i pobieranie biopsji, do oceny histologicznej. W ustalonym rozpoznaniu NChZJ, endoskopia pomaga wpłynąć na decyzje kliniczne i chirurgiczne, pomaga w ukierunkowaniu terapii i umożliwia lekarzowi prowadzenie pacjenta z powikłaniami nieswoistej choroby zapalnej jelit. Ponadto, endoskopia odgrywa kluczową rolę w procesie nadzoru pacjentów z NChZJ, którzy mają zwiększone ryzyko występowania dysplazji i rozwoju raka jelita grubego.

We WZJG, w celu oceny klinicznej aktywności choroby i określeniu zasięgu choroby zostały opracowane różne skale endoskopowe (9 uwzględniono w tej pracy badawczej), takie jak: skala Barona, skala Powella-Tucka, skala Schroedera, endoskopowa skala Sutherlanda, endoskopowa skala Rachmilewicz, skala Löfberga, endoskopowa skala Lemanna, skala Feagena, a ostatnio (2011r.) endoskopowa skala nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – UCEIS (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity).^{27,29,31,32,46,50,52,53,93} Wszystkie bazują na obrazie rozproszenia światła – granulacji śluzówki, obrazie zatarcia siatki naczyniowej, podatności błony śluzowej na krwawienie (kruchość z samoistnym krwawieniem lub bez) i uszkodzeniu błony śluzowej (obecności śluz, fibryny, wysięku, nadżerek i owrzodzeń). Jednakże na przestrzeni lat żaden standardowy model nie został ustanowiony. Ocena siatki naczyniowej, nasilenia krwawienia, obecność nadżerek i owrzodzeń na powierzchni błony śluzowej może być z łatwością dostrzeżona przez wszystkich endoskopistów, kruchość śluzówki jak również inne oceniane parametry (zaczerwienienie śluzówki, obrzęk śluzówki, wysięk ropno-śluzowy, kruchość samoistna i kontaktowa, zasięg nadżerek lub owrzodzeń) są bardzo trudne do oceny i może wystąpić duża rozbieżność między poszczególnymi obserwatorami. Wzięli to pod uwagę Simon Travis wraz ze współpracownikami i opracowali nowy uwierzytelniony instrument do oceny endoskopowej - skalę UCEIS. Oceniali oni dziesięć różnych zmiennych (deskryptorów), przypisując im bardzo jasne definicje nasilenia, badając zmienność wśród i między obserwatorami dla każdego wykładnika. W ostatecznym modelu skali endoskopowej

postanowili oni uwzględnić trzy najlepsze zmienne: rysunek siatki naczyniowej (prawidłowy / plamisty / całkowicie zatarty), krwawienie (brak / śluzówkowe / łagodnie w świetle / umiarkowane lub ciężkie w świetle) i nadżerki wraz z owrzodzeniami (brak / nadżerki / powierzchowne owrzodzenia / głębokie owrzodzenia). Te deskryptory zostały przedstawione jako wyjaśniające 90% różnic w ogólnej ocenie endoskopowej nasilenia w wykonanym przez nich badaniu.

Jako część badań do tej pracy doktorskiej, wykonano korelację pomiędzy skalą UCEIS, a skalami klinicznymi i histopatologicznymi stosowanymi w praktyce i próbach klinicznych do klinicznej i histologicznej oceny aktywności choroby. Wykazano, że skala endoskopowego nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego umiarkowanie koreluje z histopatologiczną skalą Geboesa w trzech z czterech badanych segmentach jelitowych (lewej stronie okrężnicy, poprzecznicy i odbytnicy). Te segmenty jelitowe są najczęściej zajęte przez WZJG. Skala Barona była skalą, która również umiarkowanie korelowała z histologią w tych trzech częściach okrężnicy, ale skala silnie korelowała tylko z trzema skalami klinicznymi podczas gdy UCEIS miał silne korelacje z czterema skalami klinicznymi. Najwyższa korelacja ($r = 0,7898$) była pomiędzy endoskopową skalą Löfberga i skalą IBOISS, prawdopodobnie dlatego, że skala Löfberga jest bardzo prostą trzystopniową punktacją, która nawet nie uwzględnia prawidłowego wyglądu śluzówki, a także dlatego, że skala IBOISS ma sigmoidoskopową ocenę jako część skali klinicznej. Skala endoskopowa Rachmilewicza ma drugą najwyższą korelację ($r = 0,7876$) i koreluje z największą liczbą skal klinicznych (5), ale z histologiczną skalą Geboesa korelowała na umiarkowanym poziomie tylko w dwóch segmentach jelitowych. Podsumowując, endoskopowa skala Rachmilewicza wydaje się być skalą, która najlepiej koreluje z oceną kliniczną WZJG, skala USEIS natomiast lepiej koreluje ze skalą histopatologiczną Geboesa. Ale to skala UCEIS koreluje najmocniej, gdy weźmiemy pod uwagę, zarówno ocenę w skalach klinicznych jak i histologicznych.

Endoskopowy system punktacji – (ang. Crohn's disease endoscopic index of severity, CDEIS), który został opracowany w 1989 roku w celu oceny aktywności choroby, zarówno w jelicie krętym, jak i okrężnicy i uwiarygodniony jako narzędzie do monitorowania ChLC jest czasochłonny i nie nadaje się do rutynowej oceny endoskopowej pacjentów z ChLC. CDEIS wymaga wizualnej skali analogowej (VAS), przekształceń i jest zbyt skomplikowaną skalą, obejmującą analizę wielu aspektów zmian endoskopowych. Jest ona oparta na obecności czterech typów zmian: powierzchownych owrzodzeń, głębokich owrzodzeń, zwężeń z

owrzodzeniami lub zwężeń bez owrzodzeń, z których wszystkie powinny być rejestrowane w pięciu różnych segmentach jelita: jelicie krętym, kątnicy lub okrężnicy wstępującej, poprzecznicy, zstępunicy i esicy oraz odbytnicy.⁷⁴ Po ocenie endoskopowej konieczne jest oszacowanie, zapis wartości i późniejsze obliczenie aby uzyskać punktację i określić ciężkość nasilenia, o zakresie od 0 do 44. Proces ten jest czasochłonny i nie jest praktyczny w warunkach klinicznych. Różnicowanie owrzodzeń głębokich i powierzchniowych jest trudne w trakcie endoskopii, natomiast wielkość może być bardziej istotna w tej skali. Ta sama grupa robocza, która opracowała tę skalę – (ang. GETAID group (Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives), wykazała w publikacji (1992 r.), że wykorzystanie endoskopii i CDEIS w podejmowaniu decyzji terapeutycznych w zakresie leczenia kortykosteroidami nie było pomocne.⁸⁶

W 2002 roku, Depermo i współpracownicy opracowali i opublikowali uproszczoną endoskopową punktację na podstawie rozmiarów owrzodzeń, powierzchni zajętej owrzodzeniami, czy przez proces zapalny oraz przewężenia światła w jelicie krętym, prawej części okrężnicy, poprzecznicy, lewej części okrężnicy i odbytnicy, z wynikiem punktacji od 0 do 3. Obliczenia SES-CD są łatwiejsze i mogą być wykonane szybciej niż w CDEIS, a także powtarzalność parametrów została potwierdzona i z tego powodu, że skala wywodzi się od skali CDEIS jest zatem wysoko skorelowana z CDEIS. Skala prostej endoskopowej oceny dla ChLC jest niezawodną, powtarzalną i dużo łatwiejszą w użyciu. Obejmuje ona tylko istotne zmiany endoskopowe i unika skomplikowanych pomiarów i konwersji przy użyciu wartości liczbowych zamiast wizualnej skali analogowej, a zatem pozwala na sprawne obliczenie wyniku przez samego endoskopistę po badaniu.^{75,88}

Podczas prowadzenia tych badań, u pacjentów z ChLC wykazano, że obie skale endoskopowe SES-CD i CDEIS, najczęściej używane do oceny zmian śluzówkowych umiarkowanie korelują ze skalą histopatologiczną (ang. Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease). Skala endoskopowa SES-CD miała lepszy wynik w korelacji, ponieważ korelacja była umiarkowana w czterech z pięciu segmentów jelita, z których biopsje zostały pobrane (końcowej części jelita krętego, prawej części okrężnicy, lewej części okrężnicy i odbytnicy). Najwyższa z nich była w końcowej części jelita cienkiego, typowej lokalizacji choroby Leśniowskiego-Crohna. Dla skali CDEIS umiarkowana korelacja wystąpiła tylko w dwóch z pięciu badanych odcinków jelita (końcowej części jelita krętego i prawej części okrężnicy). Biorąc pod uwagę inne badania, które wykazują ścisłą korelację między

CDEIS (złoty standard) i SES-CD a także fakt, że w rutynowej pracy klinicznej SES-CD, jest skalą prostszą w użyciu, skala SES-CD może zastąpić CDEIS.⁸⁷ W związku z tym, że skala SES-CD koreluje lepiej niż CDEIS z wynikami histopatologicznymi, to z pewnością powinna być skalą częściej stosowaną w praktyce klinicznej, mimo że korelacja obu skal endoskopowych i pięciu ocenianych w tym badaniu skalach klinicznych jest znikoma (jeśli wystąpiła to niewielka). Słaba korelacja skal endoskopowych i skal klinicznych była również odnotowana w wielu wcześniej opublikowanych badaniach.

Mimo powyższych wniosków istnieją oczywiste ograniczenia skal endoskopowych oceniających zmiany jelitowe w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Po pierwsze zmiany śluzówkowe nie zawsze odzwierciedlają przezściennie powikłania chorobowe, takie jak przetoki czy ropnie (np. w okolicy okołodbytniczej, śródbrzuszej). Te zmiany nie są oceniane endoskopowo i nie są punktowane w żadnej z powyższych skal. Inną słabością skal endoskopowych jest to, że endoskopowa odpowiedź, remisja endoskopowa czy całkowite wygojenie śluzówki nie zostały jeszcze uwierzytelnione. Jak stwierdza w swojej publikacji Maneesh Dave: "Obecnie nie istnieje żadna potwierdzona definicja gojenia śluzówki zapalnej choroby jelit."⁸⁹

W ostatnich latach gojenie śluzówkowe zyskuje coraz większą akceptację jako miara skuteczności postępowania terapeutycznego choroby a także staje się pożądanym punktem końcowym w badaniach klinicznych. Dlaczego gojenie śluzówkowe jest ważne jako cel leczenia NChZJ? Główną hipotezą popierającą gojenie śluzówkowe jest to, że osiągnięcie gojenia śluzówkowego poprawia jakość życia, może zapobiec nawrotom NChZJ, zminimalizować hospitalizacje i zmienić naturalny przebieg choroby oraz zmniejszyć ryzyko interwencji chirurgicznych w ciągu życia pacjenta. Ocena gojenia śluzówkowego jest bardziej obiektywnym punktem końcowym niż remisja kliniczna w ocenie aktywności zapalnej choroby i powinna być używana zarówno w próbach terapeutycznych jak i pracy klinicznej w trakcie leczenia pacjentów z NChZJ. Ostatnie publikacje wskazują na korelację między osiągnięciem wygojenia śluzówki, a dobrymi rezultatami leczenia końcowego. W badaniach klinicznych WZJG, gojenie śluzówki osiągnięto przy użyciu kortykosteroidów, 5-ASA, azathiopryny i infliximabu, ale może być utrzymane tylko przy stosowaniu 5-ASA, leków immunomodulujące i biologicznych. W ChLC gojenie śluzówki zostało osiągnięte przez kortykosteroidy, żywienie dojelitowe (u dzieci), leki immunosupresyjne, infliximab i

adalimumab, a zostało utrzymane przez leki immunosupresyjne i preparaty biologiczne.^{90,91,92}

W przeciwieństwie do kilku skal dostępnych do oceny endoskopowej aktywności ChLC, istnieją liczne skale endoskopowe, które były wykorzystane do oceny aktywności WZJG w badaniach klinicznych.^{27,30,31,32,46,50,52,53,93} Należy mieć na uwadze ten fakt przy porównywaniu wskaźników gojenia śluzówkowego pomiędzy badaniami, ponieważ niewielkie zmiany w definicji gojenia śluzówki lub wykorzystanie skal z drobnymi zmianami w ich zmiennych może spowodować znaczne różnice w przedstawionych wartościach gojenia.

Gojenie śluzówkowe według oceny endoskopowej jest użytecznym narzędziem oceny i kontrolowania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z NChZJ. Jednak wykonywanie endoskopii regularnie i często ma swoje wady. Dyskomfort pacjentów i powikłania są kwestiami do rozważenia. Endoskopia diagnostyczna, chociaż powszechnie uważana za procedurę niskiego ryzyka, wciąż niesie ryzyko perforacji, krwawienia oraz ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych ze względu na znieczulenie, szczególnie u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Dodatkowo endoskopia jest procedurą drogą, i często może okazać się procedurą nieoptymalną. Wreszcie kolonoskopia bez biopsji może nie w pełni ocenić odpowiedź na leczenie, nie zdiagnozować wczesnych zmian nowotworowych lub przewidzieć długoterminowych efektów, takich jak hospitalizacje lub zabiegi operacyjne.

Nowsze badania kliniczne włączają gojenie śluzówkowe jako punkt końcowy dla oceny skuteczności leczenia. Jednak nie ma jeszcze prospektywnych badań potwierdzających, że intensyfikacja terapii celem osiągnięcia gojenia śluzówkowego zmienia wyniki dla pacjentów w perspektywie długoterminowej. Podczas Konferencji ECCO (ang. European Crohn's and Colitis Organization) dotyczącej gojenia śluzówkowego w NChZJ stwierdzono, że gojenie śluzówki jest ważne, ale również podkreślono potrzebę przeprowadzenia dużych, prospektywnych badań oceniających wpływ gojenia śluzówki na naturalny przebieg choroby. Wykorzystywanie różnych skal przez endoskopistów do oceny endoskopowej nie jest pomocne w doświadczeniach naukowych.⁹³

Gojenie śluzówkowe jest celem, do którego osiągnięcia powinno się dążyć w leczeniu pacjentów z NChZJ. Jednakże, dopóki w endoskopii nie ma ustandaryzowanej i konsekwentnie używanej definicji gojenia śluzówki oraz prospektywnie uwierzytelnionej skali pomiarowej z dobrą zgodnością pomiędzy obserwatorami, ocena gojenia śluzówkowego będzie niewystarczająca do podjęcia decyzji o leczeniu. Wykonane w tej pracy korelacje

wykazują, najlepszą miarą oceny zmian błony śluzowej we WZJG jest nowo opracowana endoskopowa skala nasilenia we WZJG, a w ChLC prosta punktacja endoskopowa dla ChLC. Dlatego też te te skale powinny być stosowane podczas każdej kolonoskopii wykonywanej przez endoskopistę oceniającego stan śluzówki u pacjenta z NChZJ. Jest to istotne w czasie kontroli, kontynuacji i modyfikacji leczenia, tak aby zmienić naturalny przebieg choroby pacjenta. To postępowanie powinno ujednolicić prezentację oceny i pomoże w prowadzeniu pacjenta podczas procesu leczenia.

W badaniu z udziałem pacjentów z wieloletnim WZJG, którzy poddani byli nadzorowi kolonoskopowemu, uniwersalna analiza przeprowadzona przez Ruttera i współpracowników wykazała, że stopień kolonoskopowego i histologicznego zapalenia korelował z ryzykiem występowania nowotworów jelita grubego. Jednak w analizie wieloczynnikowej tylko zapalenie rozpoznane histologicznie było ważnym determinantem ryzyka.⁹⁴ W kolejnym interesującym badaniu, w którym oceniana była ta sama grupa, wykazano że pacjenci z WZJG oraz z mikroskopowo prawidłowym obrazem śluzówki jelita grubego, mieli 5-letnie ryzyko wystąpienia raka jelita grubego podobne do populacji ogólnej. Polipy pozapalne, jak i zwężenia w obrazie endoskopowym wiązały się ze znacznie podwyższonym ryzykiem wystąpienia nowotworu.⁹⁵ Jedno można powiedzieć na pewno, zapalenie nieswoiste zdecydowanie zwiększa ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, a przewlekłe zapalenie jeszcze bardziej je podwyższa. Powinniśmy dążyć do gojenia śluzówkowego i zmiany widoczne makroskopowo w badaniu endoskopowym powinny być monitorowane w celu oceny poprawy i odpowiedzi na leczenie za pomocą skali endoskopowej. Jedną z głównych trudności w rozpoznaniu zmian dysplastycznych błony śluzowej w trakcie kolonoskopii jest fakt, że w większości zmiany te występują w makroskopowo niezmienionej tkance. W rezultacie dokładność w przewidywaniu dysplazji koreluje z ilością pobranych biopsji. Szacuje się, że w celu wykluczenia dysplazji z 90% pewnością, wymagane jest pobranie 33 biopsji, a w celu zwiększenia dokładności do 95% jest niezbędna niemal dwukrotna liczba wycinków.⁹⁶ Zapewne dlatego w analizie badań przeprowadzonych do tej pracy doktorskiej uzyskano umiarkowane korelacje pomiędzy skalami endoskopowymi i histopatologicznymi zarówno we WZJG jak i w ChLC. Nie zawsze jesteśmy w stanie pobrać biopsję z miejsca, w którym widzimy makroskopowe zmiany w badaniu endoskopowym, czasem zmiany w bliskim sąsiedztwie są pobrane i obraz histologiczny w tych miejscach może być zupełnie inny, może być niewystarczająca ilość materiału lub może być on uszkodzony przez samą procedurę

biopsji lub podczas obróbki. Także sama liczba biopsji jest kluczowa aby ocenić aktualny stan procesu zapalnego. Im więcej biopsji jest pobranych, tym większa szansa rozpoznania histologicznie najbardziej zmienionych chorobowo obszarów jelita.

Aktualne strategie nadzoru wymagają ograniczanie do minimum okresów nawrotów klinicznych choroby, corocznej kolonoskopii z wieloma biopsjami (4 pobrane obwodowo), pobierania materiału w odległościach co 10 cm, z dodatkowymi biopsjami pobranymi z miejsc zwężeń lub wyniosłych zmian śluzówki.

Przeźścienny proces zapalny jest ważną i unikalną cechą ChLC. Kolonoskopia wraz z biopsją nie jest badaniem do diagnostyki choroby prześciennej. Endoskopia również jest inwazyjną techniką, która jest trudna do wielokrotnego powtarzania u pacjentów. Jednak ta postać może być oceniana w tomografii komputerowej (KT) lub w rezonansie magnetycznym (MR) oceniających zaburzenia warstwowości struktur ściany jelita. Interesujące badanie wykazało, że znaczenie różnych zmian ilościowych w badaniu NMR, takich jak pogrubienie ściany, intensywność sygnału przy podaniu kontrastu i względnego wzmocnienia po podaniu kontrastu, równoległe odpowiada stopniowi nasilenia zmian endoskopowych w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Ten wniosek pozwolił na zdefiniowanie skali aktywności rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance activity index - MRAI) dla ChLC, która dobrze koreluje ze skalą CDEIS.⁹⁷ Dodatkowo, endoskopowa ultrasonografia (EUS) była wykorzystywana do oceny przeźściennych zmian chorobowych.^{98,99,100} Jednakże badanie EUS nie stało się standardem postępowania w celu oceny i różnicowania pacjentów z ChLC i z WZJG. Choroba Leśniowskiego-Crohna powoduje asymetryczne pogrubienie ściany, i we WZJG jest zdefiniowana jako pogrubienie trzeciej warstwy odpowiadającej mięśniówce błony śluzowej. U pacjentów o penetrującej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z śródbrzusznymi przetokami lub okołodbytniczą postacią choroby z przetokami ocena endoskopowa może nie być równie ważna, jak u pacjentów którzy prezentują nie-penetrującą i nie-zwężającą postać choroby lub mają tylko zwężenie światła z charakterystycznymi zmianami śluzówkowymi. Ten aspekt pokazuje ułomność w ocenie endoskopowej. Endoskopowe skale stosowane w ChLC nie biorą pod uwagę tych zmian i mogą one być niewidoczne w badaniu endoskopowym, ale są one bardzo istotne. Endoskopowa ocena skali u takiego pacjenta będzie zaniżona i nie będzie reprezentowała prawdziwego nasilenia choroby. Dlatego w diagnostyce i w leczeniu wszystkie dostępne informacje z zebranego wywiadu, badania lekarskiego, badań biochemicznych,

radiologicznych i innych metod diagnostycznych muszą zostać uwzględnione. Samo badanie endoskopowe w dużej liczbie przypadków jest niewystarczające. U pacjentów z okołodbytniczą postacią choroby, celem oceny nasilenia procesu chorobowego i powikłań choroby, można zastosować inne skale, np. Punktację Irvine'a (Tabela 34) lub skalę okołodbytniczej aktywności ChLC (ang. Perianal Crohn's Disease Activity Index, Tabela 36). Zastosowanie kapsułki endoskopowej i dostępnej skali kapsuły endoskopowej (ang. Capsule Endoscopy Scoring Index, Tabela 41)⁸² może być pomocne w ocenie aktywności choroby i decyzjach terapeutycznych u pacjentów z chorobą zlokalizowaną w jelicie cienkim, obszarze niedostępnym w standardowej endoskopii (kolonoskopii, gastroskopii). Skale te nie były badane w tej pracy, ale zostały omówione ze względu na ich znaczenie i mogą być wykorzystywane w innych badaniach. Przydatność diagnostyczna kapsuły endoskopowej dla ChLC wynosi od 10% do 71% w zależności od sytuacji klinicznej. Wykazano, że kapsuła endoskopowa jest bardziej czuła w diagnostyce ChLC jelita cienkiego niż enterografia KT, pasaż jelita cienkiego czy enterokliza.^{101,102} Jednakże dokładna rola kapsuły endoskopowej w postępowaniu klinicznym i prowadzeniu pacjentów z ChLC nie została jeszcze określona.

Jak widać w tym przeprowadzonym badaniu diagnostyka endoskopowa i histologiczna są tak bardzo ważne w diagnozowaniu, leczeniu i monitorowaniu choroby u pacjentów z NChZJ. Wdrożenie ich obu jednocześnie do diagnostyki jelita jest nieuniknione. Standardowa endoskopia z białym światłem tylko umożliwi badanie powierzchni śluzówki i siatki naczyń krwionośnych przy małym powiększeniu. Ostatnie postępy w endoskopowych technikach obrazowania zrewolucjonizowały podejście diagnostyczne u pacjentów z NChZJ. Kilka wschodzących technik obrazowania endoskopowego ma możliwość wizualizacji nowych szczegółów śluzówkowych, nawet na poziomie komórkowym i subkomórkowym. Takie techniki obejmują: chromoendoskopię, endoskopię z powiększeniem, spektroskopię konfokalną, endomikroskopię laserową i endocytoskopię.¹⁰³ Może w niedalekiej przyszłości te nowoczesne techniki endoskopowe będą szeroko dostępne i ułatwią diagnostykę oraz leczenie pacjentów z NChZJ. Na razie standardowa endoskopia z białym światłem pozostaje standardem.

Endoskopia w ostatnich latach zyskuje konkurencję z postępującym procesem rozwoju niezawodnych markerów stosowanych w ocenie stanu zapalnego w NChZJ. Ponieważ pochodzą one ze stolca są łatwo dostępne. Mogą one również mieć większą swoistość niż markery pochodzące z surowicy, ponieważ odzwierciedlają jelitowy, a nie

układowy proces zapalny, w wyniku ścisłej styczności stolca z błoną śluzową jelita i prawdopodobieństwa, że wyptukane zostaną cząsteczki związane z zapaleniem lub uszkodzeniem. Wreszcie markery pochodzące ze stolca (ang. fecal markers) są coraz popularniejsze, ponieważ pozwalają one uniknąć wykonywania badań endoskopowych. Markery te są powiązane z procesem zapalnym śluzówki i mogą być w stanie ocenić aktywność choroby jelita.^{104,105} Przebadano skuteczność markerów pochodzących ze stolca takich jak laktoferyna, elastaza granulocytów (ang. polymorphonuclear elastase), kalprotektyna wraz z CRP i skalami klinicznymi, i porównano ze sposobami endoskopowej oceny zapalenia. Trzy markery ze stolca są w stanie określić aktywność choroby zarówno we WZJG jak i w ChLC i odróżnić NChZJ od zespołu jelita drażliwego, w zależności od markera, nawet przy braku aktywności choroby. Żaden z trzech powyżej wspomnianych markerów nie wydaje się lepszy od pozostałych w ich zdolności do oceny endoskopowego zapalenia, ale wszystkie trzy są lepsze od markera zapalnego CRP w ich dokładności diagnostycznej.¹⁰⁶ Kalprotektyna może być używana do monitorowania choroby, ponieważ wykazuje ściślejszą korelację z endoskopowymi i histologicznymi oznakami potwierdzającymi stan zapalny w porównaniu do skal klinicznych, jak również potwierdza aktywność zapalną przed wystąpieniem objawów klinicznych.^{107,108} Kalprotektyna wydaje się lepiej przewidywać zaostrzenia we WZJG niż w ChLC.¹⁰⁹ Użyteczność kalprotektyny została wykazana także jako narzędzia przesiewowego do identyfikowania pacjentów, którzy będą wymagali badania endoskopowego z powodu podejrzenia NChZJ.¹¹⁰ Obecnie jednak ocena endoskopowa wraz z makroskopową oceną zmian zapalnych śluzówki pozostaje niezastąpiona.

Przeprowadzone badania wykazały korelacje między skalami endoskopowymi, klinicznymi i histopatologicznymi, tak ważnymi w diagnostyce, do określenia zakresu i stopnia nasilenia choroby, oceny odpowiedzi na leczenie i gojenie śluzówki, monitorowanie aktywności choroby i nadzoru dysplazji śluzówki. Obecnie wydaje się, że optymalną skalą używaną do oceny endoskopowej śluzówki we WZJG jest niedawno opracowana skala UCEIS (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity). Ta skala wykazuje dobrą zgodność między obserwatorami (ang. interobserver agreement) biorąc pod uwagę najważniejsze zmienne dla WZJG: wygląd siatki naczyniowej, krwawienie, nadżerki i owrzodzenia. Zmienne te są bardzo precyzyjnie zdefiniowane w porównaniu do innych skal używanych we WZJG. To badanie wykazało że skala UCEIS ma najwyższy spośród wszystkich skal – współczynnik korelacji z histopatologiczną skalą Geboesa w trzech z czterech ocenianych segmentów

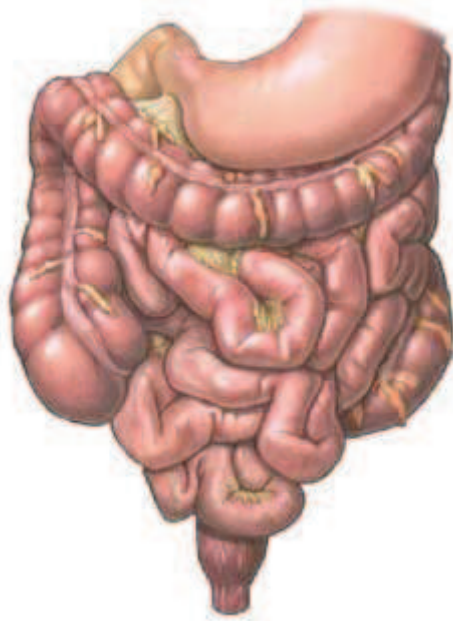
jelitowych (TRA $r = 0,5193$, LCO $r = 0,5157$, REC $r = 0,6287$), jak i również wysoką korelację z czterema skalami klinicznymi (UCDAI, Skalą Schroedera, skalą IBOISS i skalą Feagana). Mimo że skala ta jest w procesie uwierzytelniania, badanie to wykazało, że aktualnie skala UCEIS jest najlepszym sposobem oceny zmian endoskopowych we WZJG.

Zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych w ramach tej pracy doktorskiej można stwierdzić, że obecnie optymalną skalą endoskopową stosowaną na etapie diagnostyki oraz do oceny efektów leczenia w ChLC, jest prosta endoskopowa punktacja w chorobie Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SES-CD). SES-CD umiarkowanie koreluje ze skalą histologiczną - systemem punktacji w chorobie Crohna (ang. Scoring System for Crohn's Disease), w czterech z pięciu badanych segmentach jelitowych (skala CDEIS koreluje tylko w dwóch segmentach), oraz w równej mierze jak CDEIS (endoskopowa skala nasilenia choroby Crohna – ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) koreluje z dwoma skalami klinicznymi, CDAI i skalą van Heesa. Prawie wszystkie publikacje wskazują również na fakt, że nie ma dobrej korelacji pomiędzy oceną endoskopową i oceną w skalach klinicznych pacjentów z ChLC. Skala SES-CD jest również znacznie prostszą w użyciu, niezawodną i powtarzalną skalą. Obejmuje ona tylko istotne zmiany endoskopowe i unika skomplikowanych pomiarów i konwersji przy użyciu wartości liczbowych. Z powodu tych właśnie atutów skala SES-CD powinna wkrótce zastąpić skalę CDEIS zarówno w praktyce jak i w badaniach klinicznych.

Warto zauważyć, że wszystkie skale kliniczne słabo korelowały ze skalą histopatologiczną Geboesa we WZJG. Słaba korelacja lub brak korelacji także została wykazana podczas tego badania pomiędzy pięcioma badanymi skalami klinicznymi i skalą histopatologiczną - systemem punktacji w ChLC. Ta słaba korelacja pomiędzy klinicznym aspektem choroby, w obu przypadkach, a histopatologiczną oceną pobranych biopsji z jelita wskazuje niestety na konieczność częstszej oceny histologicznej, ponieważ klinicznie nieaktywna choroba nie oznacza braku aktywności zapalnej. Istnieje konieczność systemu nadzoru pacjenta, ponieważ nawet w chorobie nieaktywnej klinicznie może nastąpić przemiana nowotworowa z aktywnym zapaleniem błony śluzowej, zwłaszcza u chorych z wieloletnim procesem chorobowym. Konieczne są dalsze badania w celu opracowania standardowego systemu punktacji endoskopowej do oceny gojenia śluzówkowego, które zostaną uwierzytelnione w prospektywnych badaniach klinicznych oceniających długoterminowe wyniki zarówno dla choroby Leśniowskiego-Crohna jak i wrzodziejącego

zapalenia jelita grubego. Gdy to nastąpi tylko uwierzytelnione skale endoskopowe będą stosowane przez lekarzy w praktyce klinicznej, jak również przez profesjonalnych badaczy.

ROZDZIAŁ 8: WNIOSKI



8. WNIOSKI

1. Wysoką korelację została wykazana pomiędzy trzema z jedenastu badanych skal klinicznych – skalą IBOISS, skalą UCDAI, i skalą Schroedera, a wszystkimi dziewięcioma skalami endoskopowymi – skalą UCEIS, skalą Barona, skalą Schroedera, skalą Feagana, skalą Powella-Tucka, skalą Rachmilewicza, skalą Sutherlanda, skalą Lofberga i skalą Lemmana. Skala IBOISS jest skalą z najwyższą korelacją ze wszystkich skal endoskopowych używanych we WZJG. Skale te powinny być stosowane do klinicznej oceny aktywności choroby u wszystkich pacjentów z WZJG.
2. Korelacja pomiędzy aktywnością kliniczną choroby a nasileniem zmian endoskopowych w ChLC została wykazana w tym badaniu jako słaba. Dlatego niezbędnym wydaje się wykonywanie oceny endoskopowej nie tylko w celu postawienia rozpoznania i oceny skuteczności leczenia farmakologicznego, ale także u pacjentów z ChLC, którzy nie mają objawów lub mają przebieg skąpoobjawowy.
3. Badanie to wykazało również, że skala endoskopowa SES-CD u chorych z ChLC i endoskopowa skala UCEIS we WZJG obie umiarkowanie korelują ze skalami histopatologicznymi. Dlatego wyżej wspomniane skale endoskopowe powinny być stosowane rutynowo do oceny błony śluzowej u pacjentów z NChZJ celem nadzoru przeciw nowotworowego.
4. Obecnie optymalną skalą endoskopową stosowaną w procesie diagnostyki oraz w etapie oceny efektów leczenia we WZJG jest endoskopowa skala nasilenia WZJG (UCEIS).
5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych badań, optymalną skalą endoskopową używaną w procesie diagnostyki oraz do oceny efektów leczenia w ChLC jest prosta punktacja endoskopowa w ChLC (SES-CD).
6. Powyżej wspomniane skale (UCEIS we WZJG i SES-CD w ChLC) powinny być stosowane w praktyce klinicznej, gdy oceniane jest nasilenie zmian endoskopowych, a także w badaniach klinicznych oraz w celach szkoleniowych, ponieważ obie te skale wydają się być najbardziej optymalne.
7. Ustalenie gojenia śluzówkowego jako ważnego punktu końcowego w badaniach klinicznych i jako pożądanego celu w praktyce klinicznej dowodzi, że cele terapeutyczne dla pacjentów z NChZJ uległy zmianie. Dlatego skale endoskopowe, wykazane w niniejszej pracy jako obecnie najbardziej optymalne, powinny być używane do oceny błony śluzowej zarówno we WZJG (skala UCEIS) jak i w ChLC (skala SES-CD).

ROZDZIAŁ 9: LITERATURA



9. LITERATURA

1. The Crohn's and Colitis Foundation of America. Available at: <http://www.cdfa.org/about/press/epidemiologyfacts>.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan; 142(1): 46-54.e42.
3. Noomen, CG. Update on Genetics in Inflammatory Disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* (2009) 23, 233-243.
4. Caprilli, R and Frieri, G. The dyspeptic macrophage 30 years later: An update in the pathogenesis of Crohns disease. *Digestive and Liver Disease* (2009) 41, 166-168.
5. Peeters M, Nevens H, Baert F. Familial aggregation in Crohn's disease: Increased age, adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology*. 1996; 111:597-603.
6. Koutroubakis I, Manousos ON, Meuwissen SG, Pena AS. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology*. 1996 Mar-Apr; 43(8):381-93.
7. Lichtenstein, GR. Management of Crohns Disease in Adults. *The American Journal of Gastroenterology* (2009), 1-19.
8. Waye JD. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 1977; 23:150.
9. Waye JD. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications and differential diagnosis. *Med Clin North Am* 1990; 74:51.
10. Wejman J., Bartnik W. Atlas kliniczno-patologiczny nieswoistych chorób zapalnych jelit. Termedia, Poznań 2011.
11. Haber GB. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1987; 32:16S.
12. Leighton JA, Shen B, Baron TH. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:558.
13. G. P. Jevon, R. Madhur. Endoscopic and Histologic Findings in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010 March; 6(3): 174–180.
14. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Apr 2011;106(4):661-73.
15. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, Kane SV, Moayyedi P. Once-Daily Dosing vs. Conventional Dosing Schedule of Mesalamine and Relapse of Quiescent Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. Dec 2011;106(12):2070-7.
16. D'Haens G, Sandborn WJ, Barrett K, Hodgson I, Streck P. Once-Daily MMX® Mesalamine for Endoscopic Maintenance of Remission of Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. May 8 2012.
17. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Apr 2011;106(4):601-16.
18. Esteve M, Gisbert JP. Severe ulcerative colitis: at what point should we define resistance to steroids?. *World J Gastroenterol*. Sep 28 2008;14(36):5504-7.

19. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. Sep 28 2008;14(36):5508-11.
20. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Apr 2011;106(4):590-9.
21. Amber J. Tresca. Treatments for Inflammatory Bowel Disease (IBD): Medical Therapy For IBD Can Include Medications And Surgery. About.com Guide. Updated May 26, 2012.
22. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Apr 2011;106(4):644-59, quiz 660.
23. [Best Evidence] Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. Oct 2009;137(4):1250-60; quiz 1520.
24. Shen B. Crohn's disease of the ileal pouch: reality, diagnosis, and management. *Inflamm Bowel Dis*. Feb 2009;15(2):284-94.
25. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55:749-753.
26. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955; 2:1041-1048.
27. Powell-Tuck J, Day DW, Bucknell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones JE. Correlation between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1982; 27:533-537.
28. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Zimmermann EM. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis? *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:355-361.
29. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 1987; 317:1625-1629.
30. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJS, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353:2462-2476.
31. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, Martin T, Sparr J, Prokipchuk E, Borgen L. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987; 92:1894-1898.
32. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989; 298:82-86.
33. Rutgeerts P. Comparative efficacy of coated, oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) and sulphasalazine for maintaining remission of ulcerative colitis. International Study Group. *Aliment Pharmacol Ther*. 1989; 3:183-191.

34. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporine in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet*. 1990; 336:16 -19.
35. Lichtiger S Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994; 330:1841-1845.
36. Targan SR, Salzberg BA, Mayer L, Hommes D, Hanauer S, Mahadevan U, Reinisch W, Plevy SE, Dignass AU, Van Assche G, Buchman A, Mechkov G, Krastev Z, Lowder JN. A phase I-II study: multiple dose levels of visilizumab are well tolerated and produce rapid and sustained improvement in ulcerative colitis patients refractory to treatment with IV steroids (IVSR-UC). *Gastroenterology*. 2005; 128 (Suppl 2) (abstr.)
37. Seo M, Okada M, Yao T. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1992; 87: 971-976.
38. Seo M, Okada M, Yao T. Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis; comparison of a new activity index and Truelove and Witts classification. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90:1759-1763.
39. Sao M, Okada M, Yao T, Matake H, Maeda K, Oh K. Evaluation of the clinical course of active attacks in patients with ulcerative colitis through the use of an activity index. *J Gastroenterol*. 2002; 37:29-34.
40. Jarnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, Vilien M, Strom M, Danielsson A, Verbaan H, Hellstrom PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as a rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005; 128:1805-1811.
41. Seo M, Okada M, Maeda K, Oh K. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2124-2129.
42. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, Safdi M, and the Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88:1188-1197.
43. Hanauer S, Robinson M, Pruitt R, Lazenby AJ, Persson T, Nilsson LG, Walton-Bowen K, Haskell LP, Levine JG, for the US Budesonide Enema Study Group. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. *Gastroenterology*. 1998; 115:525-532.
44. Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998; 43:29-32.
45. Levine DS, Riff DS, Pruitt R, Wruble L, Koval G, Sales D, Bell JK, Johnson LK. A randomized, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75g), balsalazide (2.25g) and mesalamine (2.4g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:1398-1407.
46. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak R, Pare P, McDonald JWD, Dube R, Cohen A, Steinhardt H, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. *N Engl J Med*. 2005; 352:2499-2507.

47. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S., Reinisch W., Geboes K., Barakauskiene A., Feakins R., Flejou J.F., Herfarth H., Hommes D.W., Kupcinskas L., Lakatos P.L., Mantzaris G.J., Schreiber S., Villanacci V., Warren B.F. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). *Journal of Crohn's and Colitis*. 2008; 2:1-23.
48. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19(suppl A):5-36.
49. Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis and treatments. *Gastroenterology*. 1994; 107:1856-60.
50. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J*. 1964; 1:89-92.
51. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, Regalli G, Yeh C, Smith-Hall N, Ajayi F. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:2478-2485.
52. Löfberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, Schiöler R, Danielsson A, Suhr O, Graffner H, Pählman L, Matzen P, Møller-Petersen JF. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1994; 8 (6):623-629.
53. Lémann M, Galian A, Rutgeerts P, Van Heuverzwijn R, Cortot A, Viteau JM, Elewaut, Belaiche J, Froguel E, Modigliani R. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9(5):557-562.
54. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut*. 1991; 32:174-178.
55. Gibson PR, Fixa B, Pekarkova B, Batovsky M, Radford-Smith GT Jr, Gabalec L, Florin TH, Greinwald R. Comparison of the efficacy and safety of Eudragit-L-coated mesalazine tablets with ethyl-cellulose-coated mesalazine tablets in patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:1017-1026.
56. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. Special Reports and Reviews: A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trial of Medical Therapy in Adults with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2007; 132:763-786.
57. Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut*. 2000; 47:404-409.

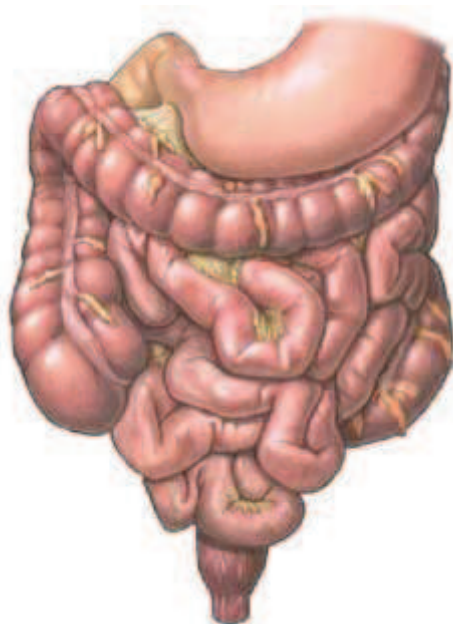
58. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, Goldman H. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol.* 1993; 17:869-875.
59. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA, Theodossi A, Williams GT. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol.* 1997; 50:93-105.
60. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976; 70:439-444.
61. Working party EMEA. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's disease. www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/228499.pdf 2007.
62. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's disease activity index (CDAI). *Gastroenterology.* 1979; 77:843-846.
63. Minderhound IM, Samson Melvin, Oldenburg B. Clinical Review: What Predicts Mucosal Inflammation in Crohn's Disease Patients? *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(12):1567-1572.
64. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet.* 1980; 1: 514.
65. Gomes P, du Boulay C, Smith CL. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut.* 1986; 27:92-95.
66. Hees PA van, Elteren PH van, Lier HJ van, Tongeren JH van. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol.* 1995; 20:27-32.
67. de Dombal FT, Softley A. IOIBD report no 1: Observer variation in calculating indices of severity and activity in Crohn's disease. International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 1987; 28:474-481.
68. Myren J, Bouchier IA, Watkinson G. The OMGE multinational inflammatory bowel disease survey 1976-1986. A further report on 3175 cases. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1988; 144:11-19.
69. Wright JP, Marks IN, Parfitt A. A simple clinical index of Crohn's disease activity – the Cape Town index. *S Afr Med J.* 1985; 68:502-503.
70. Elliott PR, Lennard-Jones JE, Hathway N. Simple index of Crohn's disease activity. *Lancet.* 1980; 19:1:876.
71. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:27-32.
72. Present DH, Rutgeerts P, Targan S. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-1405.

73. Pikarsky AJ, Gervaz P, Wexner SD. Perianal Crohn's Disease: A New Scoring System to Evaluate and Predict Outcome of Surgical Intervention. *Arch Surg.* 2002;137:774-777.
74. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut.* 1989; 30:983-989.
75. Daperno M, van Assche G, Bulois P. Development of Crohn's disease endoscopic score (CDES): A simple index to assess endoscopic severity of Crohn's disease [abstract]. *Gastroenterology.* 2002; 122:A216.
76. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990; 99:956-963.
77. Katz JA. Postoperative endoscopic surveillance in Crohn's disease: bottom up or top down? *Gastrointest. Endosc.* 2007; 66:541-543.
78. Blum E, Katz JA. Postoperative therapy for Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15:463-472.
79. Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1998; 115:259-267.
80. Pascua M, Su C, Lewis JD, Brensinger C, Lichtenstein GR. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28:545-556.
81. Mekhjian HS, Switz DM, Watts HD, Deren JJ, Katon RM, Beman FM. National Cooperative Crohn's Disease Study: factors determining recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology.* 1979; 77:907-913.
82. Gralinek M, Defranchis R, Seidman E, Leighton JA, Legnani P, Lewis BS. Development of capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27:146-154.
83. D'Haens G, Geboes K, Peeters M. Early lesions caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1998; 114:262-267.
84. Munro Hazard B. *Statistical Methods for Health Care Research.* Lippincot Williams & Wilkins, 2005.
85. Crawford JM. "The Gastrointestinal tract, Chapter 17". In Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins Pathologic Basis of Disease: 5th Edition.* W.B. Saunders and Company, Philadelphia, 1994.
86. Landi B, Anh TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP, Boris P, See A, Metman EH, Florent C. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. *The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology* 1992; 102: 1647-1653.
87. Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Endoscopic Evaluation of Crohn's Disease Activity: Comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16(12): 2131-2136.

88. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60:505-515.
89. Maneesh D, Loftus EV. Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease – A True Paradigm of Success? *Gastroenterology & Hepatology.* 2012; 8(1): 29-38.
90. Van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (CA2). *Gastroenterology.* 1995; 109: 129-135.
91. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1997; 112: 1475-1481.
92. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R. Endoscopic and histological healing with Infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology.* 1999; 116: 1029-1034.
93. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, Feagen BG, Hanauer SB, Lemann M, Lichtenstein GR, Marteau PR, Reinisch W, Sands BE, Yacyshyn BR, Bernhardt CA, Mary JY, Sandborn WJ. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). UCEIS Working Group 2011. *Gut* 2011. (Gut Online First) doi: 10.1136/gutjnl-2011-300486.
94. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2004; 126: 451-459.
95. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH. Cancer surveillance in long-standing ulcerative colitis: endoscopic appearance help predict cancer risk. *Gut.* 2004; 53: 1813-1816.
96. Rubin CE, Haggitt RC, Burner GC. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 203:1611-1620.
97. Rimola, J. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009;58: 1113-1120.
98. Hildebrandt U, Kraus J, Ecker KW. Endosonographic differentiation of mucosal and transmural nonspecific inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1992; 24 (Suppl 1):359-63.
99. Shimizu S, Tada M, Kawai K. Value of endoscopic ultrasonography in the assessment of inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1992; 24 (Suppl 1):354-8.
100. Shimizu S, Tada M, Kawai K. Endoscopic ultrasonography in inflammatory bowel diseases. *Gastrointestinal Endosc Clin North Am* 1995;5:851-9.
101. Eliakim R, Fischer D, Suissa A. Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:363-7.

102. Voderholzer WA, Beinhoelzl J, Rogalla P. Small bowel involvement in Crohn's disease: A prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005; 54:369-73.
103. Neumann H, Neurath MF, Mudler J. New endoscopic approaches in IBD. 2011; 17(1): 63-68.
104. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55:426-431.
105. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut* 2009; 58: 859-868.
106. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 162-169.
107. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turynen U, Farkkila M. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1392-1398.
108. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.
109. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, Ricchiuti A, Marchi S, Bottai M. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364-368.
110. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3369.

ROZDZIAŁ 10: STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ



10. STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to ogólne określenie dla grupy przewlekłych chorób zapalnych o nieznannej etiologii dotyczących przewodu pokarmowego. Przewlekłe NChZJ można podzielić na dwie główne grupy: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC), klinicznie charakteryzują się nawracającym stanem zapalnym o różnych objawach i często o nieprzewidywalnym przebiegu. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest przewlekłą chorobą zapalną błony śluzowej okrężnicy, o różnym zasięgu i nasileniu zmian. W formie najbardziej ograniczonej zmiany mogą być obecne tylko w dystalnej części odbytnicy. Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłą chorobą zapalną jelit, która może obejmować każdy odcinek przewodu pokarmowego, ale najczęściej lokalizuje się w dystalnym odcinku jelita cienkiego i proksymalnej części jelita grubego (lokalizacja krętniczo-kątnicza).

Ocena aktywności endoskopowej choroby odgrywa coraz większe znaczenie zarówno we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego jak i chorobie Leśniowskiego-Crohna. Dotyczy to praktyki klinicznej oraz prób terapeutycznych. U pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, badanie endoskopowe może być zastosowane w celu oceny zakresu zmian i nasilenia aktywności choroby, a także oceny efektów leczenia, doboru sposobu leczenia oraz nadzoru pod względem nowotworzenia. Połączenie remisji klinicznej z gojeniem śluzówkowym stanowi ważny cel różnych strategii leczenia zarówno w ChLC jak i we WZJG, zwłaszcza u pacjentów leczonych lekami biologicznymi i immunomodulującymi. Dostępne badania, które dotyczyły kwestii gojenia śluzówkowego w jelicie grubym jak dotąd są niejednoznaczne: niektóre wykazują poprawę endoskopową, podczas gdy inne nie.

Cele

Celem pracy doktorskiej była próba odpowiedzi na następujące pytania:

- Które ze skal endoskopowych używanych w WZJG do oceny błony śluzowej najlepiej korelują z obecnie używanymi skalami klinicznymi do określania aktywności WZJG?
- Które ze skal endoskopowych używanych w ChLC do oceny błony śluzowej najlepiej korelują z obecnie używanymi skalami klinicznymi do określania aktywności ChLC?
- Która ze skal endoskopowych najlepiej koreluje z wynikami badań histologicznych ocenianych u pacjentów z WZJG w skali Geboesa?

- Która ze skal endoskopowych najlepiej koreluje z wynikami badań histologicznych ocenianych u pacjentów z ChLC w Systemie Punktacji Histologicznej Aktywności w chorobie Leśniowskiego-Crohna?
- Która z obecnie używanych skal endoskopowych jest optymalną skalą endoskopową do zastosowania w diagnostyce i ocenie wyników leczenia WZJG?
- Która z obecnie używanych skal endoskopowych jest optymalną skalą endoskopową do zastosowania w diagnostyce i ocenie wyników leczenia ChLC?

Materiały i metody:

Badaniom poddano dwie grupy pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem WZJG (49 pacjentów) i ChLC (71 pacjentów) oraz 52 osoby bez rozpoznania choroby przewodu pokarmowego, stanowiące grupę kontrolną. Oceniano nasilenie choroby i nasilenia zmian zapalnych oraz ich zasięg w przebiegu choroby. Ocenę przeprowadzono z zastosowaniem skal klinicznych, endoskopowych i histologicznych. Skale endoskopowe stosowane we WZJG i ChLC były następnie skorelowane z różnymi skalami klinicznymi i histopatologicznymi z zamiarem znalezienia najsilniejszych korelacji. Ponieważ kliniczna remisja i gojenie śluzówkowe są głównymi celami leczenia więc silne korelacje pomiędzy skalami endoskopowymi i skalami klinicznymi umożliwiłyby rzadsze wykonywanie badań endoskopowych. Z drugiej strony silna korelacja pomiędzy skalami endoskopowymi i obrazem histopatologicznym byłaby również bardzo przydatna w praktyce klinicznej, przyspieszając rozpoczęcie leczenia lub decyzji co do ewentualnego zabiegu operacyjnego.

Wyniki:

W badanej grupie pacjentów z WZJG wykazano wysoką korelację między wszystkimi skalami endoskopowymi – UCEIS, skalą Barona, skalą Schroedera, skalą Feagana, skalą Powella-Tucka, skalą Rachmilewicza, skalą Sutherlanda, skalą Lofberga i skalą Lemmana, a trzema z jedenastu ocenianych skal klinicznych – skalą UCDAI, skalą Schroedera oraz skalą IBOISS. Kliniczna skala Feagana również wykazała wysoką korelację z siedmioma z dziewięciu ocenianych skal endoskopowych.

U grupy chorych z ChLC wykazano niską korelację między skalą endoskopową CDEIS a skalą kliniczną Harveya i Bradshawa ($r = 0,2661$). Reszta zestawień wykazała nieznamienne korelację między skalami endoskopowymi (CDEIS i SES-CD) a wszystkimi pięcioma badanymi skalami klinicznymi – CDAI, skalą van Heesa, skalą Harveya i Bradshawa, skalą Oxford i skalą Cape Town. W tym najwyższe z nich stwierdzono między skalą SES-CD a skalami CDAI i skalą

van Heesa (odpowiednio $r = 0,2355$, $r = 0,2517$) oraz skalą endoskopową CDEIS a skalami CDAI i skalą van Heesa (odpowiednio $r = 0,2541$, $r = 0,2366$).

W porównaniu wyników skali histologicznej Geboesa, a jedenastoma skalami klinicznymi u chorych z rozpoznaniem WZJG, wykazano niską korelację we wszystkich zestawieniach. Najwyższy współczynnik korelacji otrzymały skale - UCDAI i skala Schroedera (odpowiednio $r = 0,4779$, $r = 0,4779$). Wartości są równe ponieważ skale te są prawie takie same.

Nieznamienne korelację wykazano między wszystkimi pięcioma skalami klinicznymi używanymi do klinicznej oceny nasilenia ChLC (CDAI, skalą van Heesa, skalą Harveya i Bradshawa, skalą Oxford i skalą Cape Town), a skalą histopatologiczną Systemem Punktacji dla Histologicznej Aktywności w chorobie Crohna.

Równocześnie umiarkowaną korelację wykazano w badanej grupie pacjentów z ChLC, między skalą endoskopową SES-CD, a oceną histopatologiczną wykonaną przy użyciu Systemu Punktacji dla Histologicznej Aktywności w chorobie Leśniowskiego-Crohna w czterech z pięciu odcinków, z których pobierano biopsje śluzówki. Najwyższa korelacja została wykazana w ileum terminale. Niższe umiarkowane korelacje również uzyskano w lewej i prawej części okrężnicy oraz w odbytnicy.

W badanej grupie pacjentów z ChLC wykazano umiarkowaną korelację między skalą endoskopową CDEIS, a oceną histopatologiczną wykonaną przy użyciu Systemu Punktacji dla Histologicznej Aktywności w chorobie Leśniowskiego-Crohna w dwóch z pięciu odcinków, z których pobierano biopsje śluzówki. Umiarkowane korelacje uzyskano w końcowym odcinku jelita krętego i w prawej części okrężnicy.

Umiarkowaną korelację wykazano w ocenie endoskopowej przy pomocy skali SES-CD, a skalą histopatologiczną, jak również między skalą CDEIS a skalą histopatologiczną, biorąc pod uwagę u każdego pacjenta, odcinek jelita z najbardziej nasilonymi zmianami endoskopowymi oraz odcinek z najbardziej reprezentatywnymi zmianami zapalnymi, które zostały ocenione w skali histologicznej.

U chorych z WZJG wykazano umiarkowaną korelację między dwoma skalami endoskopowymi – UCEIS oraz skalą Barona, a wynikami badań histologicznych ocenianych w skali Geboesa. Ta umiarkowana korelacja została zaobserwowana w trzech z czterech ocenianych odcinków jelita grubego – poprzecznicy, lewej części okrężnicy oraz odbytnicy (WZJG najczęściej jest zlokalizowane w tych odcinkach jelita grubego).

Wnioski:

- Wysoką korelację została wykazana pomiędzy trzema z jedenastu badanych skal klinicznych – skalą IBOISS, skalą UCDAI, i skalą Schroedera, a wszystkimi dziewięcioma skalami endoskopowymi – skalą UCEIS, skalą Barona, skalą Schroedera, skalą Feagana, skalą Powella-Tucka, skalą Rachmilewicz, skalą Sutherlanda, skalą Lofberga i skalą Lemmana (Skala IBOISS jest skalą z najwyższą korelacją ze wszystkich skal endoskopowych używanych we WZJG. Skale te powinny być stosowane do klinicznej oceny aktywności choroby u wszystkich pacjentów z WZJG).
- Korelacja pomiędzy aktywnością kliniczną choroby, a nasileniem zmian endoskopowych w ChLC została wykazana w tym badaniu jako słaba (dlatego niezbędnym wydaje się wykonywanie oceny endoskopowej nie tylko w celu postawienia rozpoznania i oceny skuteczności leczenia farmakologicznego, ale także u pacjentów z ChLC, którzy nie mają objawów lub mają przebieg skąpoobjawowy).
- Skala endoskopowa UCEIS u chorych z WZJG i endoskopowa skala SES-CD w ChLC umiarkowanie korelują ze skalami histopatologicznymi. Dlatego wyżej wspomniane skale endoskopowe powinny być stosowane rutynowo do oceny błony śluzowej u pacjentów z NChZJ celem nadzoru nowotworowego.
- Obecnie optymalną skalą endoskopową stosowaną w procesie diagnostyki oraz w etapie oceny efektów leczenia we WZJG jest endoskopowa skala nasilenia WZJG (UCEIS).
- Zgodnie z wynikami przeprowadzonych badań, optymalną skalą endoskopową używaną w procesie diagnostyki oraz do oceny efektów leczenia w ChLC jest prosta punktacja endoskopowa w ChLC (SES-CD).
- Powyżej wspomniane skale (UCEIS we WZJG i SES-CD w ChLC) powinny być stosowane w praktyce klinicznej, gdy oceniane jest nasilenie zmian endoskopowych, a także w badaniach klinicznych oraz w celach szkoleniowych, ponieważ obie te skale wydają się być najbardziej optymalne.
- Ustalenie gojenia śluzówkowego jako ważnego punktu końcowego w badaniach klinicznych i jako pożądanego celu w praktyce klinicznej dowodzi, że cele terapeutyczne dla pacjentów z NChZJ uległy zmianie. Dlatego skale endoskopowe, wykazane w niniejszej pracy jako obecnie najbardziej optymalne, powinny być

używane do oceny błony śluzowej zarówno we WZJG (skala UCEIS) jak i w ChLC (skala SES-CD).

**ROZDZIAŁ 11:
STRESZCZENIE PRACY
DOKTORSKIEJ – W JĘZYKU
ANGIELSKIM
(PHILOSOPHY DOCTORATE
(PH.D.) DISSERTATION
SUMMARY)**



11. STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ – W JĘZYKU ANGIELSKIM (PHILOSOPHY DOCTORATE (PH.D.) DISSERTATION SUMMARY)

Inflammatory bowel disease (IBD) is a general term for a group of chronic inflammatory disorders of unknown etiology involving the gastrointestinal tract. Chronic IBD may be divided into two major groups, ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), clinically characterized by recurrent inflammatory involvement of intestinal segments with several manifestations often resulting in an unpredictable course. Ulcerative colitis is an inflammatory chronic disease primarily affecting the colonic mucosa; the extent and severity of colon involvement are variable. In its most limited form it may be restricted to the distal rectum, while in its most extended form the entire colon is involved. Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease that can involve any portion of the gastrointestinal tract but most commonly presents with inflammatory changes of the distal small intestine and proximal colon. To date, medical therapy has been palliative and >50% of patients with Crohn's disease undergo surgical resection to treat complications such as strictures, fistulas, or abscesses.

Assessment of endoscopic activity of the disease is of growing importance in ulcerative colitis and in Crohn's disease both in clinical practice and in therapeutic trials. In patients with inflammatory bowel disease (IBD), endoscopy can be used for the diagnosis of extent and severity of disease, measurement of treatment effects, treatment delivery, and cancer surveillance. The combination of clinical remission and mucosal healing represents a major goal of the different treatment strategies for both Crohn's disease and ulcerative colitis, especially of biologic and immunomodulatory therapies. The available studies that have addressed the issue of mucosal healing in the large bowel so far have been inconclusive: some show endoscopic improvement, while others do not.

Aim

The aim of PhD dissertation was to try to answer the following questions:

- Which of the endoscopic indices used in UC for evaluation of mucosal changes, correlate with currently used clinical indices for determination of UC disease activity?
- Which of the endoscopic indices used in CD for evaluation of mucosal changes, correlate with currently used clinical indices for determination of CD disease activity?
- Which of the endoscopic indices correlate with the results of histopathological examination evaluated in UC patients by the use of Geboes Index?

- Which of the endoscopic indices correlate with the results of histopathological examination evaluated in CD patients by the use of Scoring System for Histological Disease Activity in Crohn's disease?
- Which of the currently used endoscopic indices is the optimal endoscopic index for the use in diagnostic workup and evaluation of treatment outcome in UC?
- Which of the currently used endoscopic indices is the optimal endoscopic index for the use in diagnostic workup and evaluation of treatment outcome in CD?

Materials and methods:

Two groups of patients with a confirmed diagnosis of UC (49 patients) and the diagnosis of CD (71 patients) as well as 52 people without a diagnosis of GI tract disease, which constituted the control group, were studied as to the severity of their disease, as well as to the severity of inflammatory changes in the course of their illness. Evaluation was conducted with the use of clinical, endoscopic and histopathological indices. Endoscopic indices used in UC and CD were then correlated with different clinical and histopathological indices with the aim to find the strongest correlations. With clinical remission and mucosal healing being major goals of treatment good correlations between endoscopic and clinical indices would give the possibility of less frequent endoscopic studies performed in every patient during the therapeutic process. Strong correlation with endoscopic indices and histopathology would also be very useful in clinical practice. It might, for example, speed up initiation of pharmacotherapy or decision to send the patient for surgery.

Results:

In the studied group of patients with UC high correlation was shown between all nine endoscopic indices - UCEIS, Baron Score, Schroeder Index, Feagan Index, Powell-Tuck Index, Rachmilewitz Index, Sutherland Index, Lofberg Index and Lemman Index, and three of the eleven evaluated clinical indices - UCDAI, Schroeder Scale as well as IBOISS. Feagan clinical index also showed high correlation with seven of the nine endoscopic indices evaluated.

In the group of patients with CD low correlation was demonstrated between the endoscopic index CDEIS and the Harvey and Bradshaw clinical index ($r = 0.2661$). The rest of the combinations showed a negligible correlation between the endoscopic indices (CDEIS and SES-CD) and all five clinical indices studied. In this the highest of them was found between the SES-CD Index and both indices - CDAI and van Hees Index ($r = 0.2355$, $r = 0.2517$

respectively) as well as between CDEIS endoscopic Index and both CDAI and van Hees Index ($r = 0.2541$, $r = 0.2366$ respectively).

Low correlation was shown between Geboes histopathological index and eleven clinical indices used for evaluation in patients with a diagnosis of UC. In this the highest correlation coefficient was shown for - UCDAI and Schroeder Index ($r = 0.4779$, $r = 0.4779$), these values are equal, because those indices are almost exactly the same.

Negligible correlation was shown between all five clinical indices used for clinical assessment of severity of CD (CDAI, van Hees Index, Harvey and Bradshaw Index, Oxford Index and Cape Town Index) and histological Index (Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease).

Simultaneously moderate correlation was demonstrated in the researched group of patients with CD between the SES-CD and histopathological assessment made using the Scoring system for histologic disease Activity in Crohn's Disease in four of the five intestinal segments from which mucosal biopsies were taken. The highest correlation was demonstrated in the terminal part of ileum where CD usually tends to localize. But lower moderate correlations were also obtained in the right side of the colon, the left side of the colon and the rectum.

Researched Crohn's disease group of patients also showed moderate correlation, between the CDEIS endoscopic index and the histopathological index mentioned above in two of the five intestinal segments from which mucosal biopsies were taken. Moderate correlations were obtained in the terminal part of the ileum and the right side of the colon.

Moderate correlation was also demonstrated in an endoscopic assessment made by the use of SES-CD index and histopathological index (Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease) as well as between CDEIS and histopathological index, when bowel section with the most severe endoscopic changes was correlated, in each CD patient, with an area having the most representative histopathological inflammatory changes.

In patients with UC moderate correlation was demonstrated between the two endoscopic indices - UCEIS as well as Baron Score and histopathological results assessed in the Geboes Index. This moderate correlation was seen in three of the four assessed sections of the colon – transverse colon, left part of the colon and the rectum. UC is usually located in these parts of the colon.

Conclusions:

- High correlation was shown between three of the eleven evaluated clinical indices – IBOISS, UCDAI, and Schroeder index, and all nine endoscopic indices - UCEIS, Baron Score, Schroeder Index, Feagan Index, Powell-Tuck Index, Rachmilewitz Index, Sutherland Index, Lofberg Index and Lemman Index. IBOISS (Improvement Based on Individual Symptoms Score) is an index with the highest correlation with all the endoscopic indices used in UC. These indices should be used in clinical evaluation of disease activity in all UC patients.
- Correlation between the clinical disease activity and the severity of endoscopic lesions in CD was shown in this study to be poor. Therefore it seems crucial to perform endoscopic evaluations not only for the purpose of making the diagnosis and to evaluate the effectiveness of pharmacotherapy, but also in CD patients who do not have symptoms or have very little symptoms of the disease.
- UCEIS endoscopic index in UC patients and SES-CD endoscopic index in CD patients moderately correlate with histological indices. Therefore the above mentioned endoscopic indices should be used on routine basis for mucosal evaluation in patients with IBD for the purpose of endoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer.
- Currently the optimal endoscopic index used in the diagnostic stage as well as in the assessment of treatment effects in UC is the UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity).
- According to the results of studies performed, the optimal endoscopic index used in the diagnostic stage and in the assessment of treatment effects in CD is the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD).
- The above mentioned indices (UCEIS in UC and SES-CD in CD) should be used in clinical practice when the severity of endoscopic lesions is being evaluated as well as in clinical trials and training because both of them have been shown to be optimal.
- Establishing mucosal healing as an important end point in clinical trials and as a desirable goal in clinical practice proves that the therapeutic goals for IBD patients have changed. Therefore endoscopic indices, shown in this study to be optimal, should be used for mucosal assessment in both UC (UCEIS) and CD (SES-CD).

ROZDZIAŁ 12:

SPIS TABEL



12. SPIS TABEL

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Montrealska Klasyfikacja Zasięgu WZJG (ang. Montreal Classification of Extent of Ulcerative Colitis) | 44 |
| Tabela 2. Skala Aktywności Truelove'a i Witts'a (ang. Truelove and Witts Severity Index) ... | 45 |
| Tabela 3. Skala Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Index also known as St. Mark's Index) | 46 |
| Tabela 4. Skala Schroedera (ang. Schroeder Scale also known as Mayo Score, or Disease Activity Index – DAI) | 48 |
| Tabela 5. Skala Sutherlanda (ang. Sutherland Index also known as Ulcerative Colitis Disease Activity Index - UCDAI) | 49 |
| Tabela 6. Skala Rachmilewitza (ang. Rachmilewitz Index also known as Clinical Activity Index - CAI) | 50 |
| Tabela 7. Skala Lichtigera (ang. Lichtiger Index also known as Modified Truelove and Witts Severity Index - MTWSI) | 51 |
| Tabela 8. Skala Seo'a (ang. Seo Scale also known as Activity Index - AI) | 53 |
| Tabela 9. Ogólna Ocena Lekarska (ang. Physician Global Assessment - PGA) | 53 |
| Tabela 10. Ogólna Ocena Badacza (ang. Investigators Global Evaluation) | 54 |
| Tabela 11. Skala Welmsleya (ang. Walmsley Index also known as Simple Clinical Colitis Activity Index - SCCAI) | 55 |
| Tabela 12. Skala poprawy oparta na indywidualnej punktacji objawów (ang. Improvement Based on Individual Symptom Score) | 56 |
| Tabela 13. Skala Feagana (ang. Feagan Index also known as Ulcerative Colitis Clinical Score - UCCS) | 57 |
| Tabela 14. Skala aktywności choroby we WZJG (ang. Disease Activity in Ulcerative Colitis, adapted from the Truelove and Witts Severity Index) | 58 |
| Tabela 15. Klasyfikacja Montrealska Nasilenia WZJG (ang. Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis) | 59 |
| Tabela 16. Skala nasilenia choroby zapalnej zbiornika (Pouchitis Disease Activity Index - PDAI) | 60 |
| Tabela 17. Skala Barona (ang. Baron Score) | 63 |
| Tabela 18. Skala Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Score) | 65 |
| Tabela 19. Skala Schroedera (ang. Schroeder Score also known as Mayo score Flexible Proctosigmoidoscopy Assessment) | 66 |
| Tabela 20. Skala Endoskopowa Sutherlanda (ang. Sutherland Endoscopic Index) | 66 |
| Tabela 21. Skala Endoskopowa Rachmilewitza (ang. Rachmilewitz Endoscopic Index) | 67 |
| Tabela 22. Skala Löfberga (ang. Löfberg Score) | 68 |
| Tabela 23. Skala Lémana (ang. Lémann Endoscopic Index also known as Sigmoidoscopic Inflammation Grade Score) | 68 |
| Tabela 24. Skala Feagana (ang. Feagan Score) | 69 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 25. Endoskopowa skala nasilenia WZJG (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) | 70 |
| Tabela 26. Skala Geboesa (ang. Geboes Index) | 72 |
| Tabela 27. Indeks Riley'a (ang. Riley Index) | 73 |
| Tabela 28. Klasyfikacja Wiedeńska i Montrealska choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Vienna and Montreal Classification for Crohn's Disease) | 74 |
| Tabela 29. Skala Aktywności Choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index (CDAI) | 76 |
| Tabela 30. Skala Harvey'a i Bradshawa (ang. Harvey and Bradshaw Index also known as "Simple Index") | 77 |
| Tabela 31. Skala van Heesa (ang. van Hees Index (VHI) also known as Dutch Index) | 78 |
| Tabela 32. Skala Oxford (ang. Oxford Index also known as IOIBD – International Organization for Inflammatory Bowel Disease) | 79 |
| Tabela 33. Skala Cape Town (ang. Cape Town Index) | 80 |
| Tabela 34. Skala Irvine'a lub Skala okołodbytniczej aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Perianal Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) also known as Irvine Score) ... | 81 |
| Tabela 35. Ocena aktywności przetok (ang. Fistula Drainage Assessment) | 82 |
| Tabela 36. Skala okołodbytniczej aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Perianal Crohn's Disease Activity Index - PCDAI) | 84 |
| Tabela 37. Endoskopowy indeks nasilenia choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity - CDEIS) | 87 |
| Tabela 38. Uproszczona punktacja endoskopowej oceny dla choroby Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease - SES-CD) | 87 |
| Tabela 39. Sposób obliczania punktacji endoskopowej w chorobie Leśniowskiego-Crohna (Way of calculation of Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease - SES-CD) | 88 |
| Tabela 40. Skala Rutgeerts'a (ang. Rutgeerts' Score – Endoscopic recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum) | 89 |
| Tabela 41. Skala Oceny Kapsułki Endoskopowej (ang. Capsule Endoscopy Scoring Index) ... | 91 |
| Tabela 42. System oceny dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Scoring System for Crohn's Disease) | 93 |
| Tabela 43. Charakterystyka badanych grup pacjentów i grupy kontrolnej, dla których wykonano oceny w skalach klinicznych, endoskopowych i histologicznych. | 95 |
| Tabela 44. Podział skal klinicznych, endoskopowych i histologicznych na cztery kategorie nasilenia WZJG dla potrzeb porównania. | 98 |
| Tabela 45. Podział skal klinicznych, endoskopowych i histologicznych na cztery kategorie nasilenia ChLC dla potrzeb porównania. | 98 |
| Tabela 46. Nasilenie aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna w skalach klinicznych u badanych grup. | 105 |
| Tabela 47. Średnie wartości wieku, masy ciała, wzrostu, BMI, ilości wypróżnień, temperatury ciała, tętna oraz badań laboratoryjnych u chorych z ChLC. | 106 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 48. Średnie wartości wieku, masy ciała, wzrostu, BMI, ilości wypróżnień, temperatury ciała, tętna oraz badań laboratoryjnych u chorych z WZJG. | 106 |
| Tabela 49. Średnie wartości wieku, masy ciała, wzrostu, BMI, ilości wypróżnień, temperatury ciała, tętna oraz badań laboratoryjnych u grupy kontrolnej. | 107 |
| Tabela 50. Aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według endoskopowych skal w grupie pacjentów z WZJG. | 108 |
| Tabela 51. Aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według endoskopowych skal w grupie kontrolnej. | 109 |
| Tabela 52. Aktywność choroby Leśniowskiego-Crohna według endoskopowych skal w grupie pacjentów z ChLC i grupie kontrolnej. | 111 |
| Tabela 53. Aktywność WZJG według histologicznej skali (skali Geboesa) u pacjentów z WZJG i grupy kontrolnej. | 112 |
| Tabela 54. Aktywność choroby Leśniowskiego-Crohna według skali histologicznej (Scoring system for Histological Disease Activity in CD) u pacjentów z ChLC i grupie kontrolnej. | 113 |
| Tabela 55. Korelacje wyników oceny w skalach klinicznych - Skali Sutherlanda (ang. Sutherland Index – UCDAI), Skali Trulovea i Wittsa (ang. Truelove and Witts Severity Index), Skali Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Index), Skali Schroedera (ang. Schroeder Index), Skali Rachmilewicza (ang. Rachmilewitz Index), Skali Lichtigera (ang. Lichtiger Index), Skali Seo (ang. Seo Index), Skali Walmsleya (ang. Walmsley Index), Skali Poprawy Opartej na Individualnej Punktacji Objawów (ang. Improvement Based on individual Symptom Score), Skali Feagana (ang. Feagan Index) i w Montrealskiej Klasyfikacji Nasilenia WZJG (ang. Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis), z następującymi skalami endoskopowymi – Endoskopową skalą nasilenia WZJG (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity), Skalą Barona (ang. Baron Score), Skalą Schoedera (ang. Schroeder Score), Skalą Feagana (ang. Feagan Score), Skalą Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Score), Endoskopową Skalą Rachmilewicza (ang. Rachmilewitz Endoscopic Index), Endoskopową Skalą Sutherlanda (ang. Sutherland Endoscopic Index), Punktacją Lofberga (ang. Lofberg Score) i Endoskopową Skalą Lemmana (ang. Lemman Endoscopic Index), dla chorych z WZJG. Poniżej korelacja wyników wyżej wymienionych skal klinicznych ze skalą histopatologiczną – Skalą Geboesa (ang. Geboes Index), dla chorych z WZJG. | 116 |
| Tabela 56. Korelacje wyników oceny w skalach klinicznych - Skali Sutherlanda (ang. Sutherland Index – UCDAI), Skali Trulovea i Wittsa (ang. Truelove and Witts Severity Index), Skali Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Index), Skali Schroedera (ang. Schroeder Index), Skali Rachmilewicza (ang. Rachmilewitz Index), Skali Lichtigera (ang. Lichtiger Index), Skali Seo (ang. Seo Index), Skali Walmsleya (ang. Walmsley Index), Skali Poprawy Opartej na Individualnej Punktacji Objawów (ang. Improvement Based on individual Symptom Score), Skali Feagana (ang. Feagan Index) i w Montrealskiej Klasyfikacji Nasilenia WZJG (ang. Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis), z następującymi skalami endoskopowymi – Endoskopową skalą nasilenia WZJG (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity), Skalą Barona (ang. Baron Score), Skalą Schoedera (ang. Schroeder Score), Skalą Feagana (ang. Feagan Score), Skalą Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Score), Endoskopową Skalą Rachmilewicza (ang. Rachmilewitz Endoscopic Index), Endoskopową Skalą Sutherlanda (ang. Sutherland Endoscopic Index), Punktacją Lofberga (ang. Lofberg Score) i Endoskopową Skalą Lemmana (ang. Lemman Endoscopic Index), dla grupy | |

kontrolnej. Poniżej korelacja wyników wyżej wymienionych skal klinicznych ze skalą histopatologiczną – Skalą Geboesa (ang. Geboes Index), dla grupy kontrolnej. 117

Tabela 57. Korelacje wyników oceny w skali histologicznej - Indeks Geboesa (ang. Geboes Index), z następującymi skalami endoskopowymi – Endoskopowa skala nasilenia WZJG (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity), Skala Barona (ang. Baron Score), Skala Schoedera (ang. Schroeder Score), Skala Feagana (ang. Feagan Score), Skala Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Score), Endoskopowy Indeks Rachmilewitz (ang. Rachmilewitz Endoscopic Index), Endoskopowy Indeks Sutherlanda (ang. Sutherland Endoscopic Index), Punktacja Lofberga (ang. Lofberg Score), Endoskopowy Indeks Lemmana (ang. Lemman Endoscopic Index), u pacjentów z WZJG i grupy kontrolnej. 119

Tabela 57 (Kontynuacja). Korelacje wyników oceny w skali histologicznej - Indeks Geboesa (ang. Geboes Index), z następującymi skalami endoskopowymi – Endoskopowa skala nasilenia WZJG (ang. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity), Skala Barona (ang. Baron Score), Skala Schoedera (ang. Schroeder Score), Skala Feagana (ang. Feagan Score), Skala Powella-Tucka (ang. Powell-Tuck Score), Endoskopowy Indeks Rachmilewitz (ang. Rachmilewitz Endoscopic Index), Endoskopowy Indeks Sutherlanda (ang. Sutherland Endoscopic Index), Punktacja Lofberga (ang. Lofberg Score), Endoskopowy Indeks Lemmana (ang. Lemman Endoscopic Index), u pacjentów z WZJG i grupy kontrolnej. 120

Tabela 58. Korelacje wyników oceny w skalach klinicznych – Indeksie Aktywności w chorobie Crohn’a (ang. Crohn’s Disease Activity Index), skali van Heesa (ang. van Hees Index), skali Harveya i Bradshawa (ang. Harvey and Bradshaw Index), skala Oxford (ang. Oxford Index), skala Cape Town (ang. Cape Town Index), z dwoma skalami endoskopowymi – Prostej punktacji Endoskopowej choroby Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease) i Endoskopowej skali nasilenia choroby Crohna (ang. Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity), u pacjentów z ChLC. Korelacja wykonana między wymienionymi powyżej pięcioma skalami klinicznymi a najbardziej zmienionym chorobowo endoskopowym segmentem.

Poniżej korelacje wyników oceny w skalach klinicznych – Indeksie Aktywności w chorobie Crohn’a (ang. Crohn’s Disease Activity Index), skali van Heesa (ang. van Hees Index), skali Harveya i Bradshawa (ang. Harvey and Bradshaw Index), skala Oxford (ang. Oxford Index), skala Cape Town (ang. Cape Town Index), ze skalą histopatologiczną - Systemem punktacji dla histologicznej aktywności w chorobie Crohna (ang. Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn’s Disease), u pacjentów z ChLC. Korelacja wykonana między wymienionymi powyżej pięcioma skalami klinicznymi a najbardziej reprezentatywnym segmentem w skali histologicznej. 121

Tabela 59. Korelacje wyników oceny w skalach klinicznych – Indeksie Aktywności w chorobie Crohn’a (ang. Crohn’s Disease Activity Index), skali van Heesa (ang. van Hees Index), skali Harveya i Bradshawa (ang. Harvey and Bradshaw Index), skala Oxford (ang. Oxford Index), skala Cape Town (ang. Cape Town Index), z dwoma skalami endoskopowymi – Prostej punktacji Endoskopowej choroby Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease) i Endoskopowej skali nasilenia choroby Crohna (ang. Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity), u grupy kontrolnej. Korelacja wykonana między wymienionymi powyżej pięcioma skalami klinicznymi a najbardziej reprezentatywnym endoskopowym segmentem.

Poniżej korelacje wyników oceny w skalach klinicznych – Indeksie Aktywności w chorobie Crohn’a (ang. Crohn’s Disease Activity Index), skali van Heesa (ang. van Hees Index), skali Harveya i Bradshawa (ang. Harvey and Bradshaw Index), skala Oxford (ang. Oxford Index), skala Cape Town (ang. Cape Town Index), ze skalą histopatologiczną - Systemem punktacji

dla histologicznej aktywności w chorobie Crohna (ang. Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease), u grupy kontrolnej. Korelacja wykonana między wymienionymi powyżej pięcioma skalami klinicznymi a najbardziej reprezentatywnym segmentem w skali histologicznej. 123

Tabela 60. Korelacje wyników oceny w skali histologicznej – Systemie punktacji dla choroby Crohna (ang. Scoring System for Crohn's Disease) i dwoma skalami endoskopowymi – Prostej Punktacji Endoskopowej choroby Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) i Endoskopowej Skali Nasilenia Choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) u pacjentów z ChLC. Korelacje wykonane w pięciu odcinkach jelita: jelito kręte (ILE), prawa strona okrężnicy (RCO), poprzecznicca (TRA), lewa strona okrężnicy (LCO) i odbytnica (REC).

Poniżej korelacje wyników oceny w skali histologicznej – Systemie punktacji dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Scoring System for Crohn's Disease) i dwoma skalami endoskopowymi – Prostej punktacji Endoskopowej dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) i Endoskopowej Skali Nasilenia Choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) u pacjentów z ChLC. Korelacja wykonana między najbardziej zajęтым segmentem jelita a endoskopowym segmentem z najbardziej nasilonymi chorobowo zmianami. 124

Tabela 61. Korelacje wyników oceny w skali histologicznej – Systemie punktacji dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Scoring System for Crohn's Disease) i dwoma skalami endoskopowymi – Prostej Punktacji Endoskopowej dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) i Endoskopowej Skali Nasilenia Choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) u grupy kontrolnej. Korelacje wykonane w pięciu odcinkach jelita: jelito kręte (ILE), prawa strona okrężnicy (RCO), poprzecznicca (TRA), lewa strona okrężnicy (LCO) i odbytnica (REC). Poniżej korelacje wyników oceny w skali histologicznej – Systemie punktacji dla choroby Crohna (ang. Scoring System for Crohn's Disease) i dwoma skalami endoskopowymi – Prostej Punktacji Endoskopowej choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) i Endoskopowej Skali Nasilenia Choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) u grupy kontrolnej. Korelacja wykonana między najwyżej ocenionym segmentem jelita w skali histologicznej a najbardziej zmienionym endoskopowo segmentem. 125

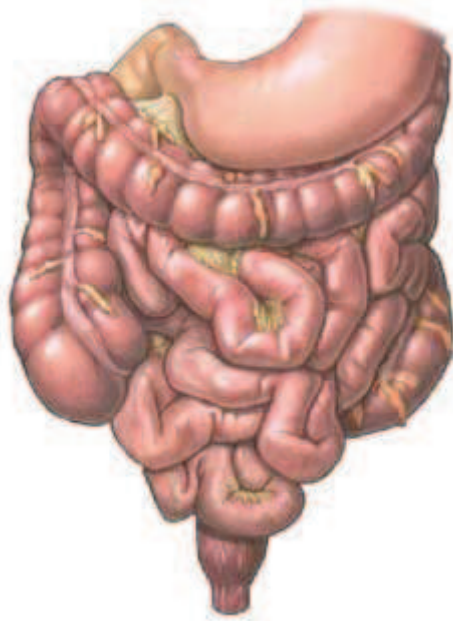
Tabela 62. Wyniki oceny w każdej ze skal u pacjentów z ChLC jak i w grupie kontrolnej przedstawiono w postaci parametrów statystyki opisowej: wartości średniej, odchylenia standardowego, mediany, kwartyli (Q25 i Q75) i testu Mann'a-Whitney'a. 126

Tabela 63. Wyniki oceny w każdej ze skal u pacjentów z WZJG jak i w grupie kontrolnej przedstawiono w postaci parametrów statystyki opisowej: wartości średniej, odchylenia standardowego, mediany, kwartyli (Q25 i Q75) i testu Mann'a-Whitney'a. 127

Tabela 63 (Kontynuacja). Wyniki oceny w każdej ze skal u pacjentów z WZJG jak i w grupie kontrolnej przedstawiono w postaci parametrów statystyki opisowej: wartości średniej, odchylenia standardowego, mediany, kwartyli (Q25 i Q75) i testu Mann'a-Whitney'a. 128

ROZDZIAŁ 13:

SPIS RYCIN



13. SPIS RYCIN

Rycina 1. Klasyfikacja wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

[A] Zapalenie odbytnicy (ang. proctitis) – zapalenie zajmujące tylko odbytnicę, [B] Lewostronne zapalenie okrężnicy (ang. left-sided colitis), [C] Rozległe zapalenie okrężnicy (ang. extensive colitis, pancolitis) – zapalenie obejmujące całe jelito grube. 7

Rycina 2. Klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna.

[A] Choroba Crohna końcowego odcinka jelita krętego (ang. terminal ileitis), [B] Krętniczko-okrężnicza postać choroby Crohna (ang. ileocolonic Crohn's disease), [C] Okrężnicza postać choroby Crohna (ang. colonic Crohn's disease). 12

Rycina 3. A. Rozległe zapalenie odbytnicy przyjmujące linijny wzór z wybroczynami i obrzękiem. B. Rozległe zmiany zapalne o średnim nasileniu. C. Zlewające się nadżerki i owrzodzenia tworzące sieć w przebiegu WZJG (esica). Widoczna drobna granulacja. D. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej esicy z obrzękiem, przekrwieniem i tworzącymi się pseudopolipami. E. Wrzodziejące zapalenie odbytnicy, ujęcie w inwersji kolonoskopowej, aktywne zmiany zapalne otoczone częściowo zregenerowaną błoną śluzową.

Zdjęcia: Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych - UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 22

Rycina 4. A. Krucha i krwawliwa błona śluzowa esicy. Endoskopista sprawdza kruchość śluzówki przez lekkie jej uciśnięcie zamkniętymi kleszczykami biopsyjnymi. B. Płaskie owrzodzenia błony śluzowej pokryte włóknikiem. Zdjęcie wykonane podczas pobierania wycinka do badania histologicznego ze zmienionej zapalnie śluzówki zstępnicy.

Zdjęcia: Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych - UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 23

Rycina 5. A. Przewlekłe zmieniona zapalnie błona śluzowa zstępnicy, z całkowicie zatartym rysunkiem naczyniowym, obrzękiem i krwotocznymi wybroczynami. Widoczna krucha śluzówka z obecnym krwawieniem kontaktowym oraz jawnym samoistnym krwawieniem punktowym. B. Przekrwienie z licznymi wybroczynami, małymi owrzodzeniami i drobnym samoistnym krwawieniem w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (esica). C. Błona śluzowa zstępnicy jest pokryta powierzchownymi i głębokimi owrzodzeniami z obfitym ropnym wysiękiem. W tym miejscu, z powodu aktywnego zapalenia, ściana jelita jest usztywniona. D. Zmiany zapalne o charakterze przewlekłym z powierzchownymi owrzodzeniami pokryte białym włóknikiem. Widoczna rozległa granulacja, utrata siatki naczyniowej, przekrwienie i obecna wrażliwość błony śluzowej na uraz (odbytnica). E. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego ograniczone do odbytnicy. Obraz nasilonych zmian w odbytnicy z bardzo dużym przekrwieniem i krwotocznymi wybroczynami. Widoczne rozproszone odbicie światła i świeży wysięk włóknika na powierzchni zmian. F. Zmiany zapalne o dużym nasileniu z masywnym samoistnym krwawieniem w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Zmiany zapalne zajmowały cały obwód jelita jak i całą długość okrężnicy (pancolitis).

Zdjęcia: Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych - UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 23

Rycina 6. A. Pojedyncze gwieździste owrzodzenie w przebiegu choroby Crohna. B. Głębokie owrzodzenie dające obraz wysztancowanej błony śluzowej (punched-out lesion) z obrzękiem i uniesieniem na obwodzie (zstępnica). C. Podłużne owrzodzenie biegnące w osi jelita z dość dużym stanem zapalnym i nieregularnymi owrzodzeniami na pozostałej,

widocznej części ściany jelita (esica). D. Po stronie prawej, liczne owrzodzenia różnego kształtu pokryte włóknikiem, po lewej stronie prawidłowa, gładka i lśniąca błona śluzowa jelita z dobrze widocznym rysunkiem siatki nacyniowej (okolica zagięcia śledzionowego).

Zdjęcia: Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych - UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 24

Rycina 7. Charakterystyczny wygląd „kostki brukowej” w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna (wstępnic).
..... 24

Zdjęcia: Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych - UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 25

Rycina 8. A. Zwężenie światła jelita cienkiego z powodu aktywnego procesu zapalnego z owrzodzeniami i samoistnym krwawieniem w przebiegu chL-C. B. Liczne pseudopolipy i owrzodzenia zwężające światło zstępnicy do ok. 3-4mm bez możliwości przejścia instrumentem.
..... 25

Zdjęcia: Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych - UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 25

Rycina 9. A. Aktywne zmiany zapalne w przebiegu choroby Crohna z samoistnym krwawieniem i umiarkowanym zwężeniem światła jelita. B. Wyraźny i rozległy proces zapalny z mieszanym obrazem „kostki brukowej” i widocznym rozwojem pseudopolipów.
..... 25

Zdjęcia: Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych - UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 25

Rycina 10. A. Małe, liczne pseudopolipy i uniesienia śluzówki otoczone zmienioną zapalnie i częściowo zregenerowaną błoną śluzową. B. Różnego kształtu i wielkości pseudopolipy zstępnicy otoczone w większości prawidłową błoną śluzową. C. Długi, pojedynczy pseudopolip w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna (esica).
..... 25

Zdjęcia: Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych - UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 25

Rycina 11. Prawidłowa błona śluzowa okrężnicy z regularnymi, równo rozmieszczonymi kryptami gruczołowymi. Barwienie H&E. (Powiększenie 200x). 32

Rycina 12. A & B. Neutrofile w nabłonku. Błona śluzowa okrężnicy. Barwienie H&E. (Powiększenie 400x). C & D. Komórki jednojądrzaste w blaszce właściwej. Błona śluzowa okrężnicy. Barwienie H&E. (Powiększenie 200x). 33

Rycina 13. A. Zniszczenie nabłonka. Widoczny scieńczały nabłonek. Błona śluzowa okrężnicy. Barwienie H&E. (pow. 400x). B. Nadżerka błony śluzowej okrężnicy (strzałka). Barwienie H&E. (pow. 400x). C. Owrzodzenie błony śluzowej z wysiękiem ropnym w świetle jelita grubego (strzałka). H&E. (pow. 100x). 34

Rycina 14. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (przewlekłe zapalenie). A. Zapalenie krypt (ang. cryptitis). Błona śluzowa okrężnicy. Barwienie H&E. (Powiększenie 400x). B. Ropień kryptowy. Barwienie H&E. (Powiększenie 200x). 35

Rycina 15. Zmiany architektoniki. A. Tworzący się pseudopolip. Widoczny naciek zapalny. Barwienie H&E. (Powiększenie 100x). B. Nieregularne zarysy krypt gruczołowych z dobrze widocznym rozdławianiem się krypt (ang. crypt branching). Widoczny naciek zapalny. Barwienie H&E. (Powiększenie 100x). 35

Rycina 16. A & B. Ziarniniaki (strzałki). Błona śluzowa okrężnicy. Barwienie H&E. (pow. 200x).
..... 37

Rycina 17. Skala Barona (ang. Baron Score) – Skala endoskopowa używana we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. Br Med J 1964;1:89-92).

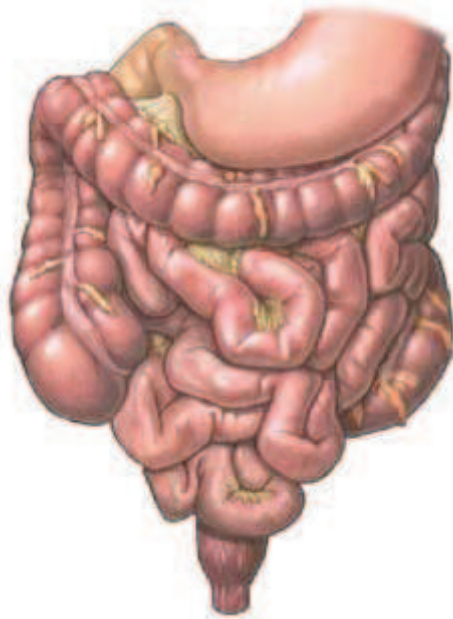
Zdjęcia i adaptacja: Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych - Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 64

Rycina 18. Skala Endoskopowego Nasilenia Choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity – CDEIS). Mary JY, Modigliani R: Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut 30:983-989,1989.

Zdjęcia i adaptacja: Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych - Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 86

Rycina 19. Eozynofile. Błona śluzowa jelita grubego. Barwienie H&E. (Powiększenie 400x).
..... 101

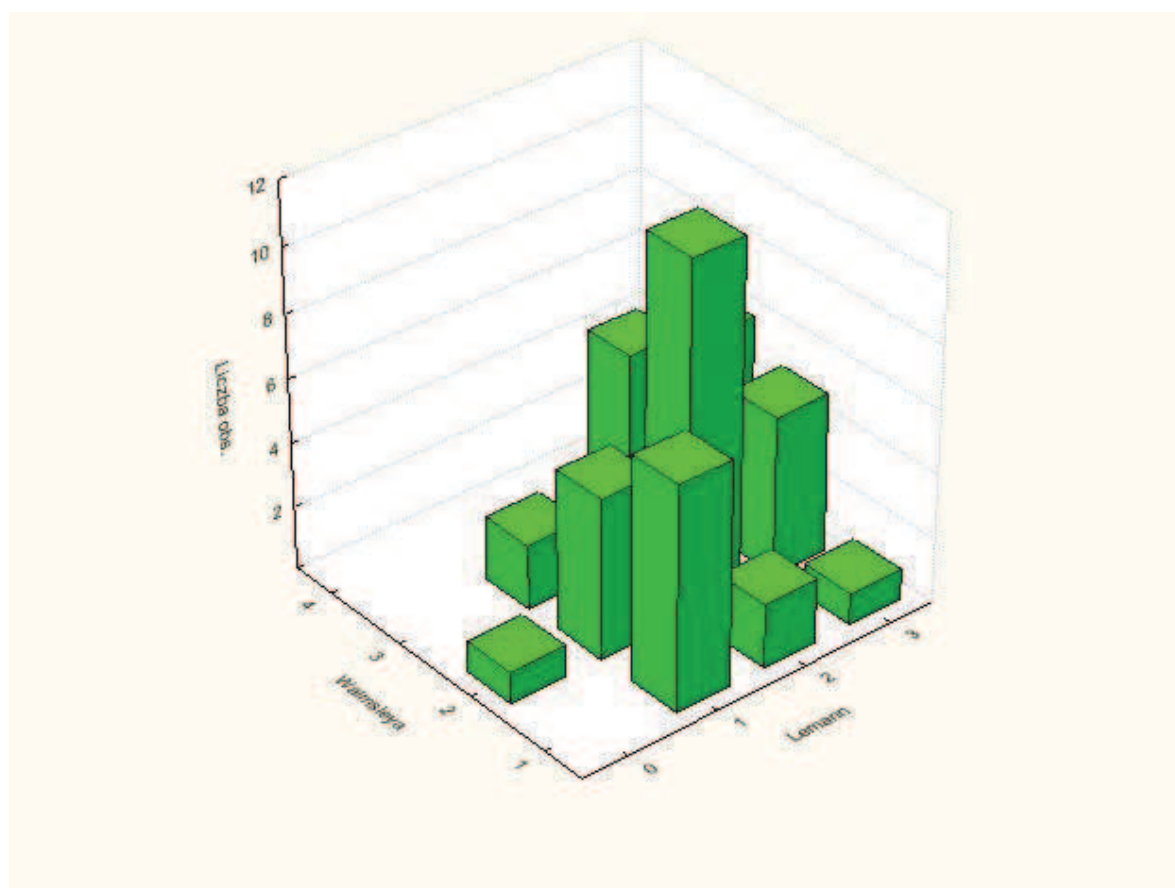
ROZDZIAŁ 14: ZAŁĄCZNIKI

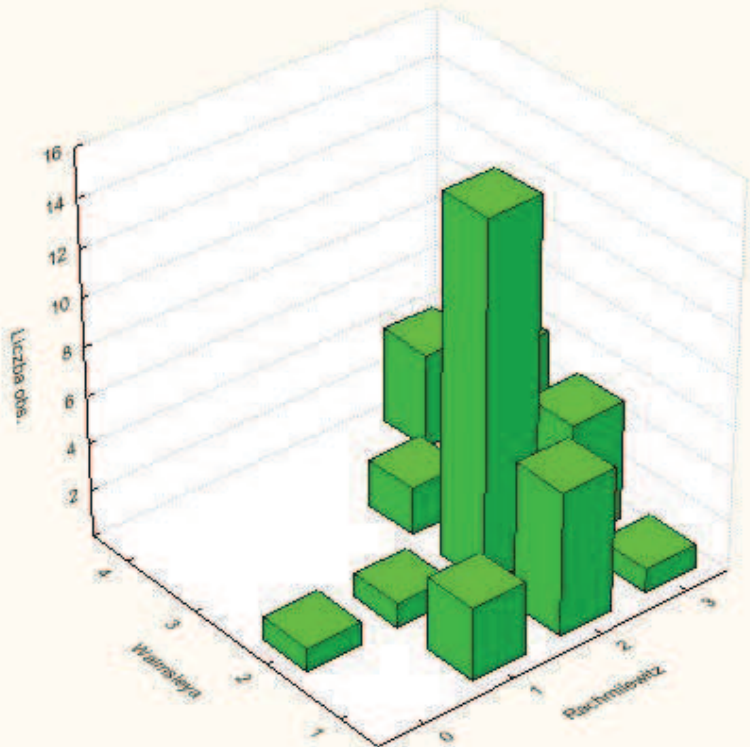
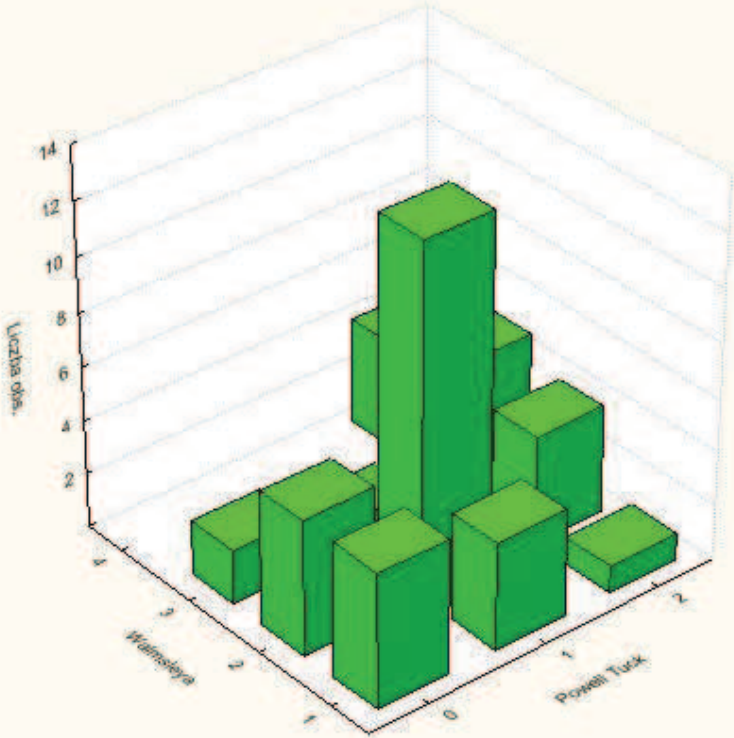


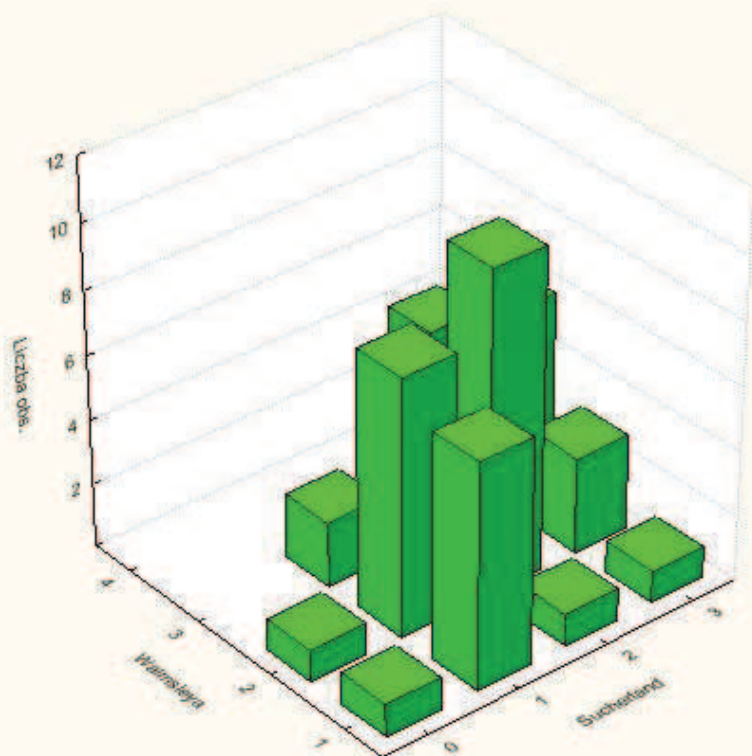
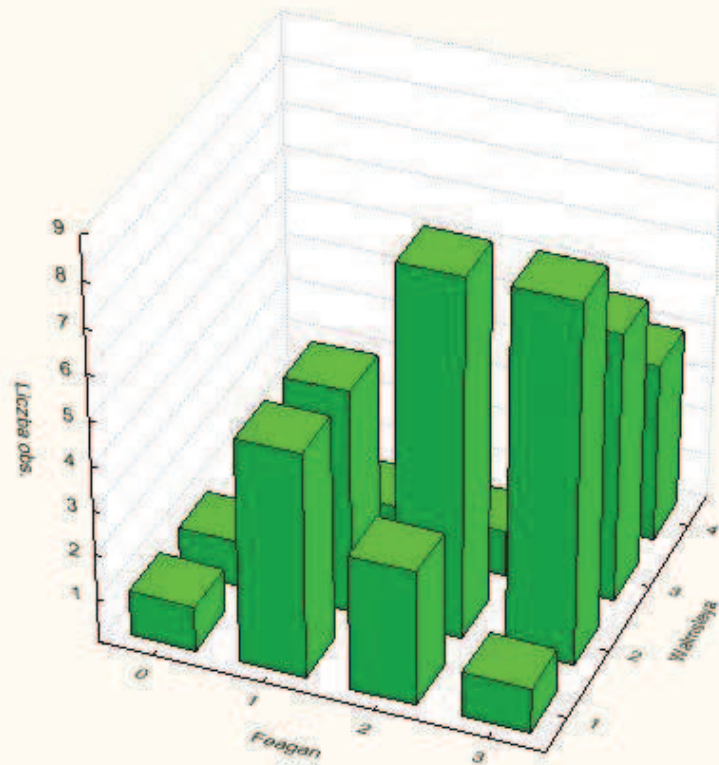
14. ZAŁĄCZNIKI

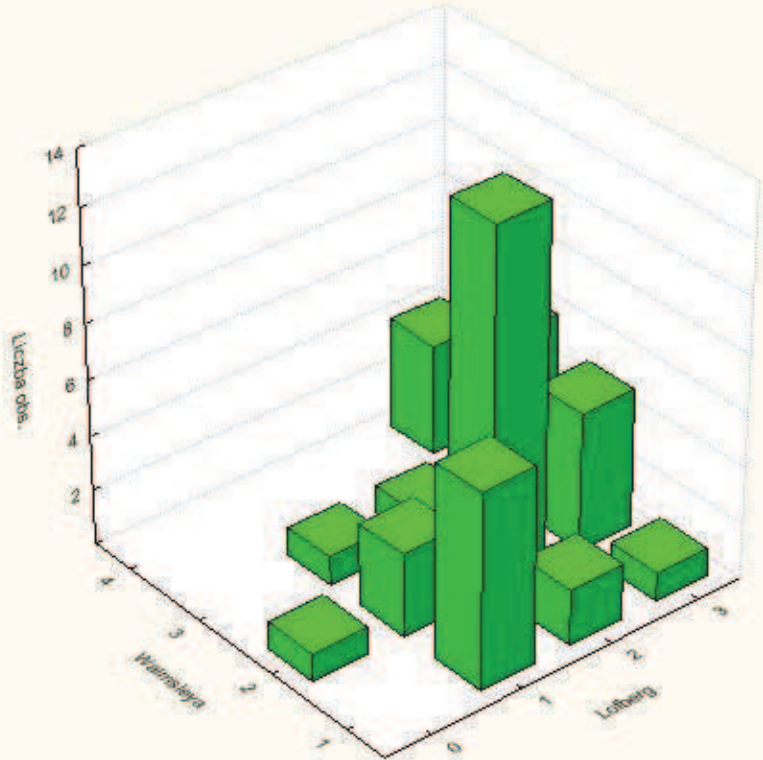
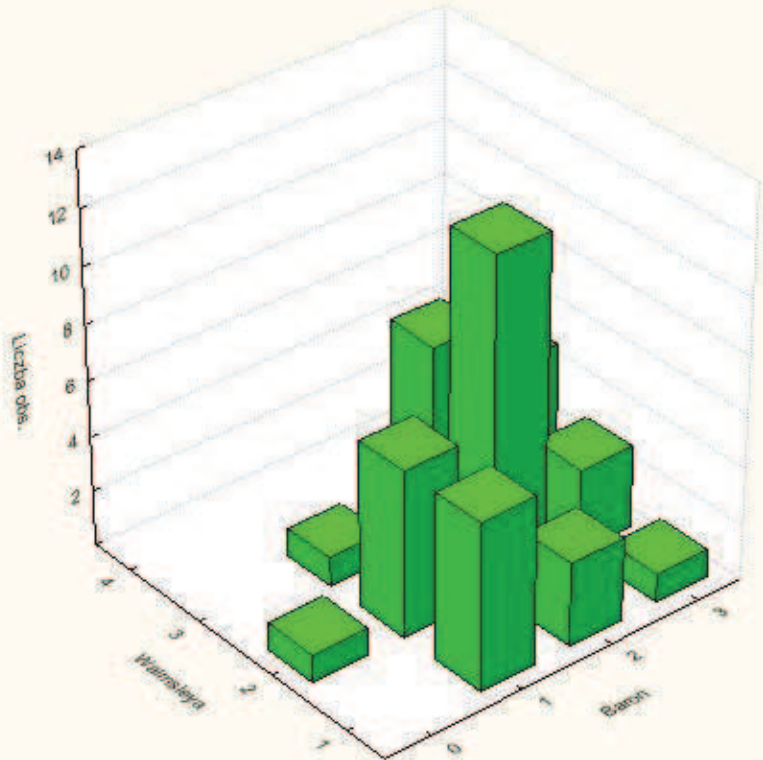
Załącznik 1.

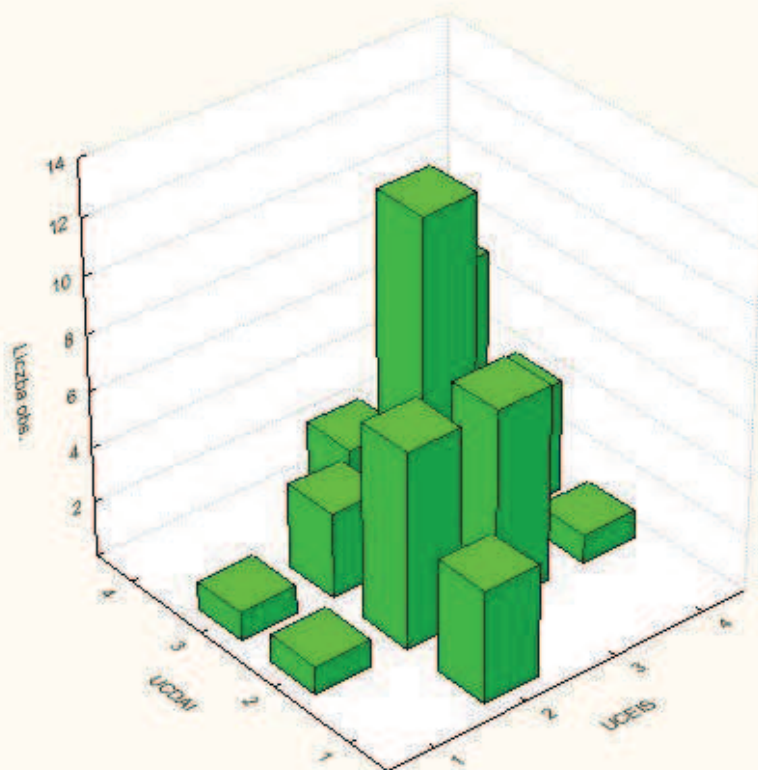
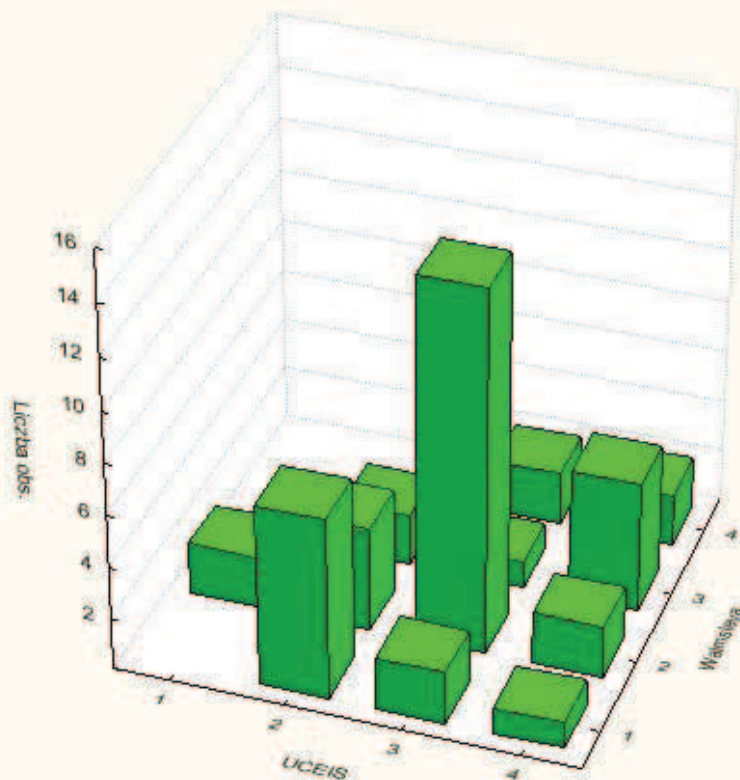
Badane zależności zilustrowano graficznie w postaci trójwymiarowych histogramów liczebności wyników oceny w dwóch skalach. Poniżej zaprezentowano wybrane wyniki korelacji pomiędzy skalami klinicznymi a skalami endoskopowymi używanymi do oceny nasilenia choroby u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

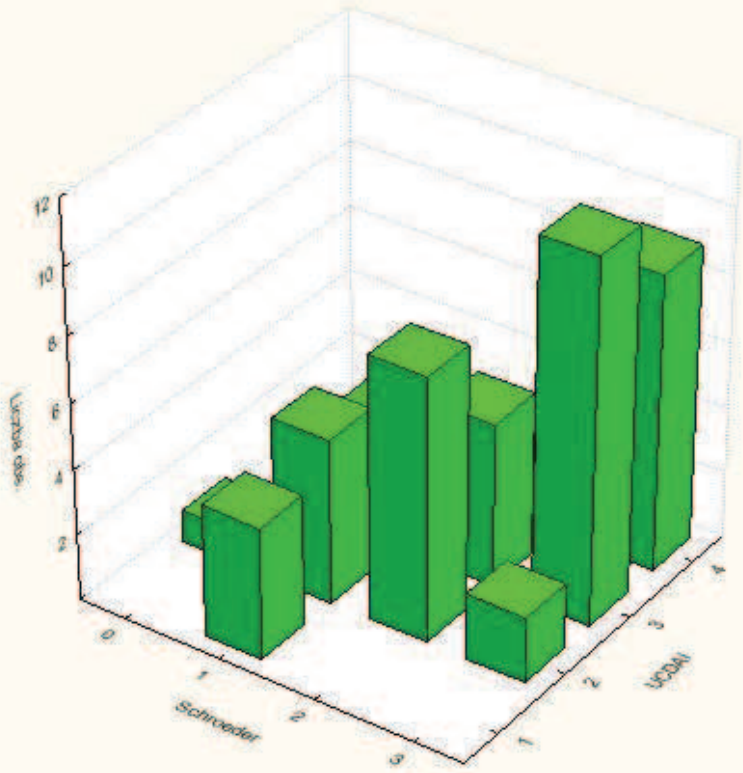
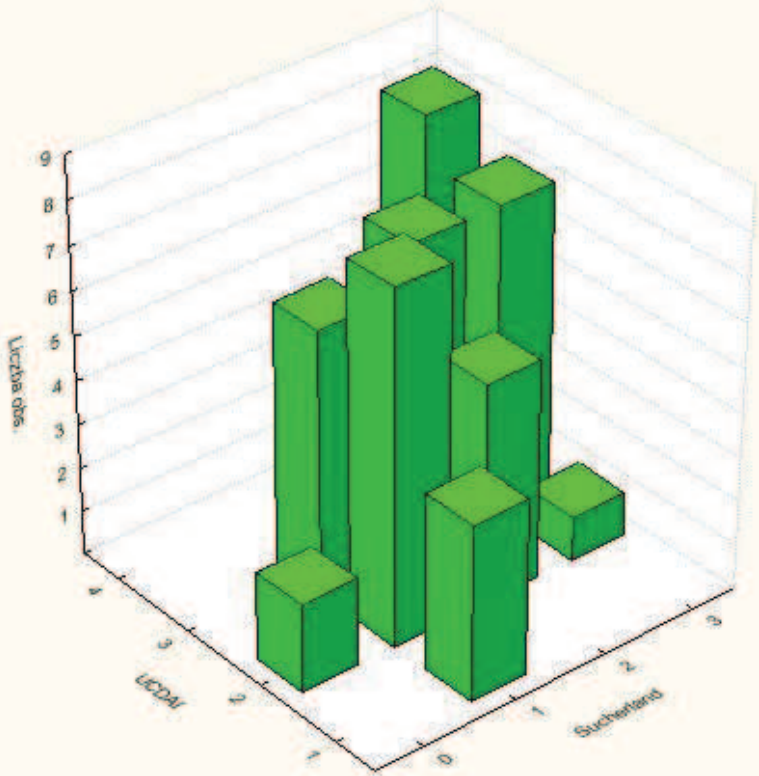


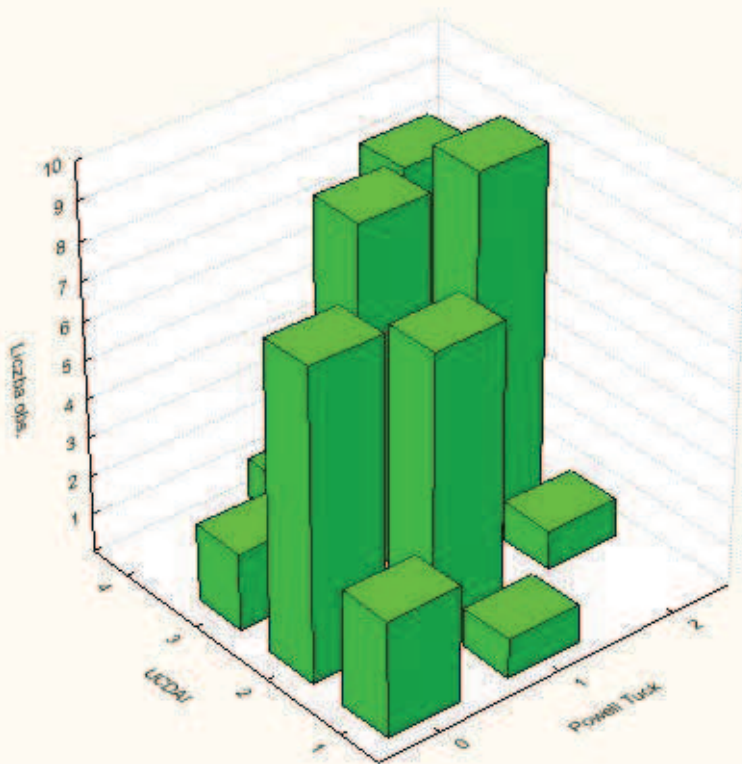
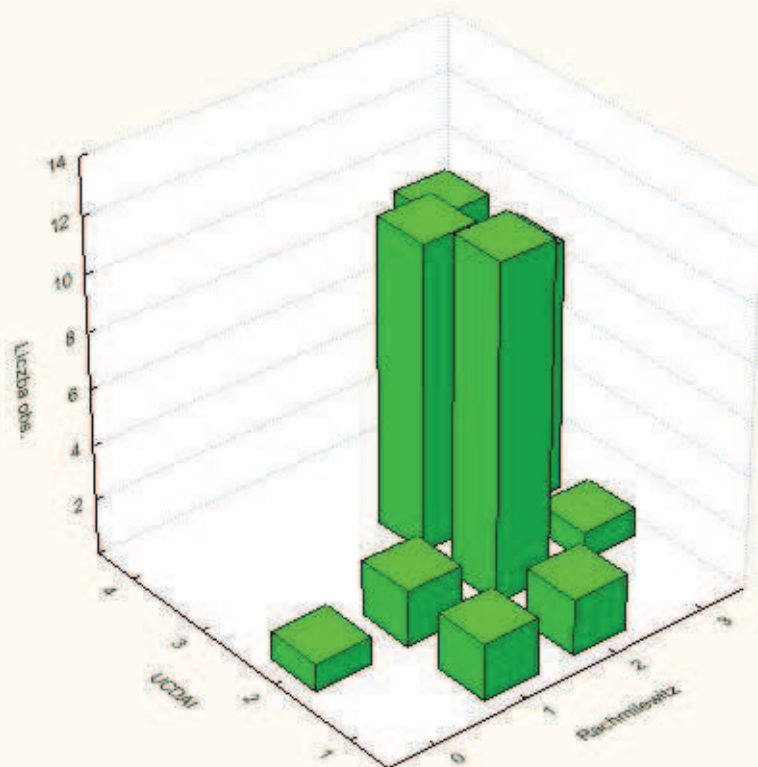


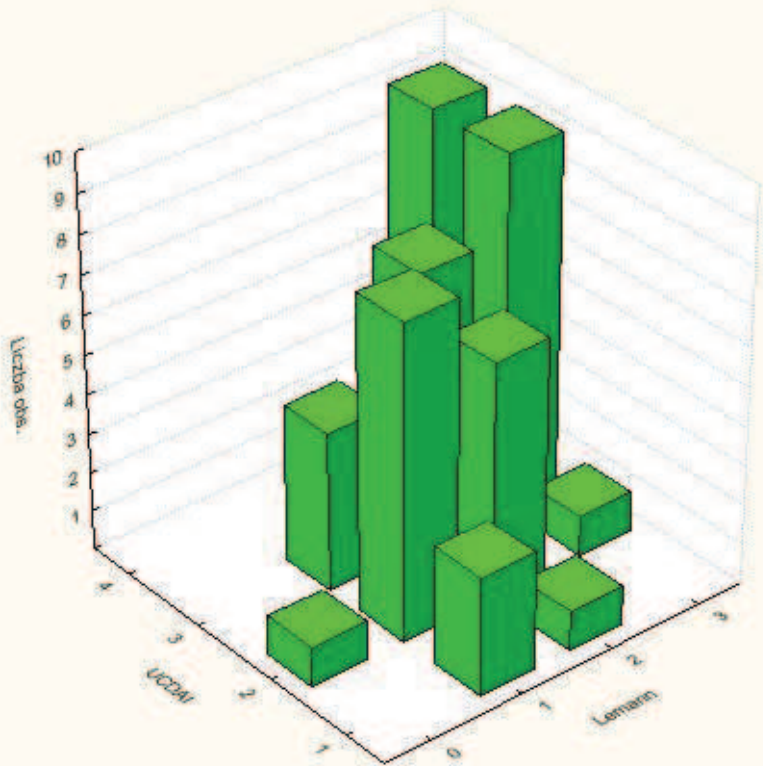
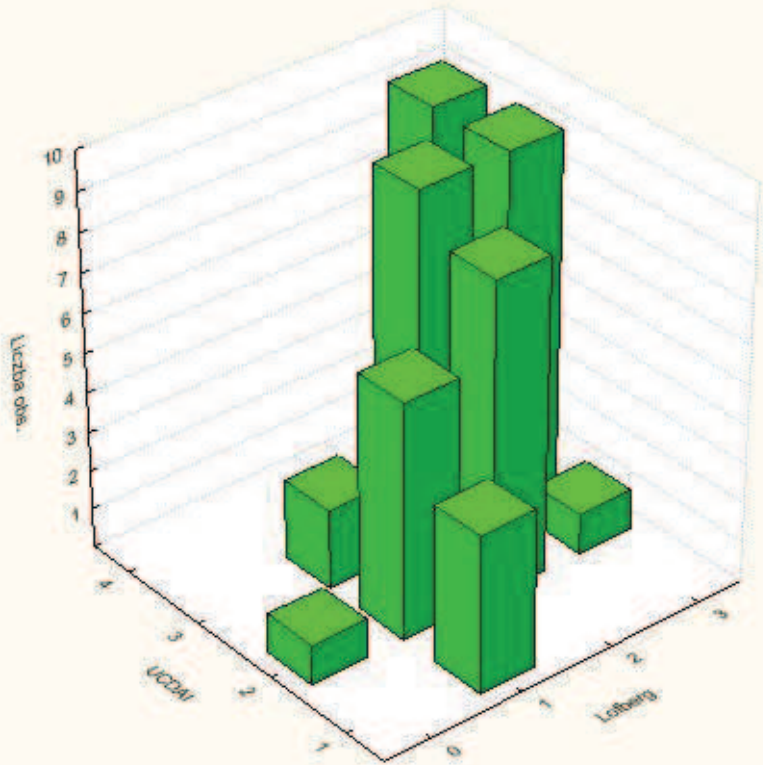


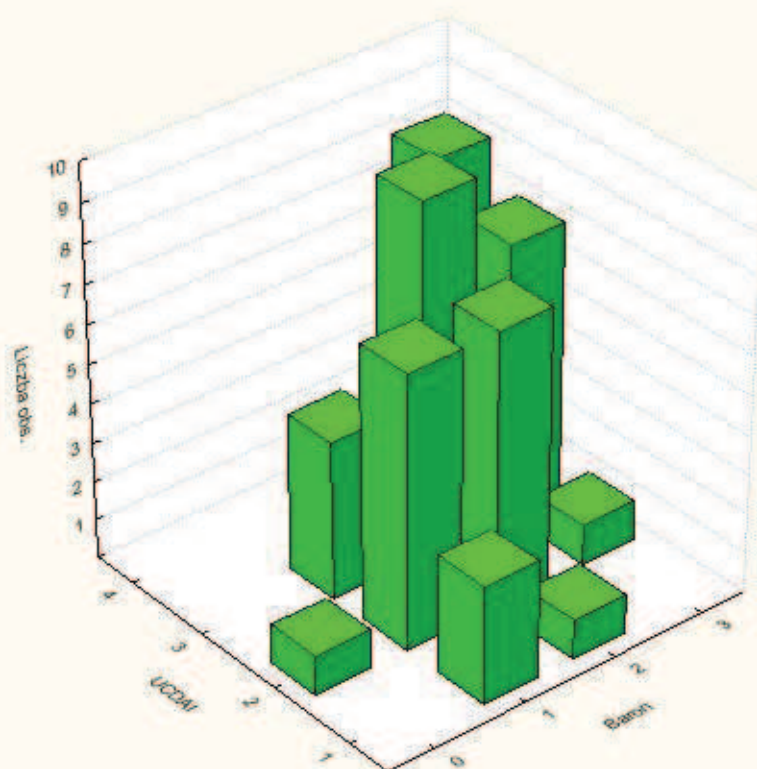
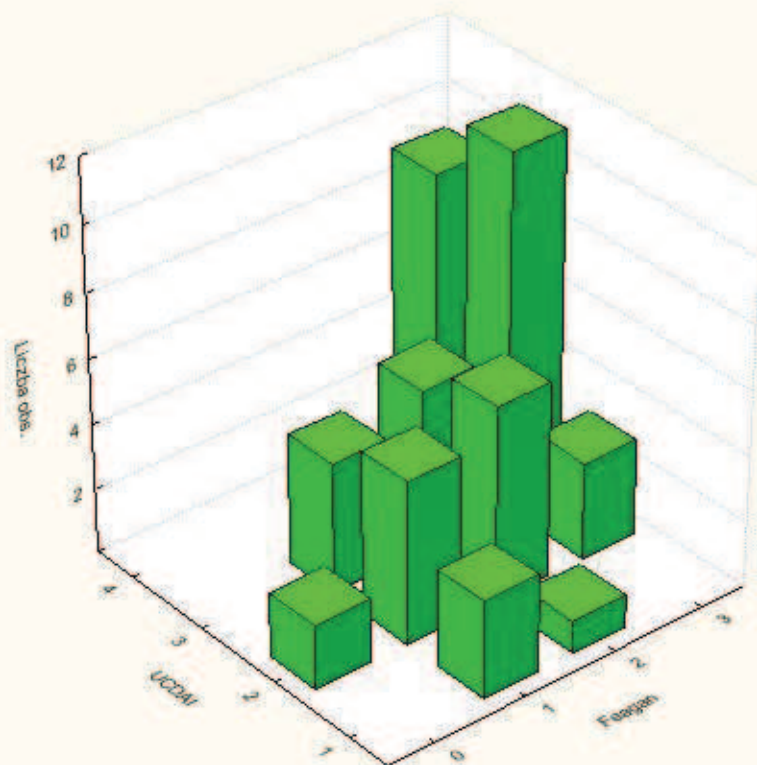


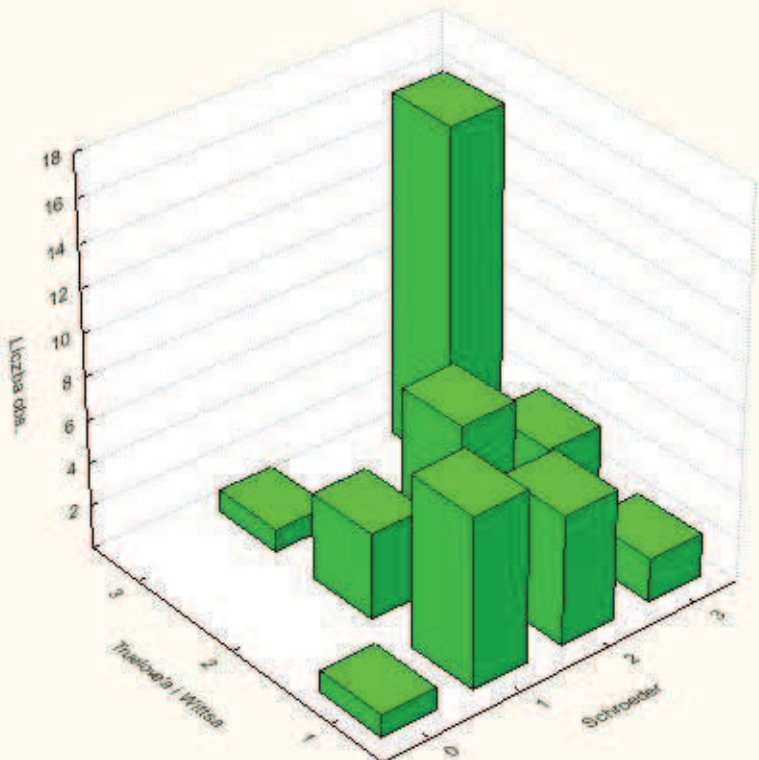
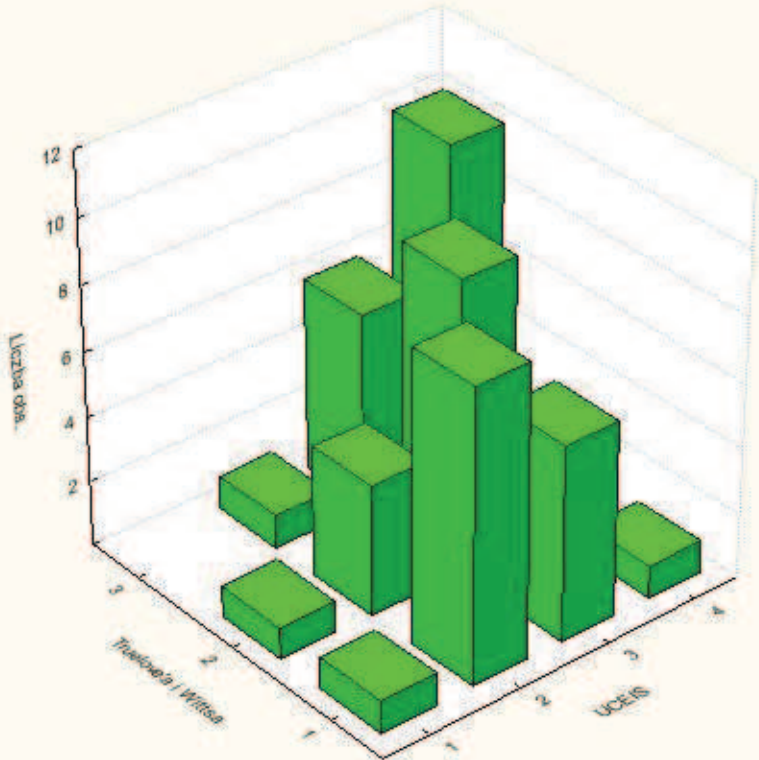


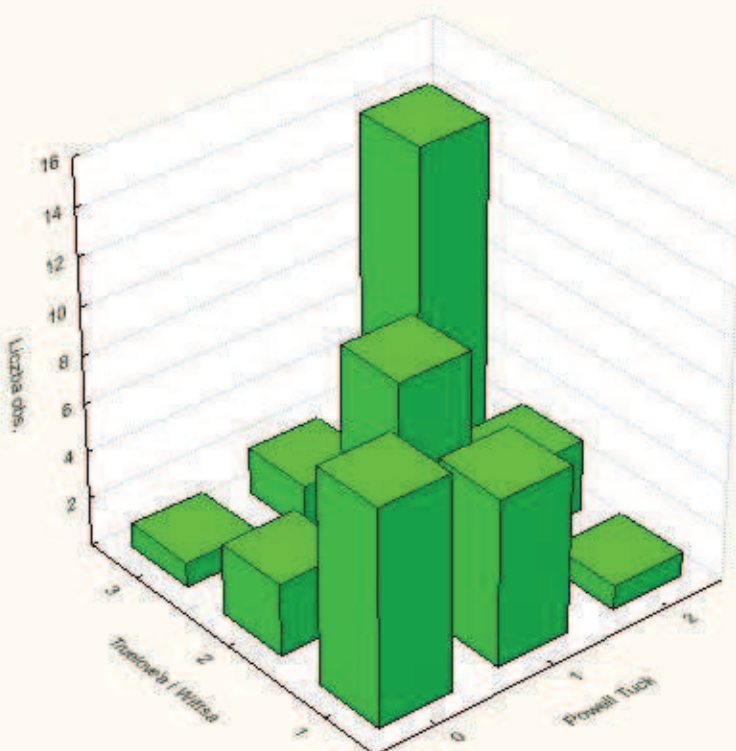
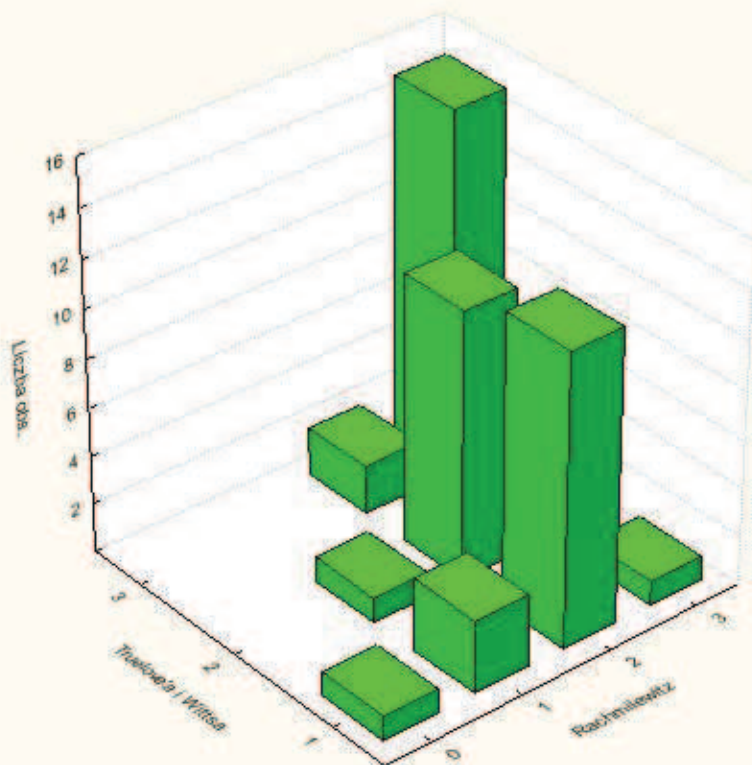


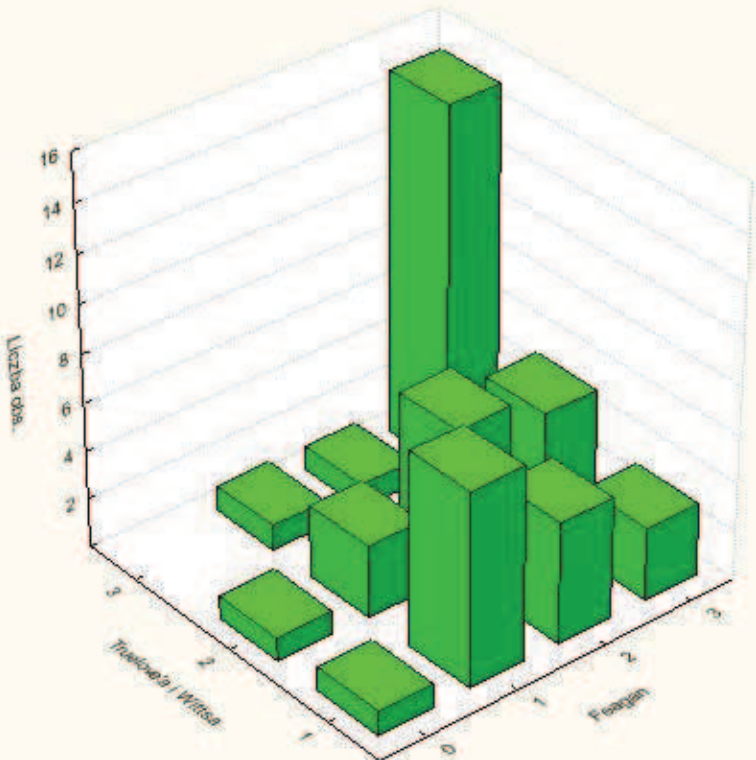
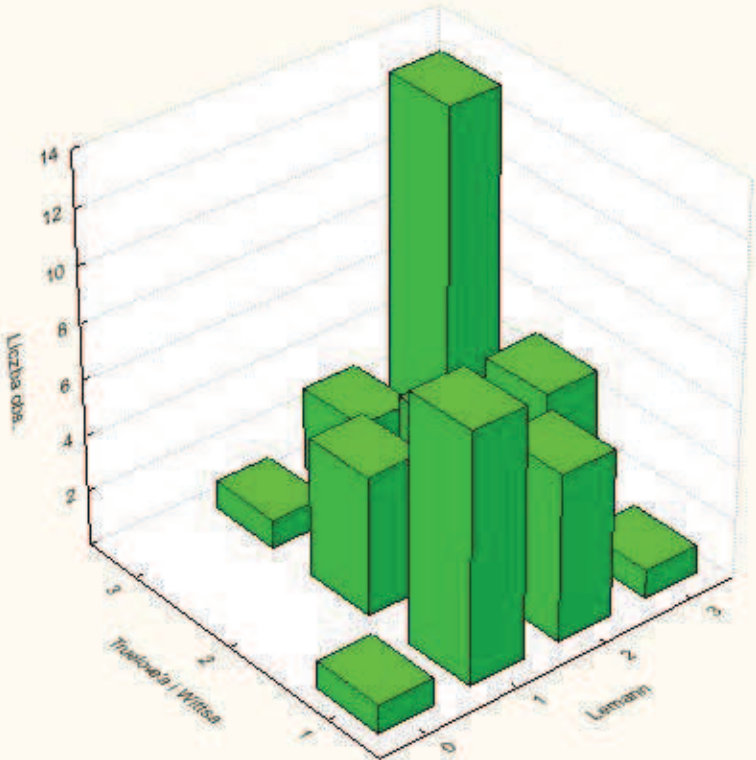


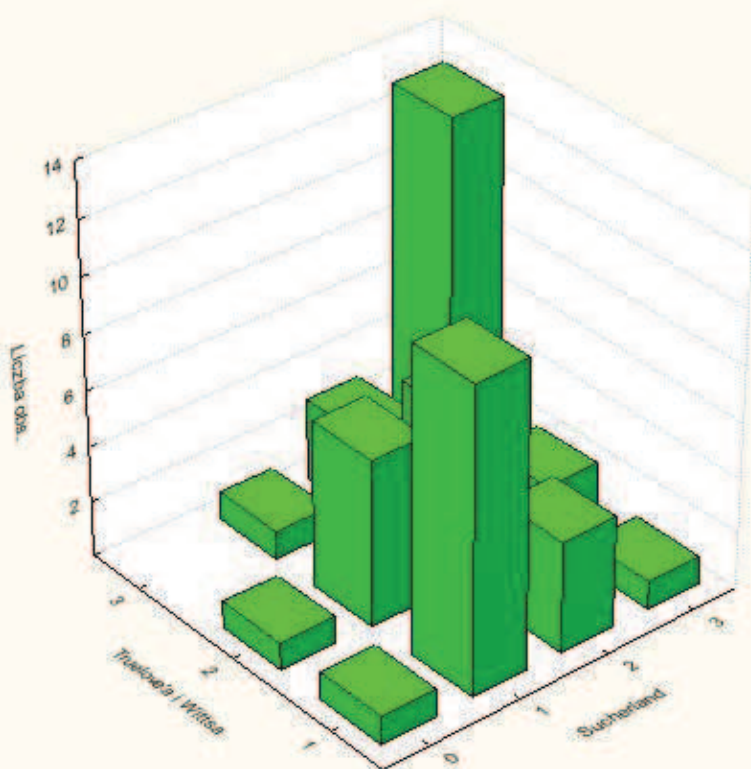
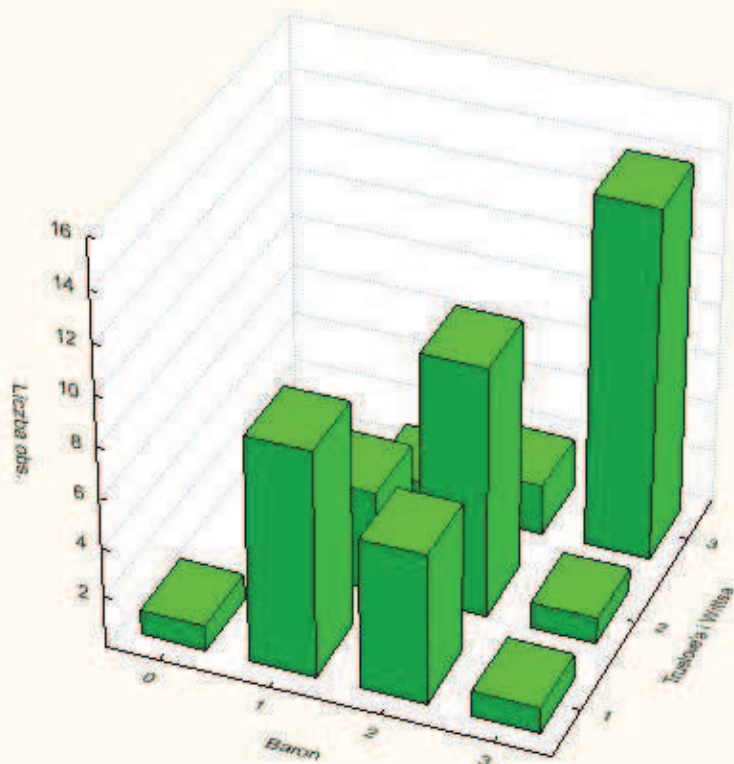


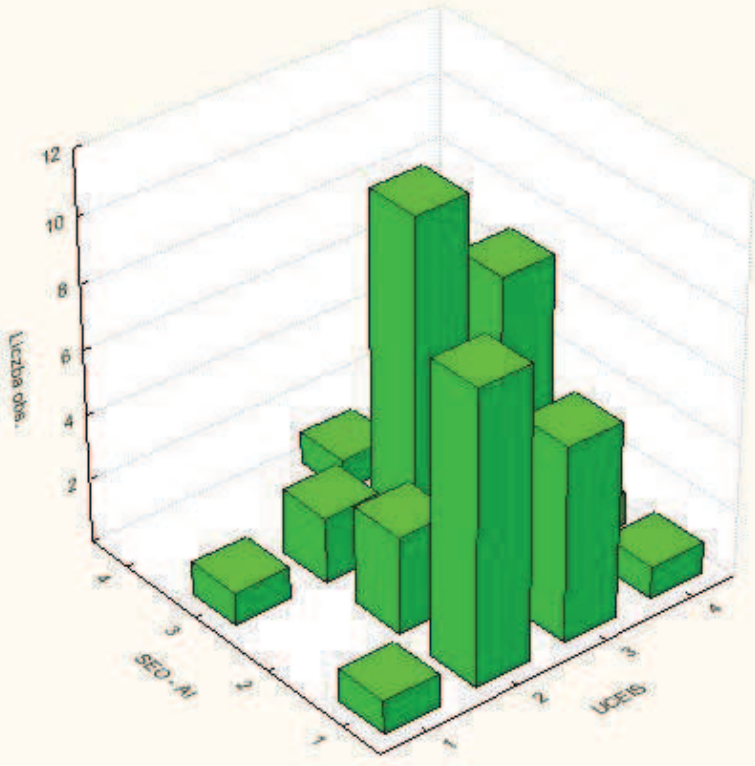
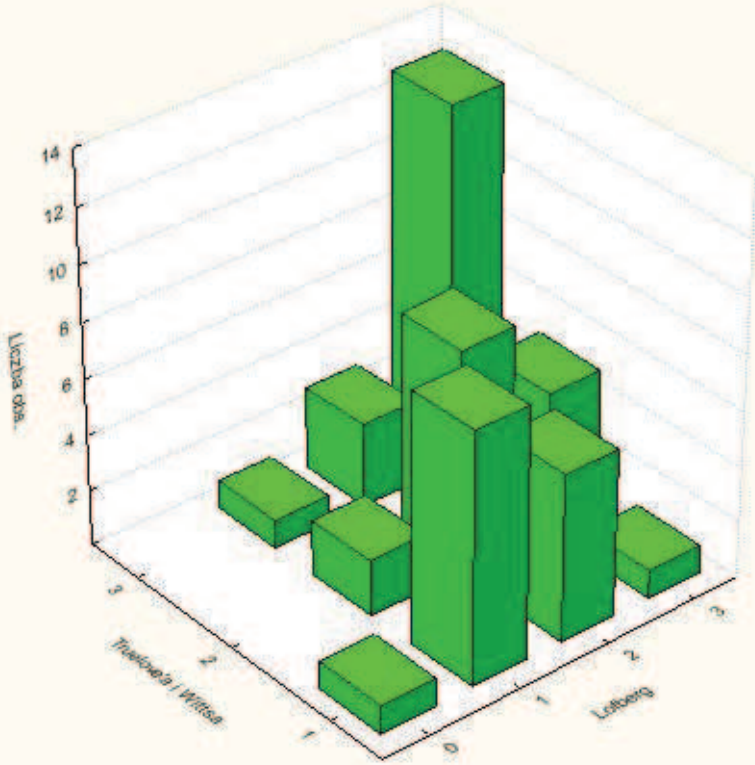


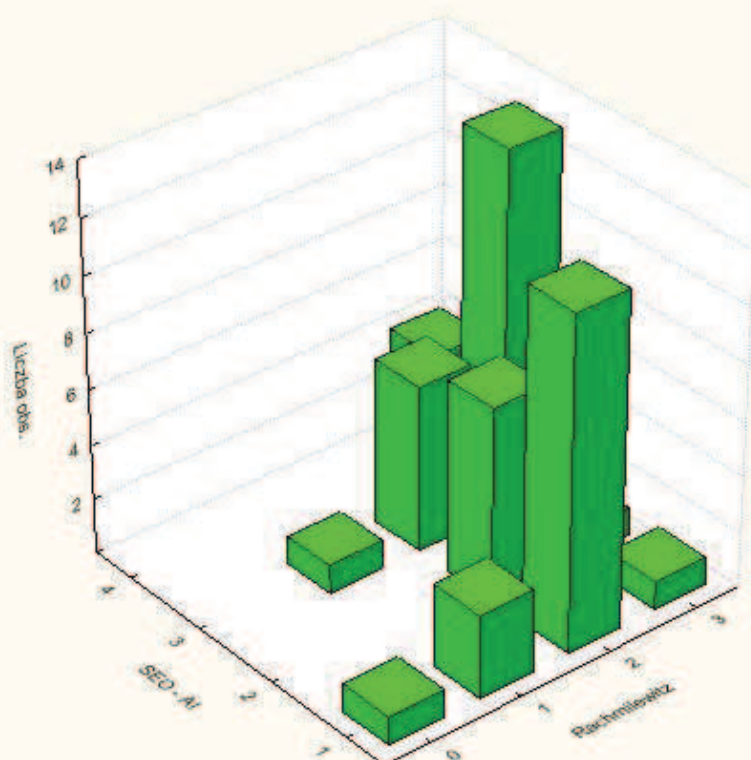
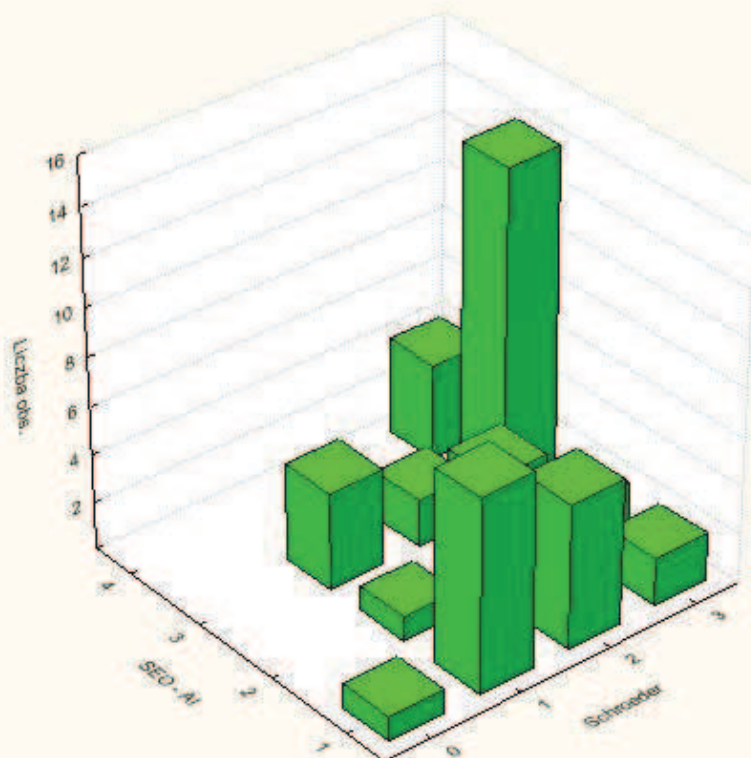


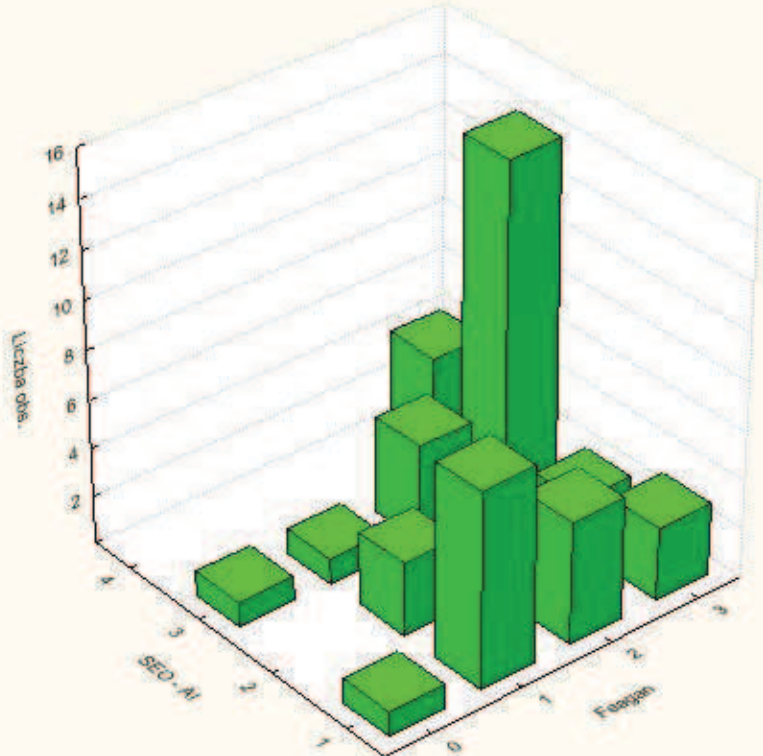
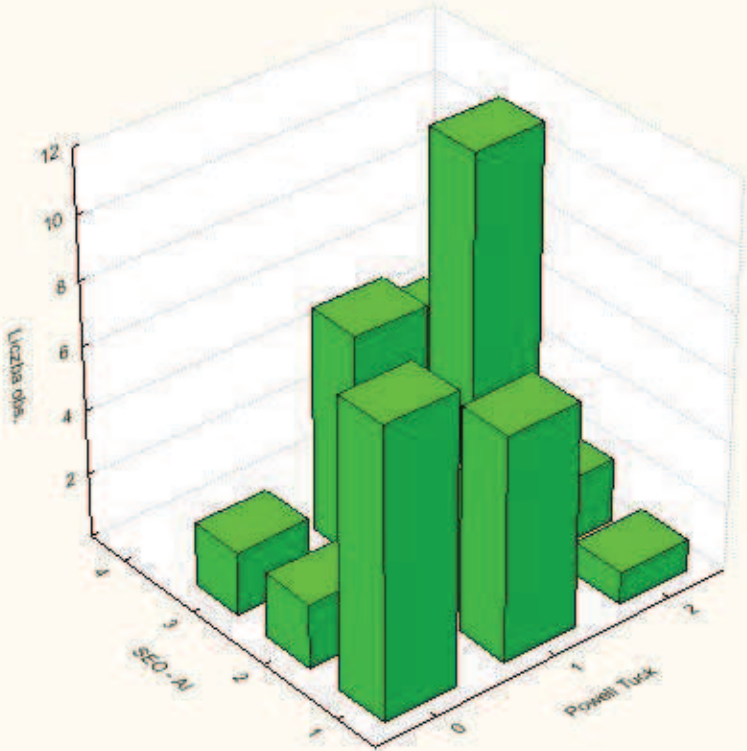


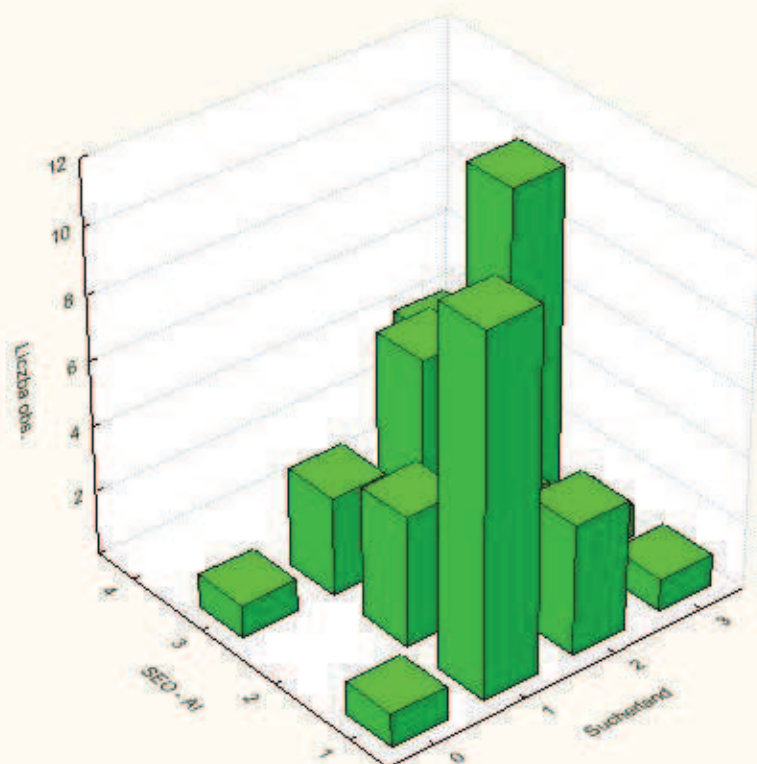
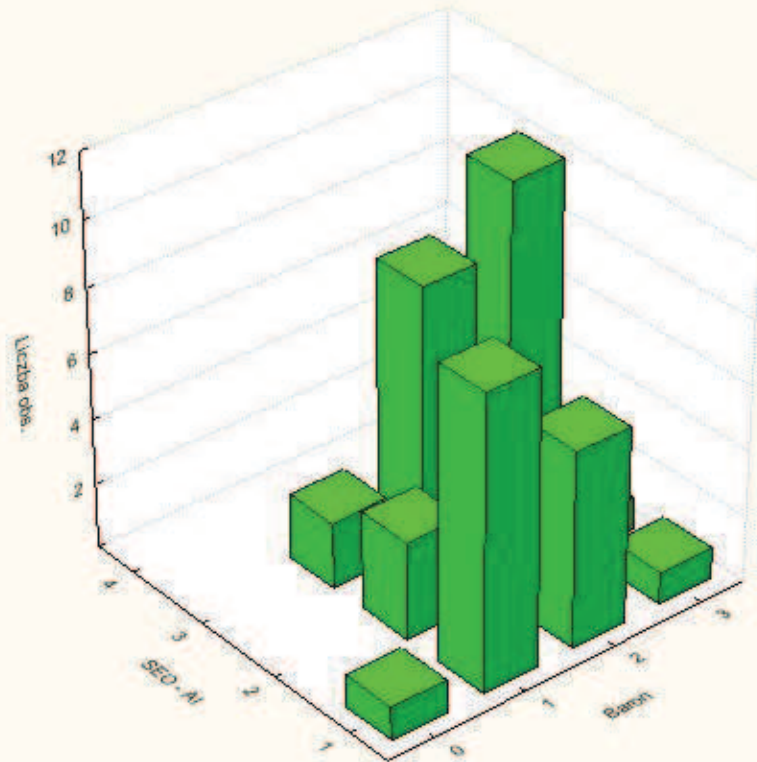


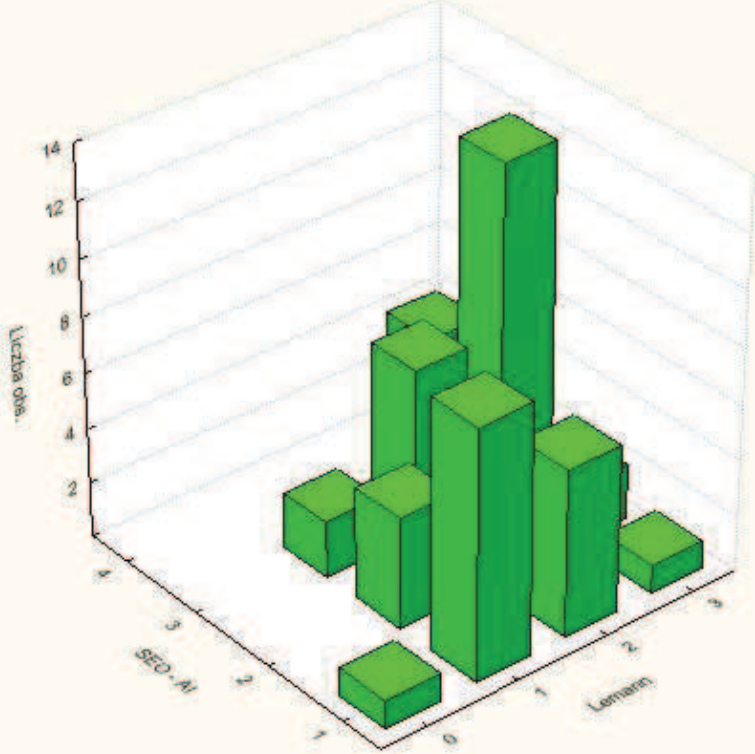
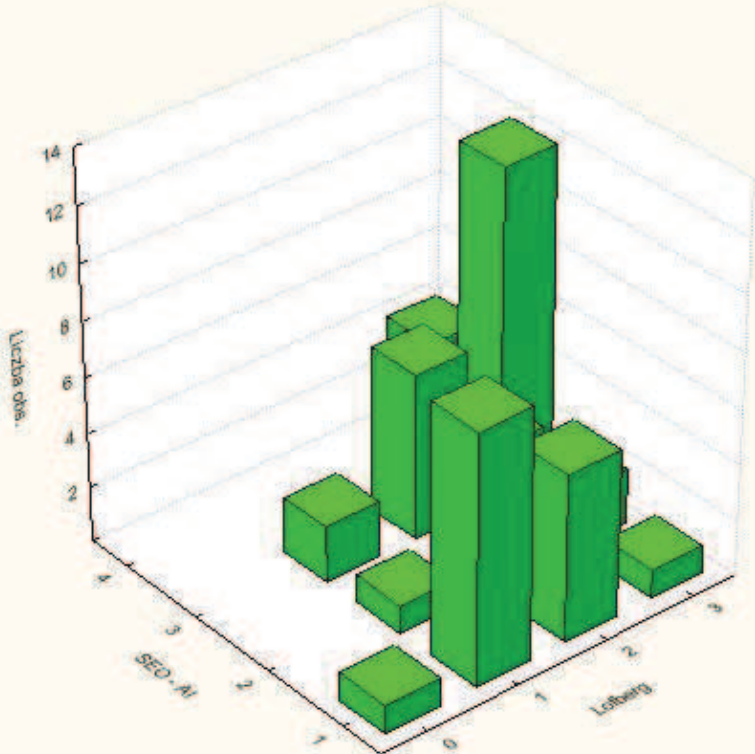


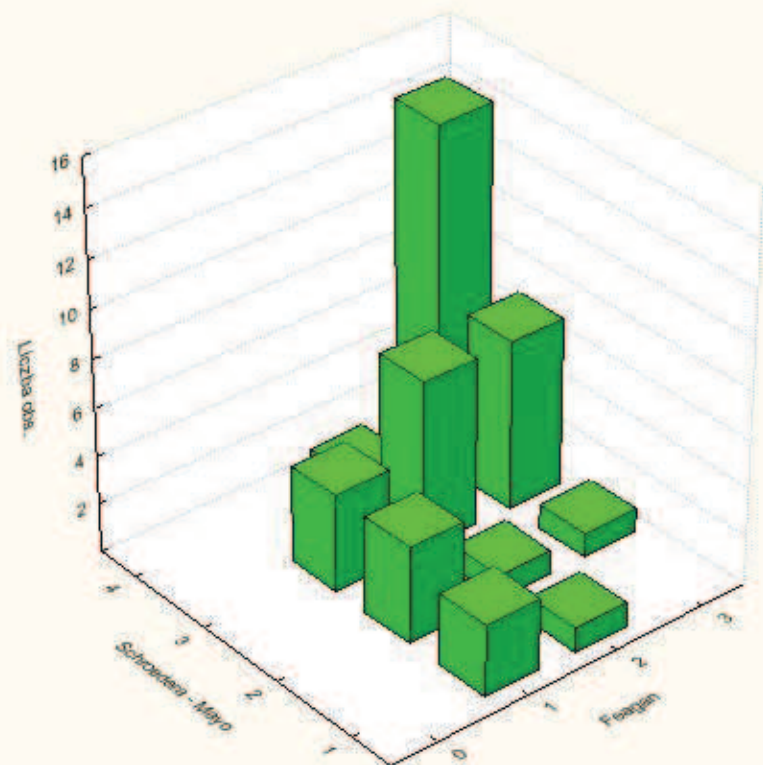
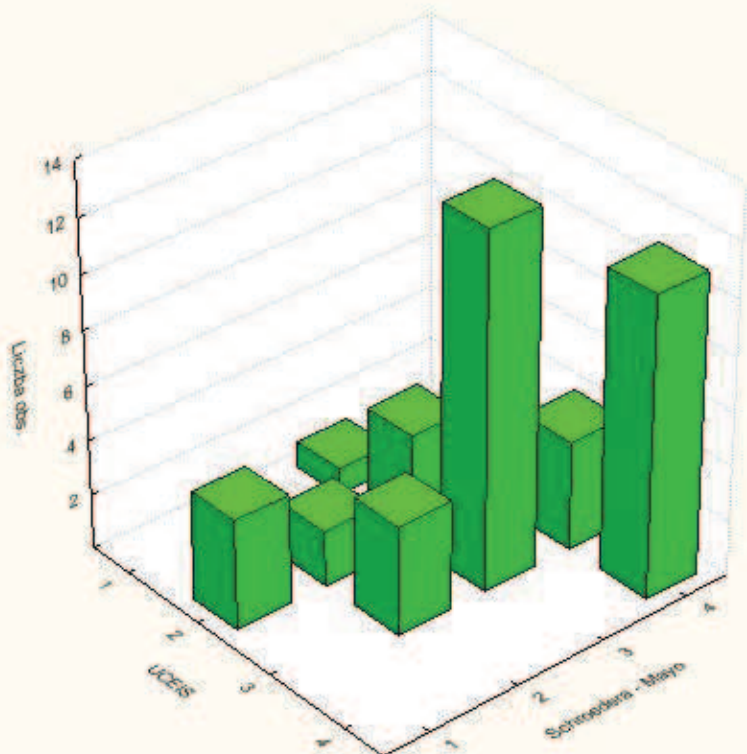


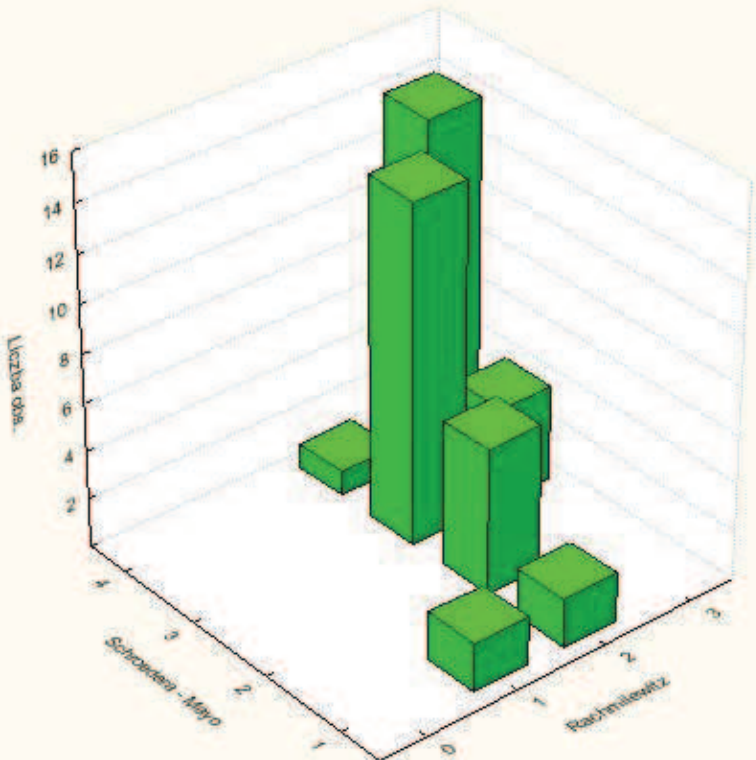
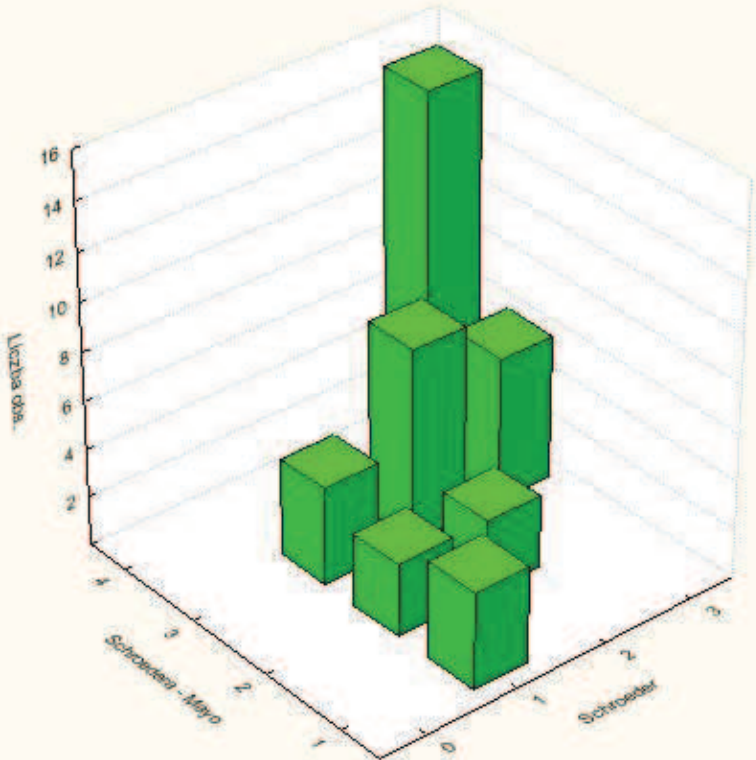


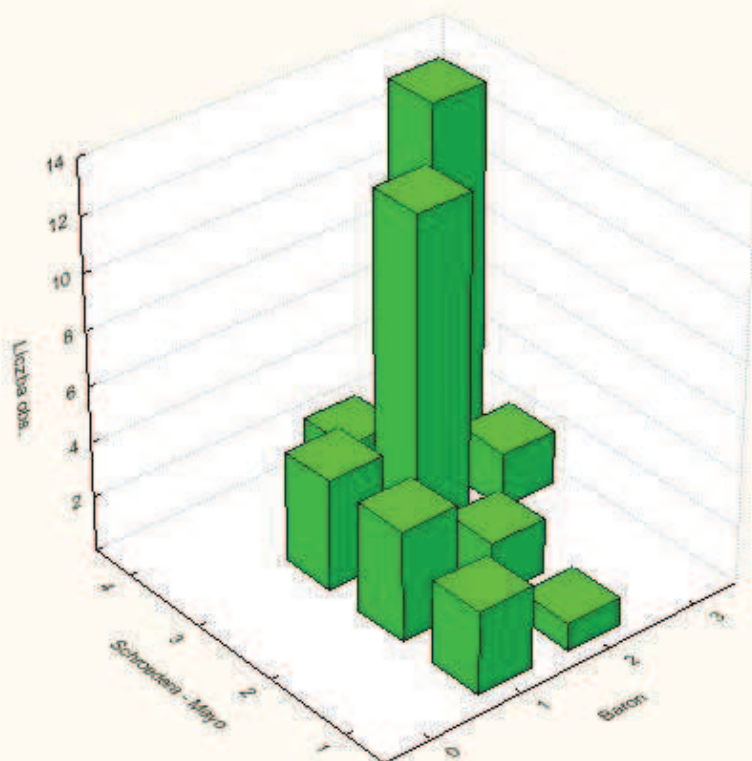
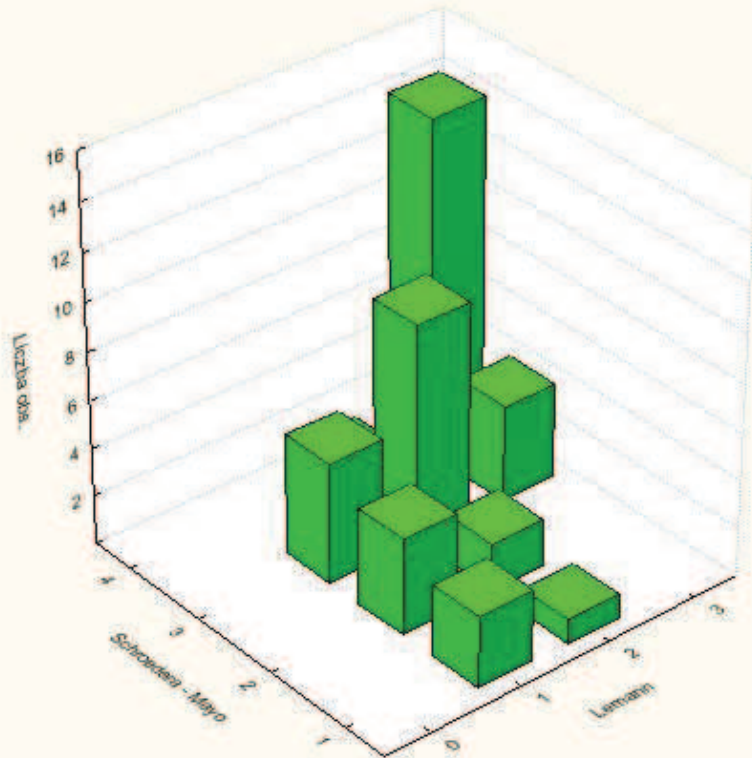


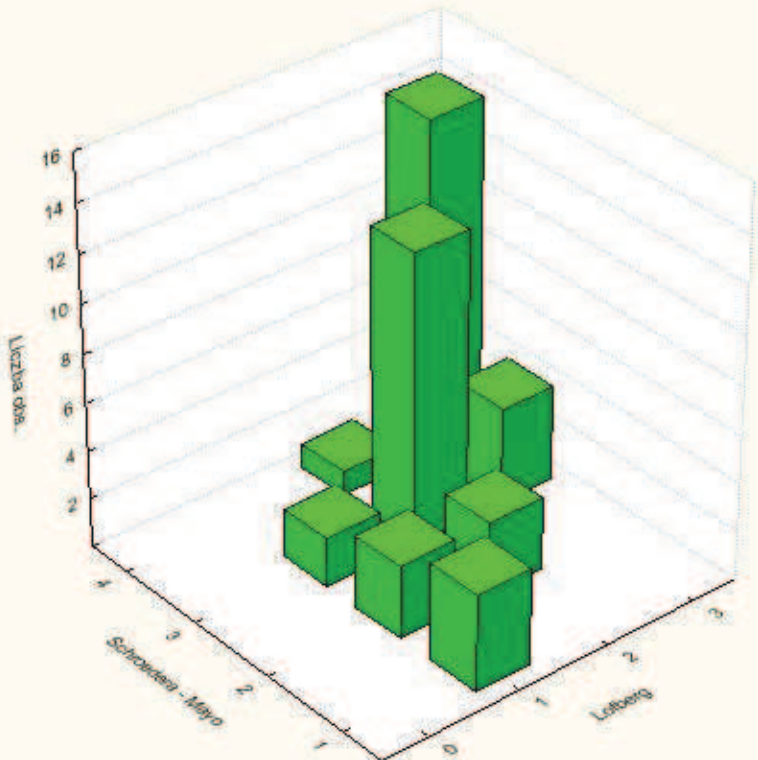
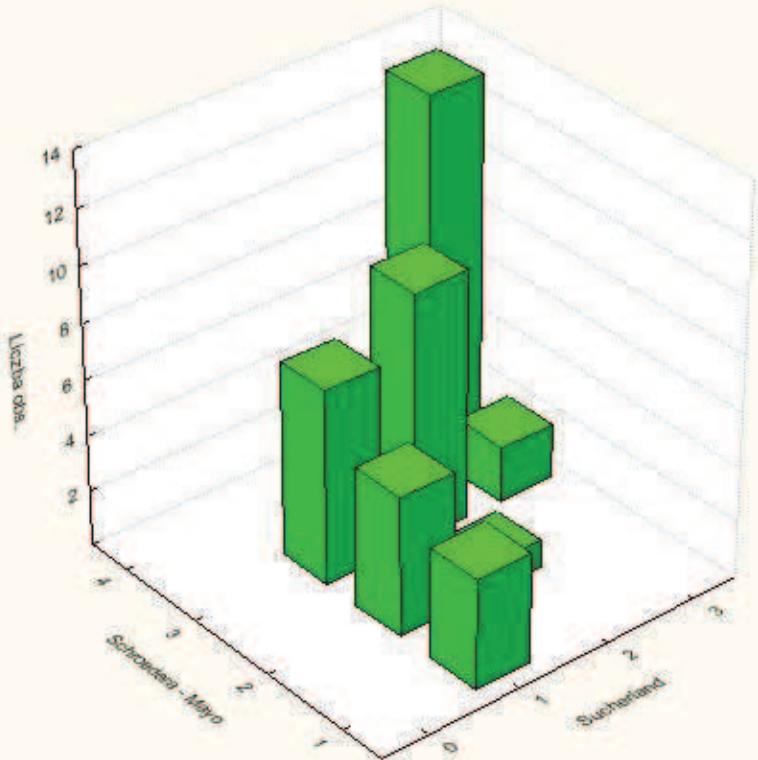


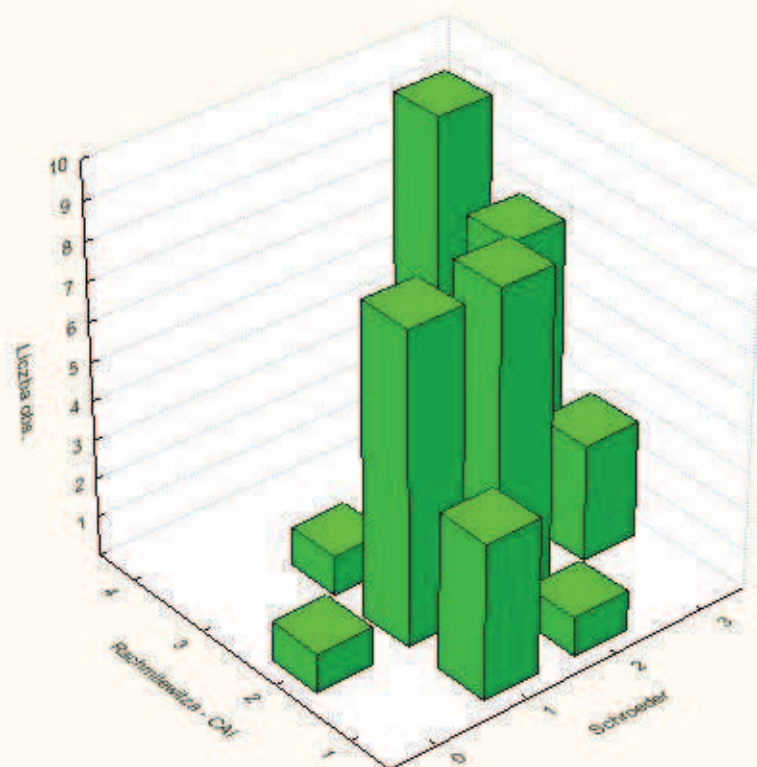
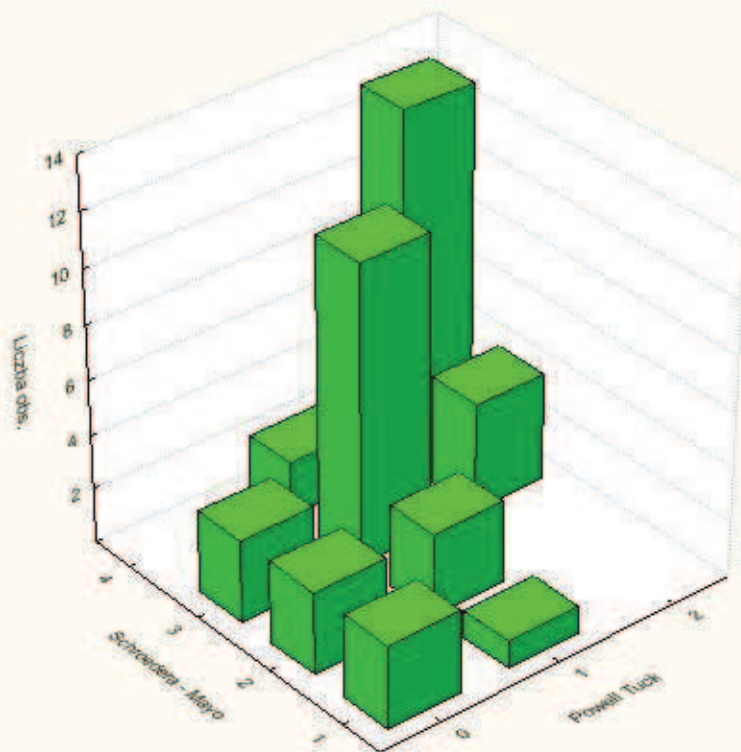


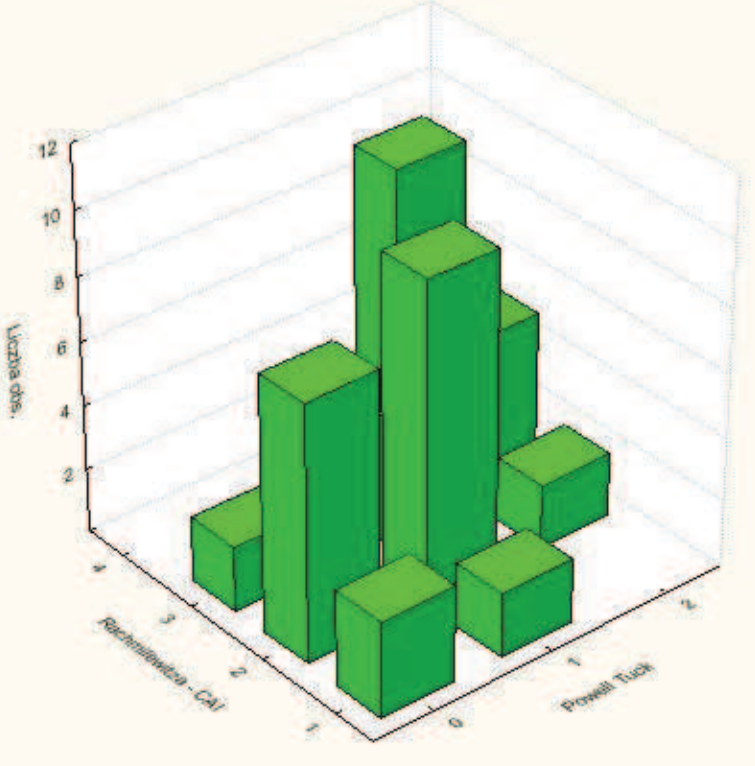
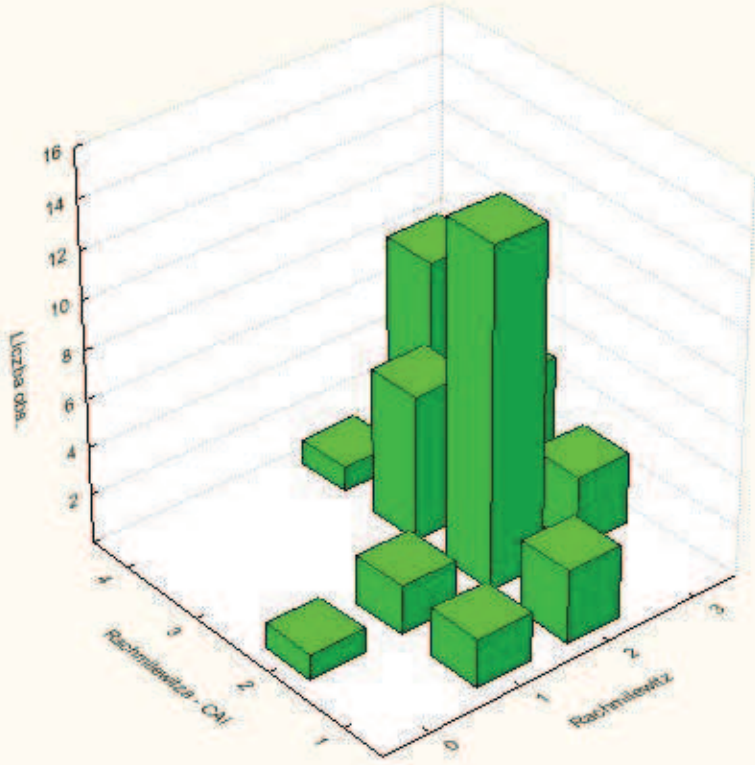


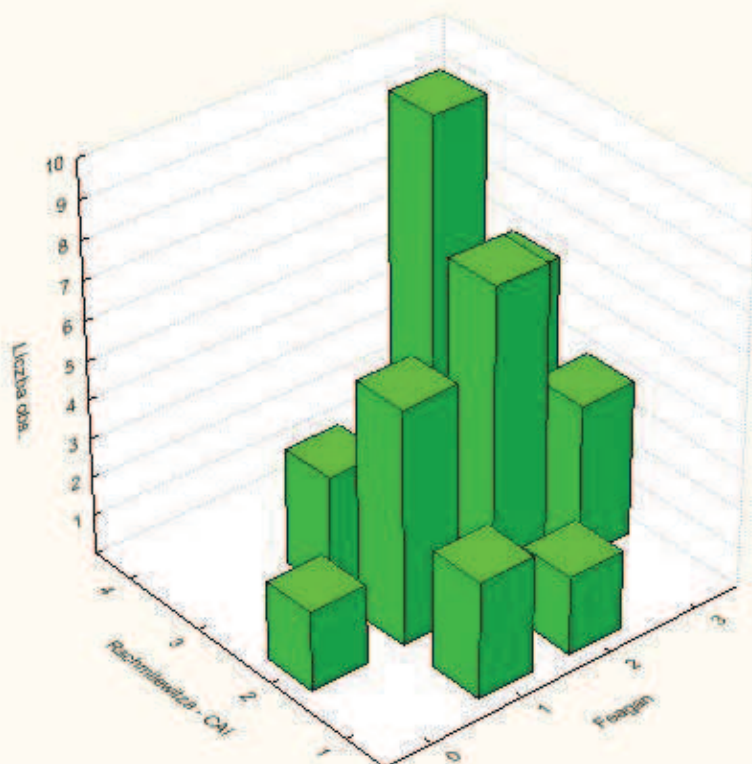
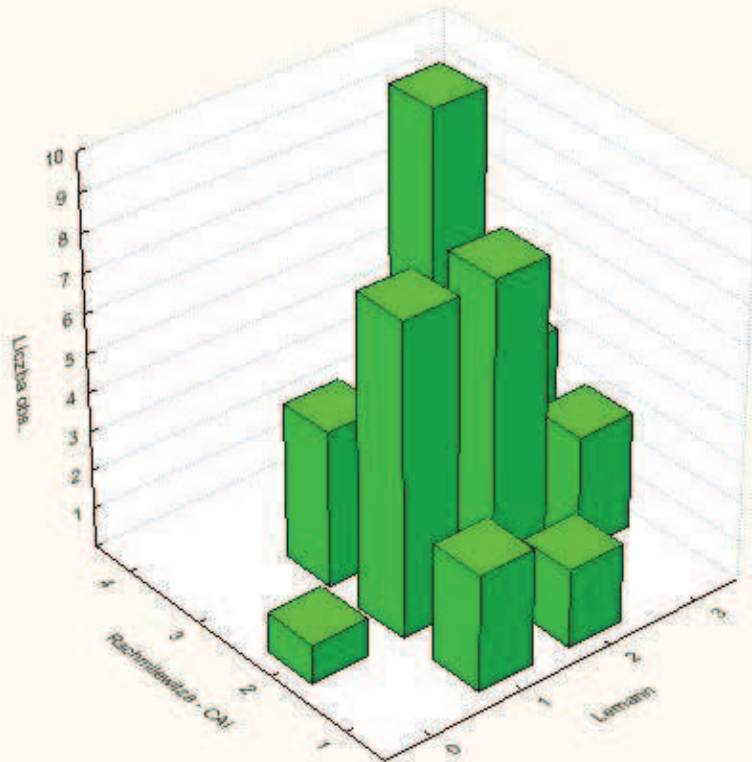


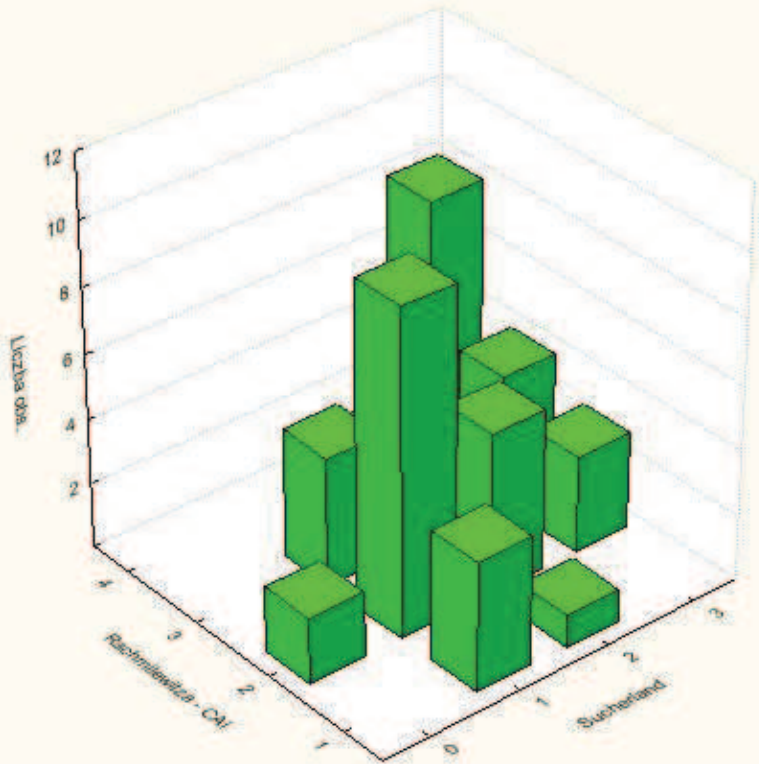
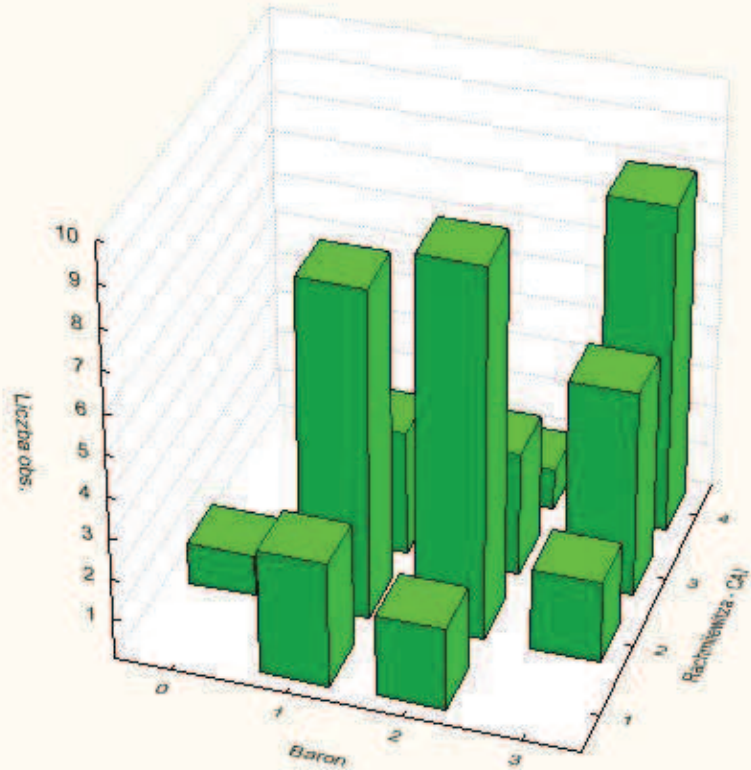


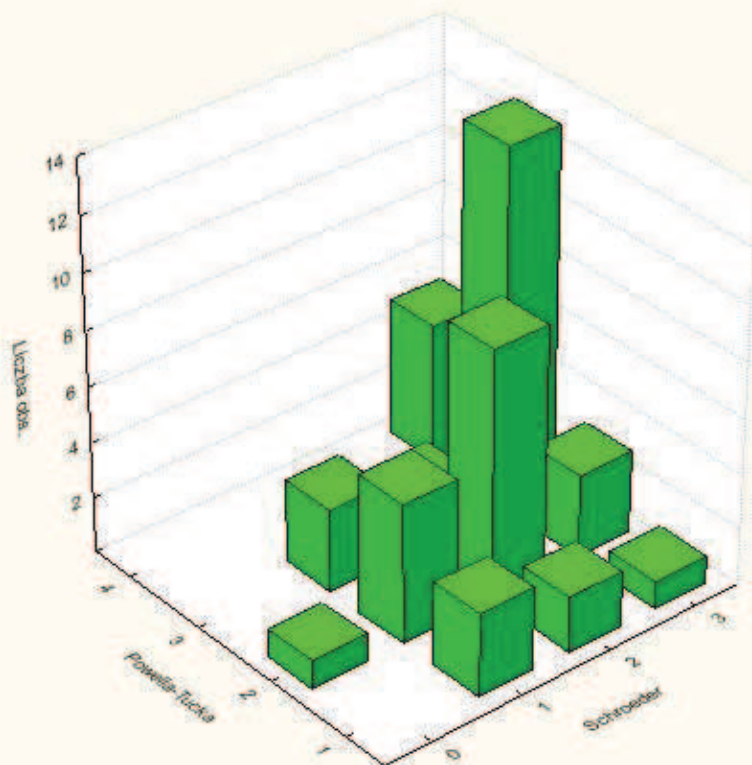
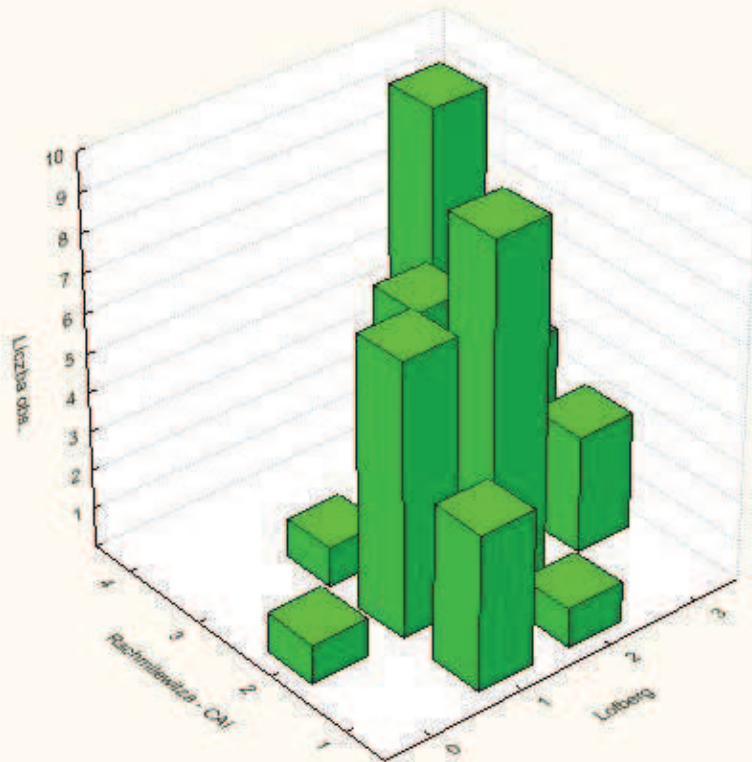


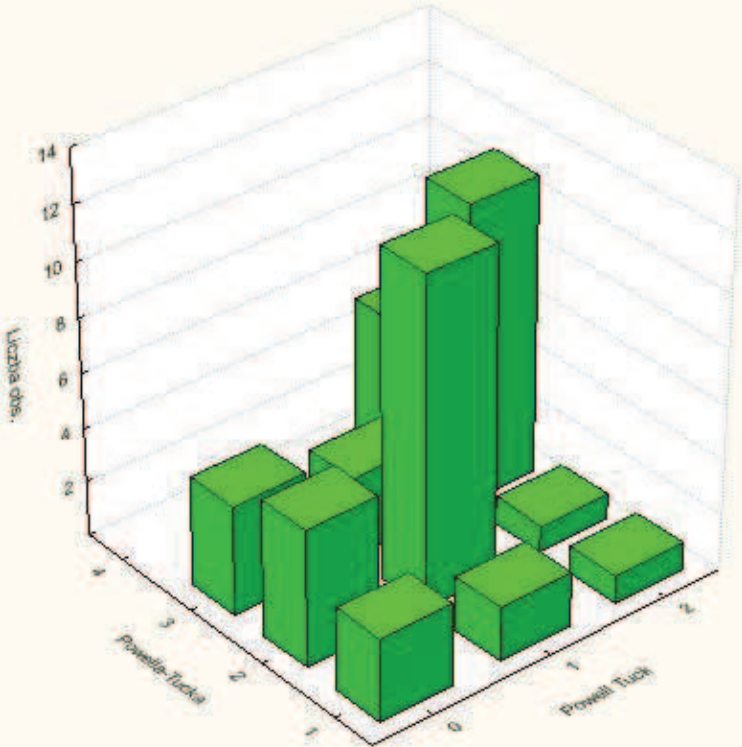
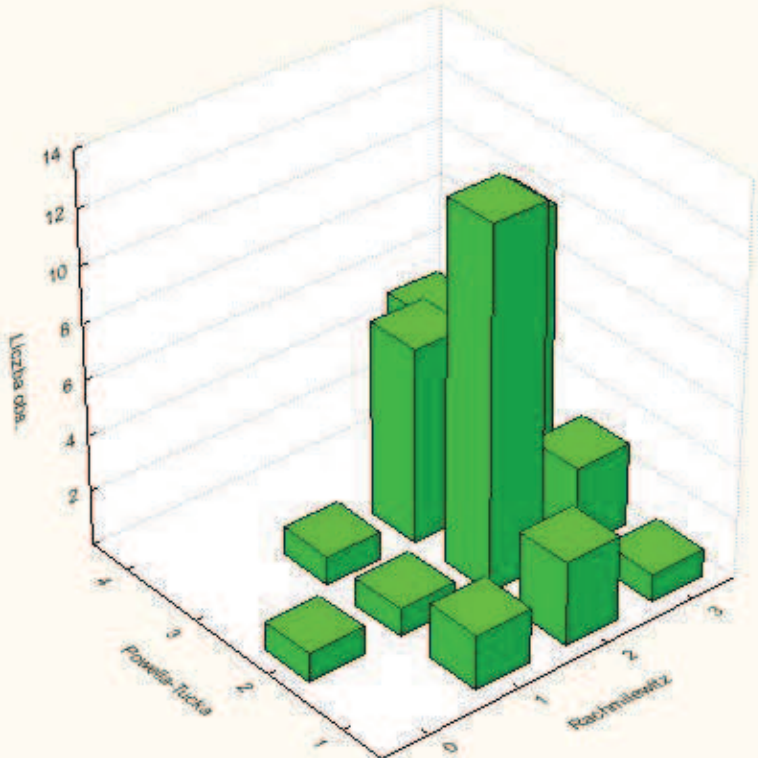


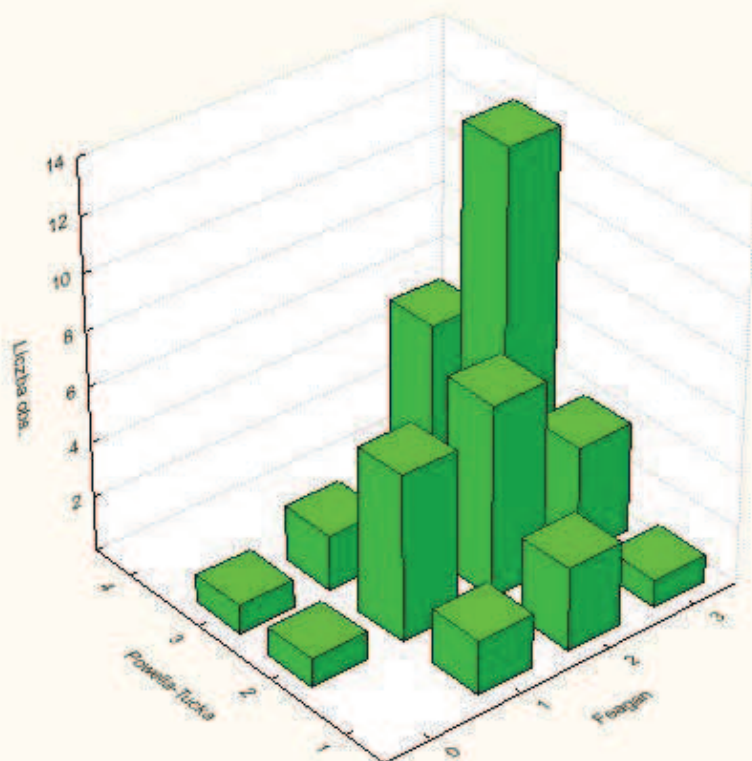
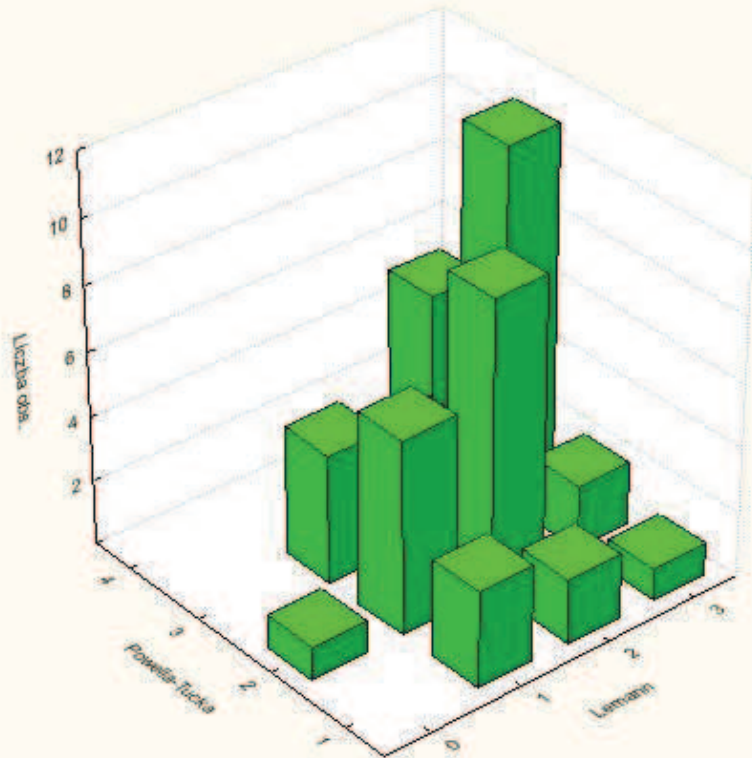


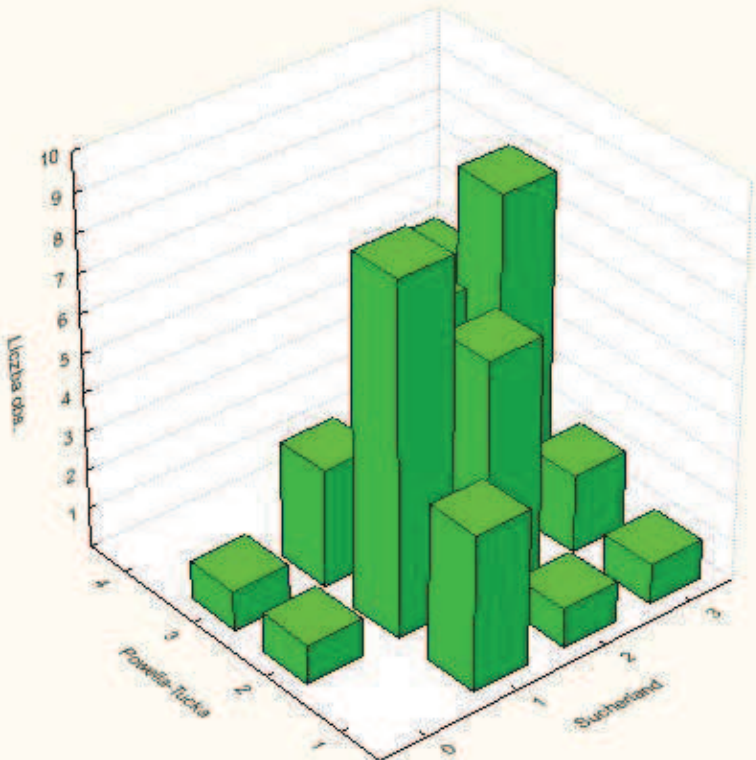
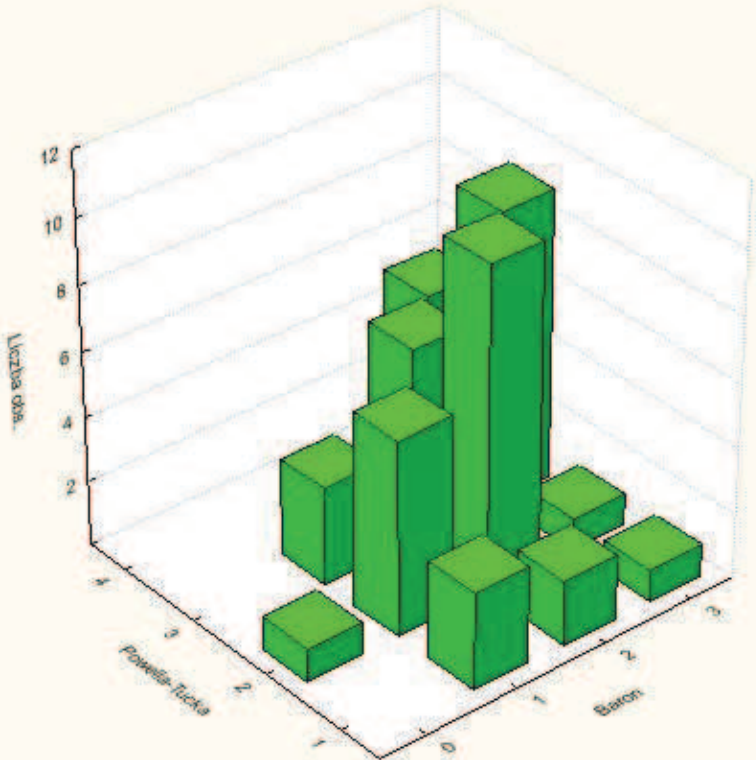


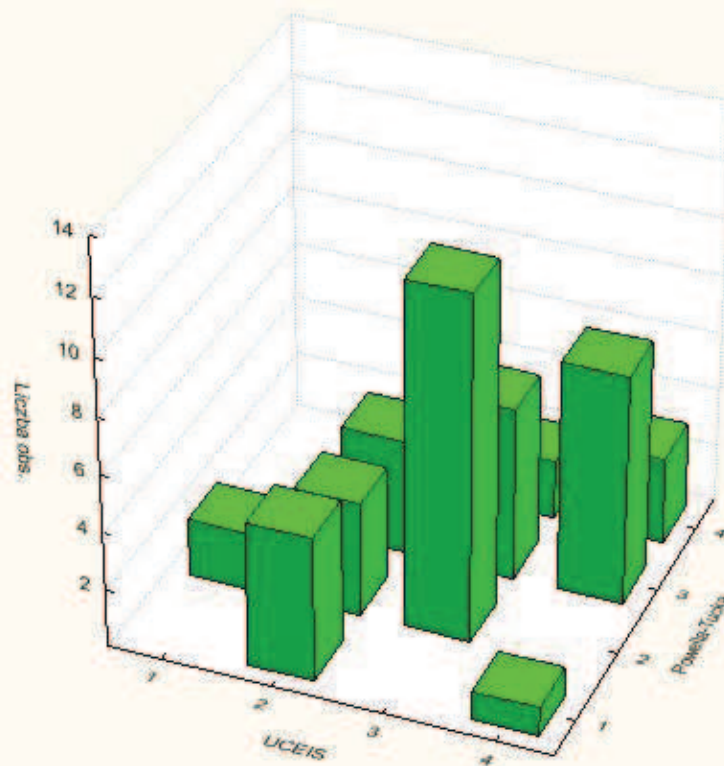
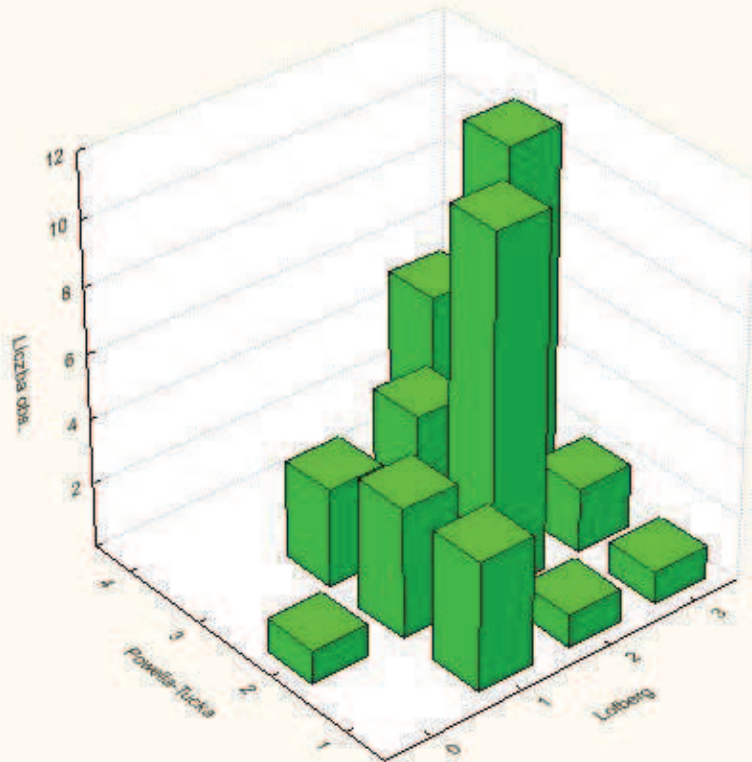


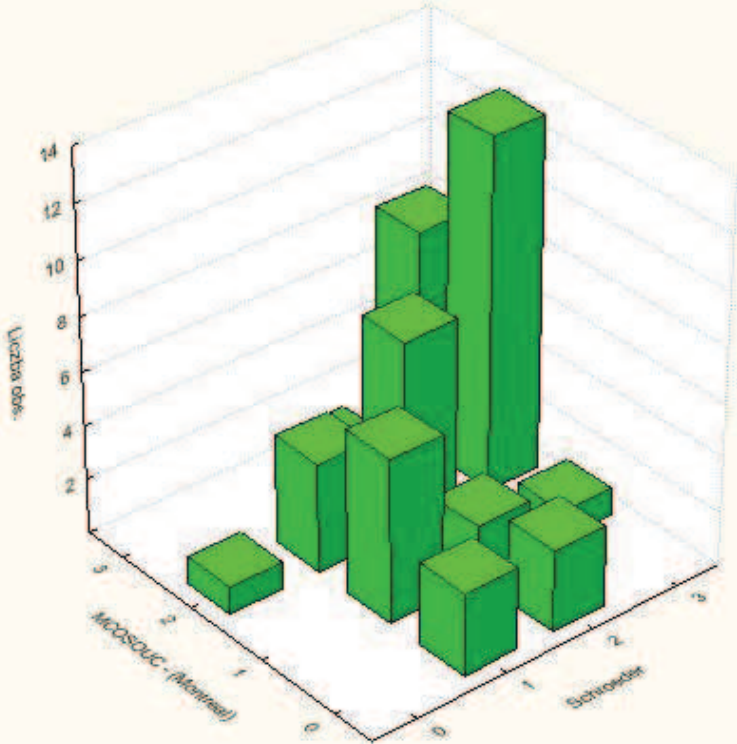
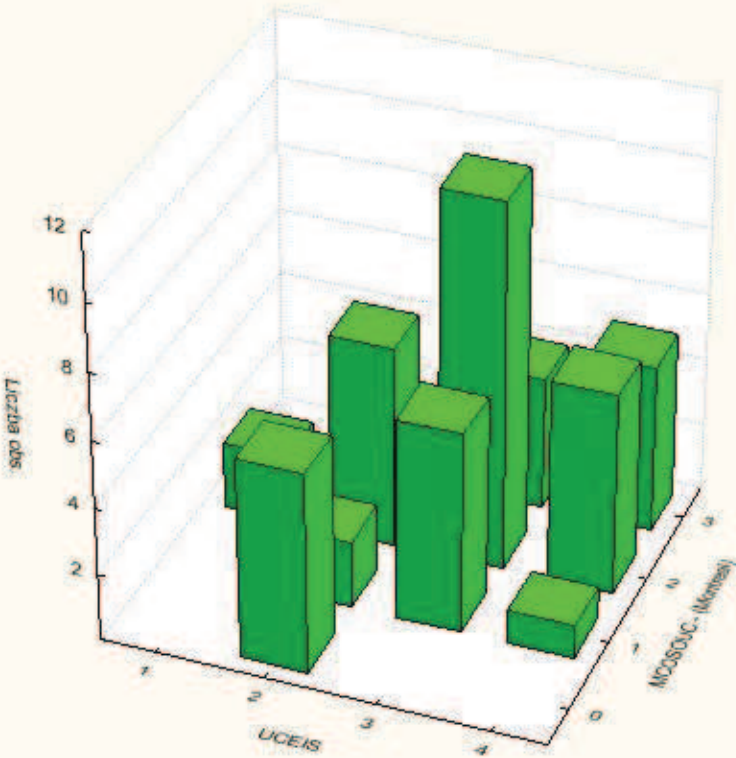


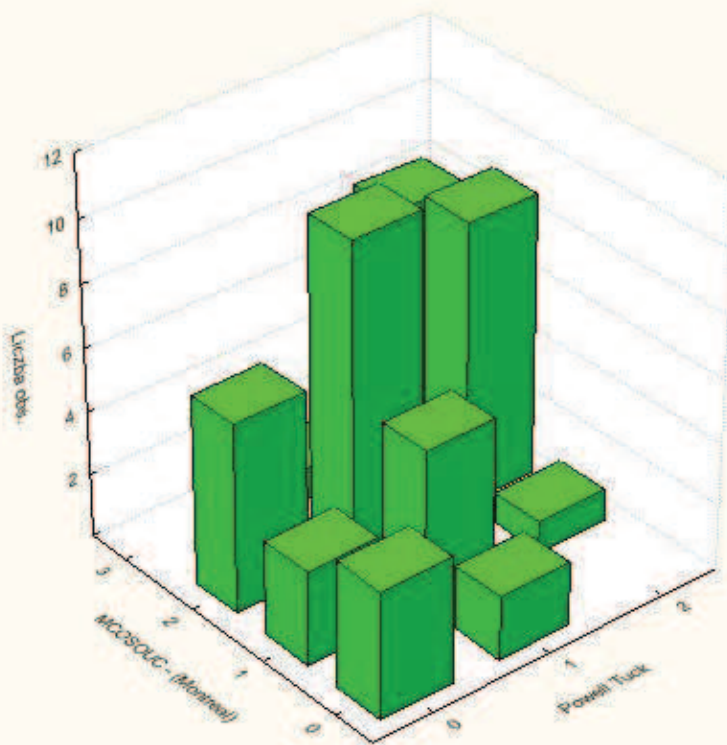
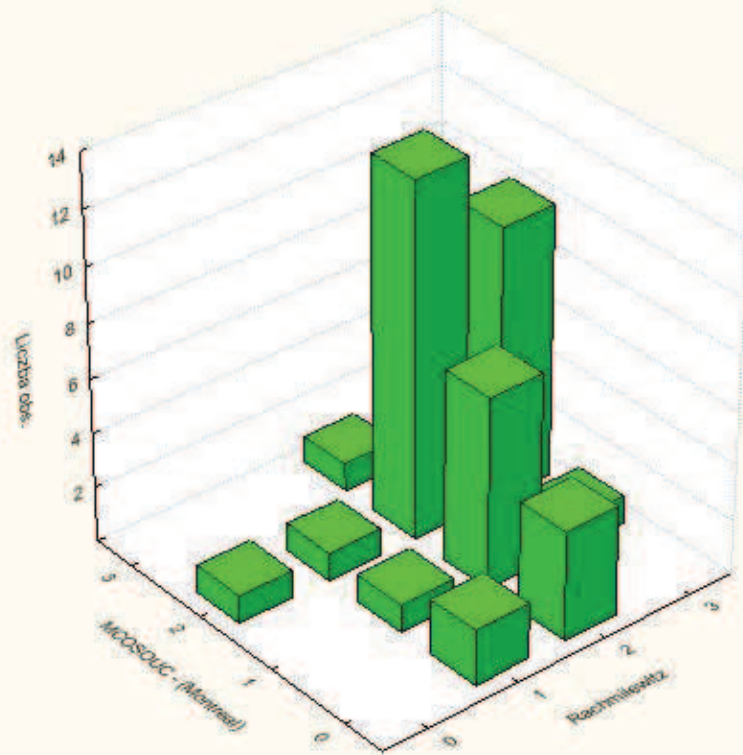


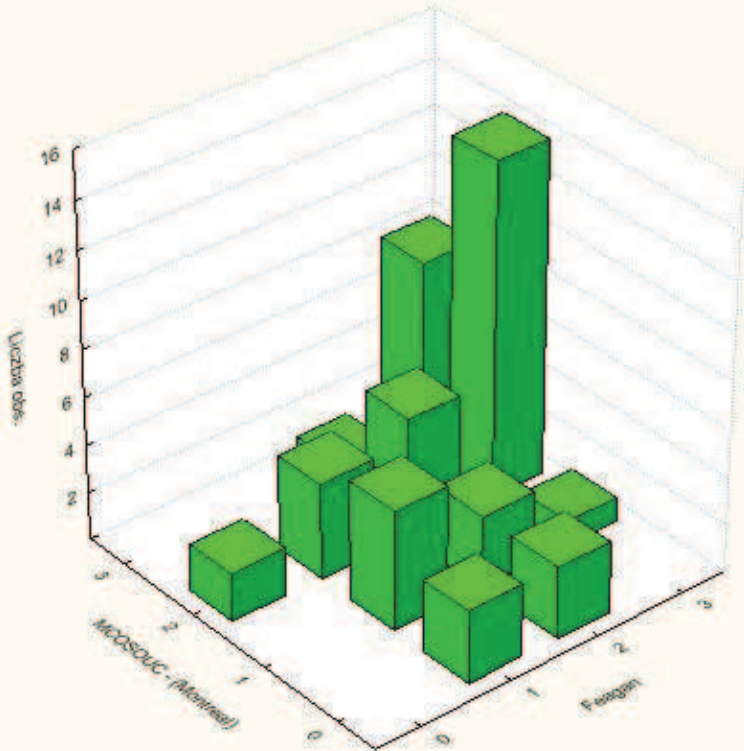
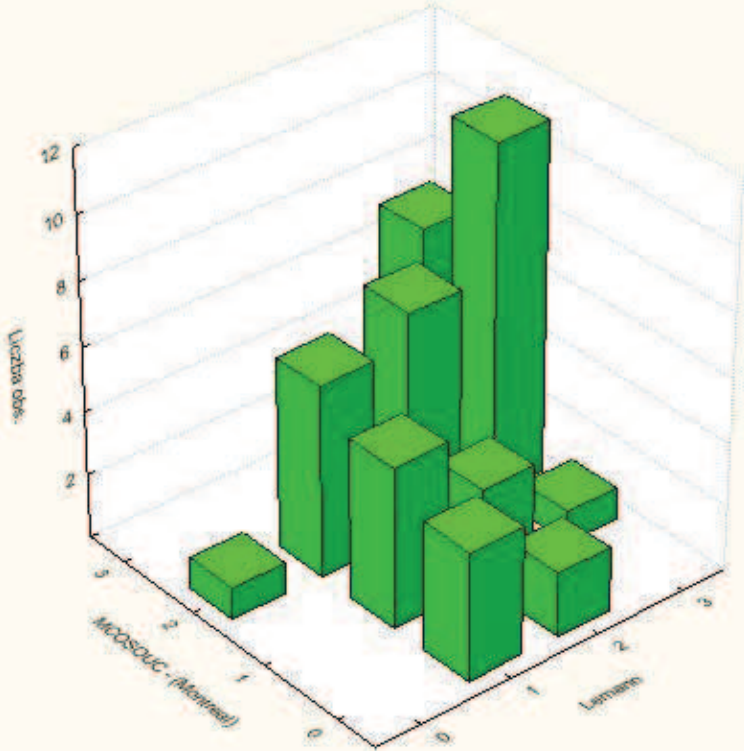


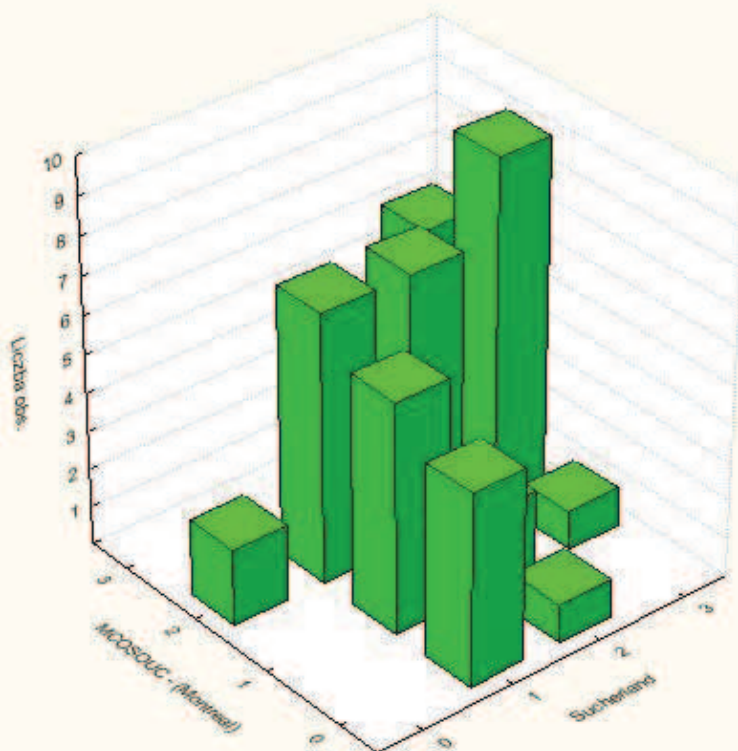
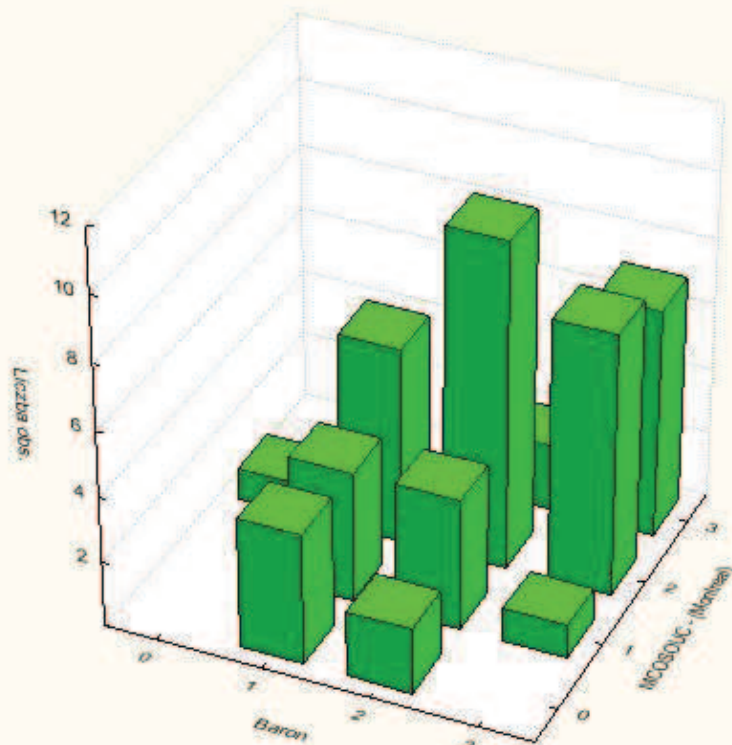


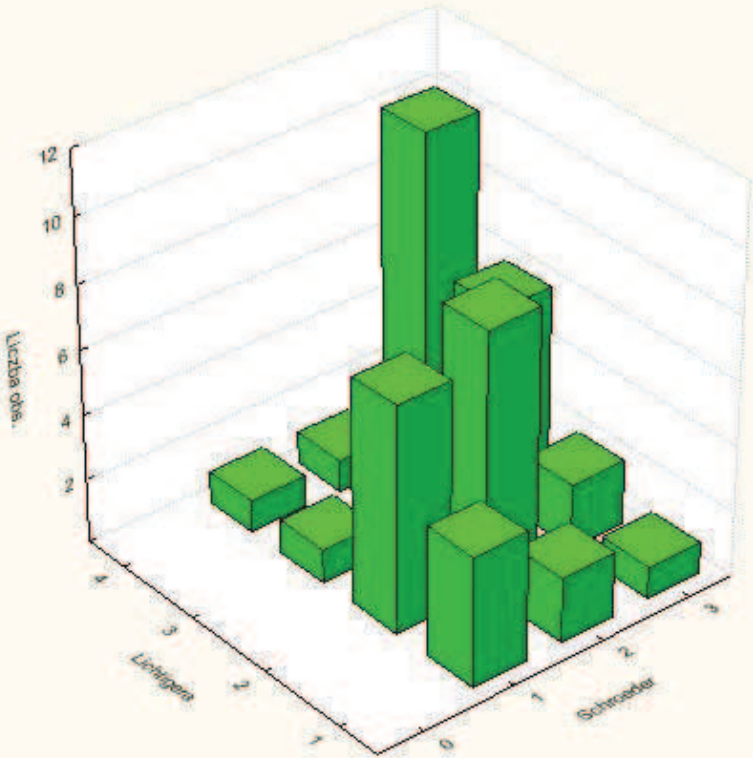
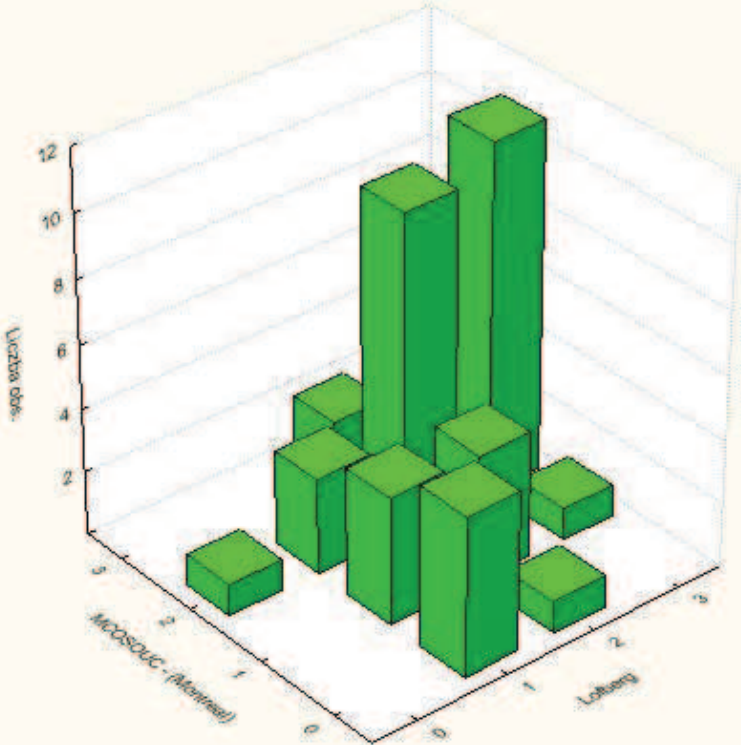


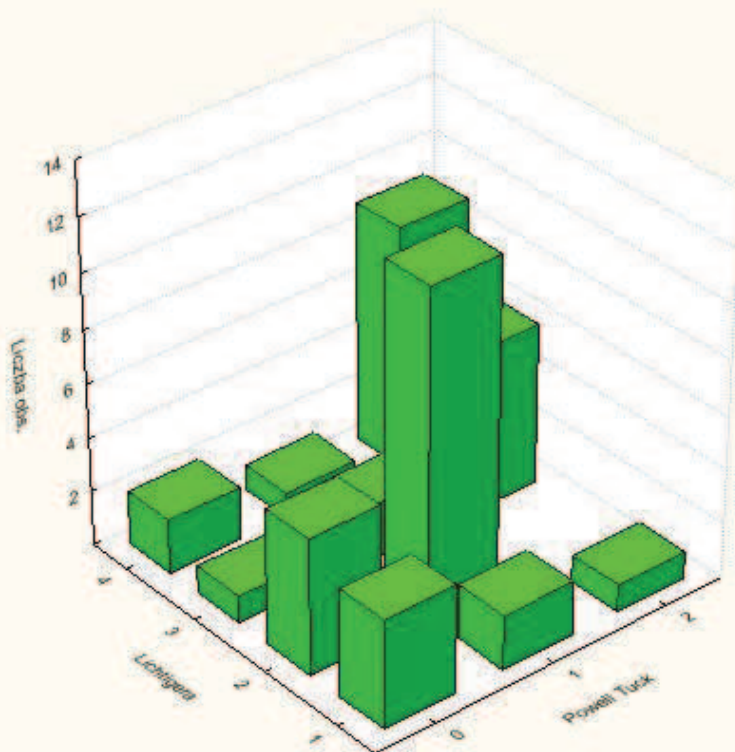
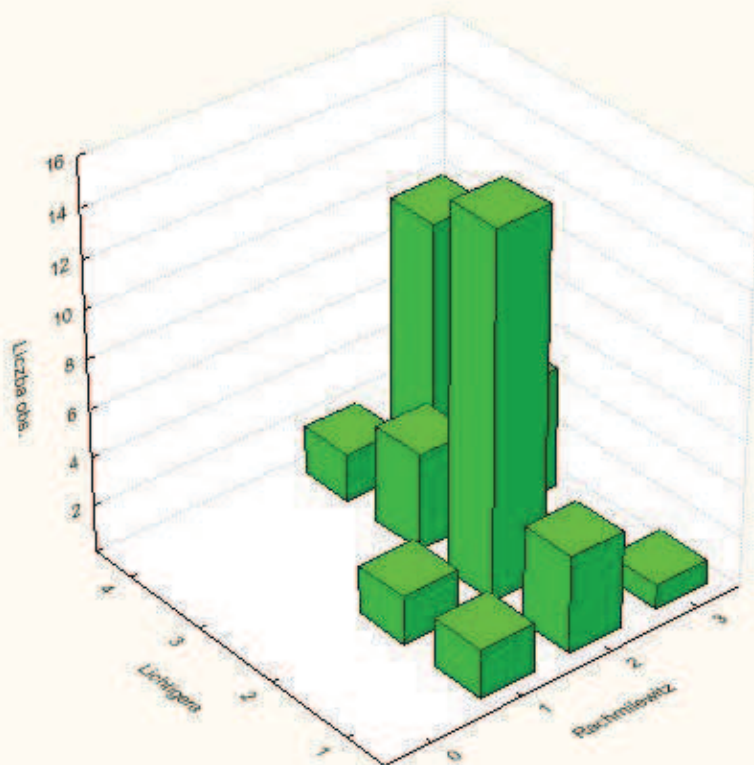


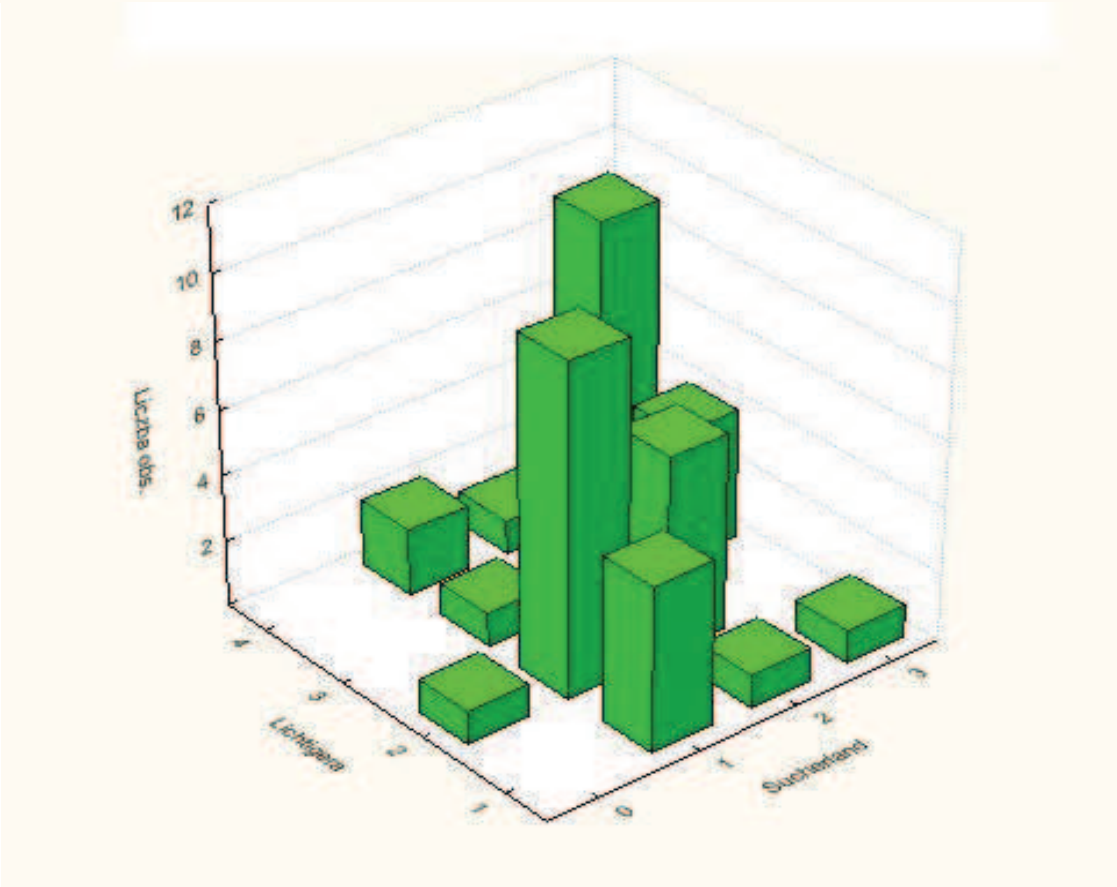
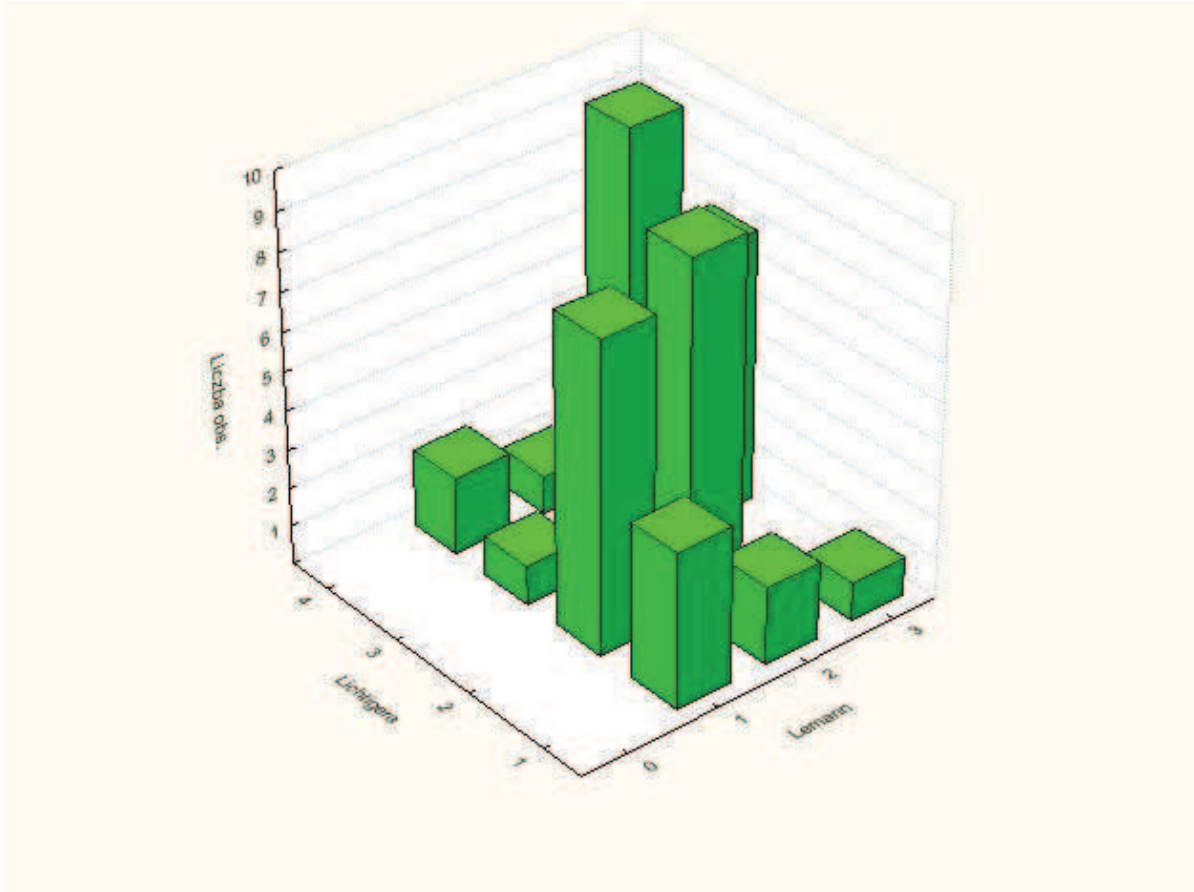


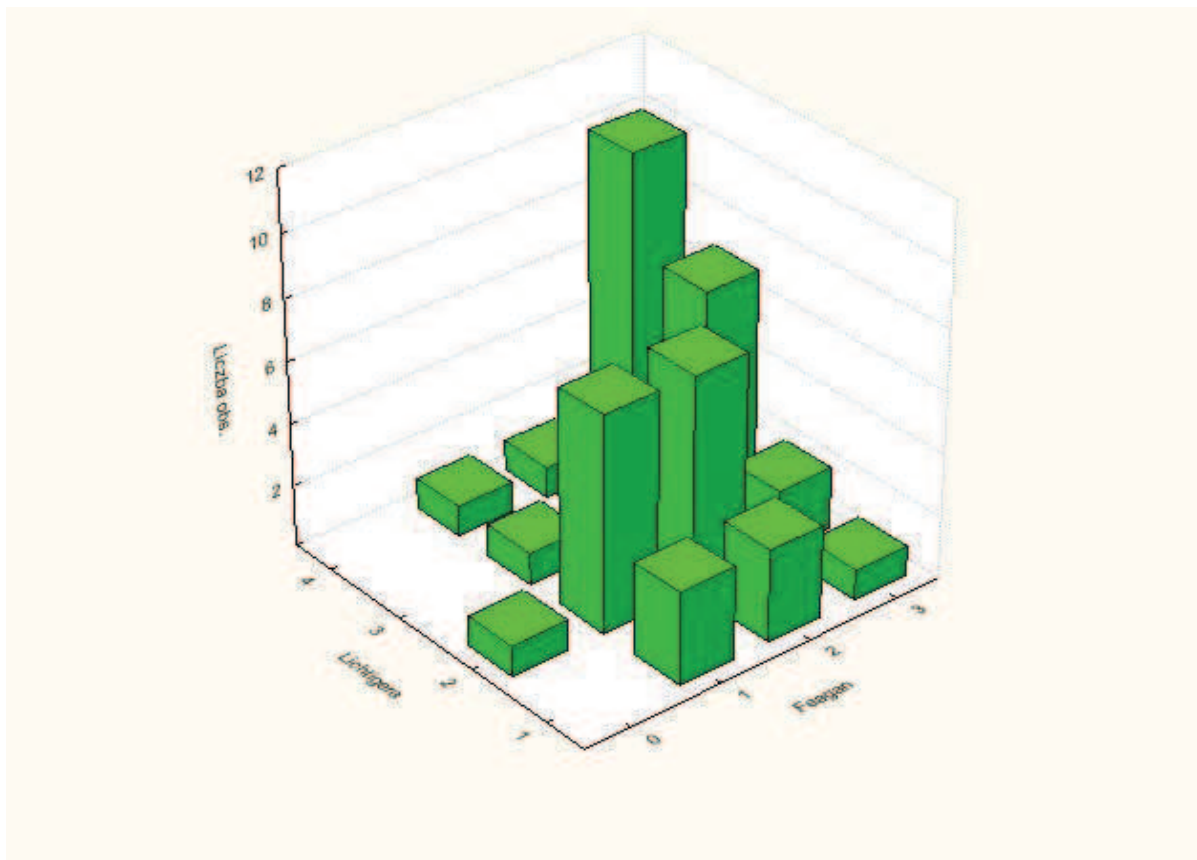
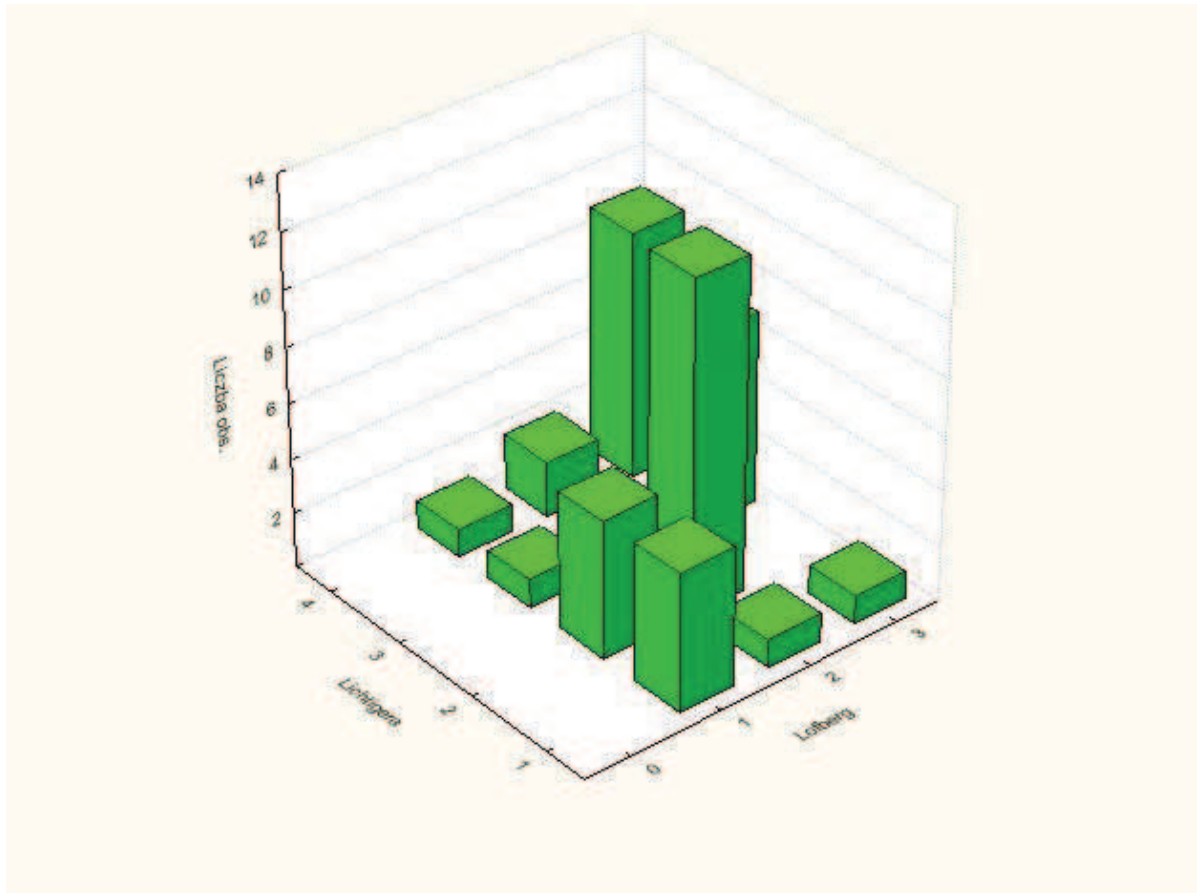


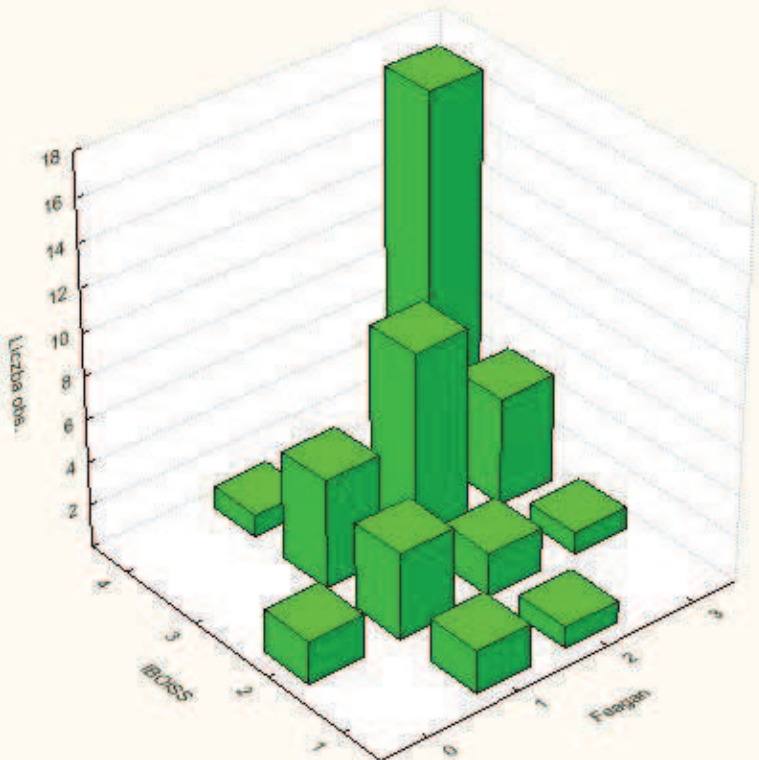
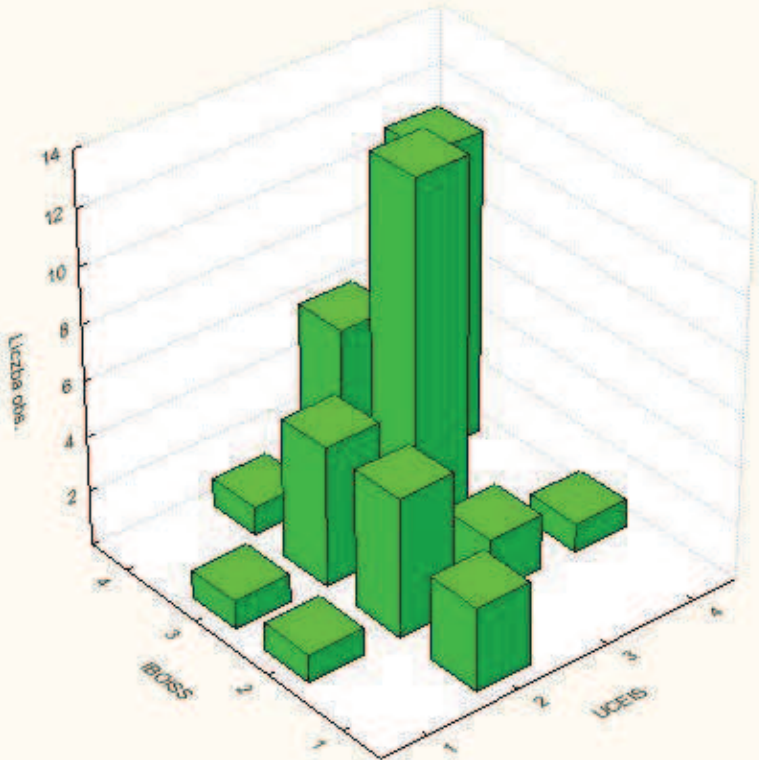


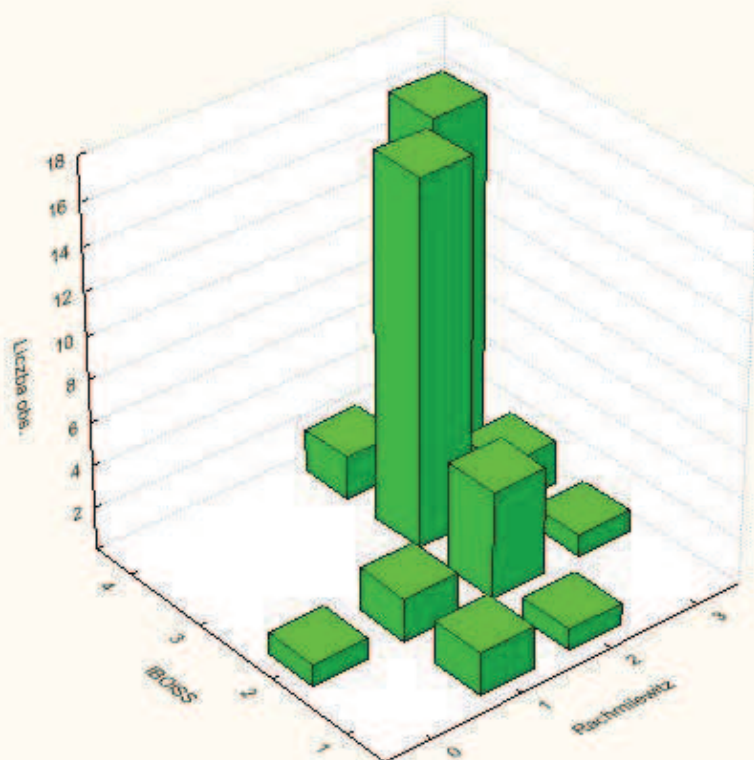
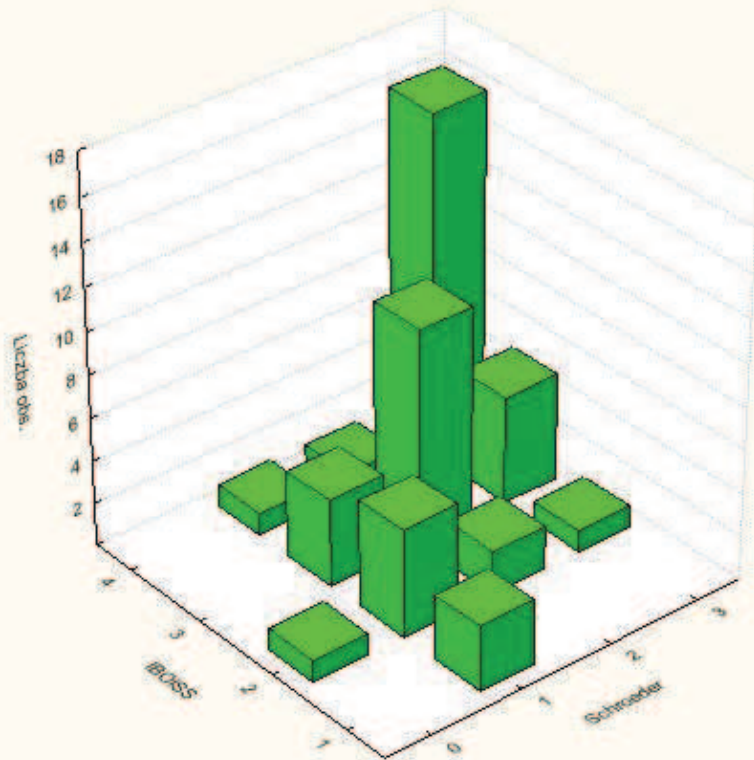


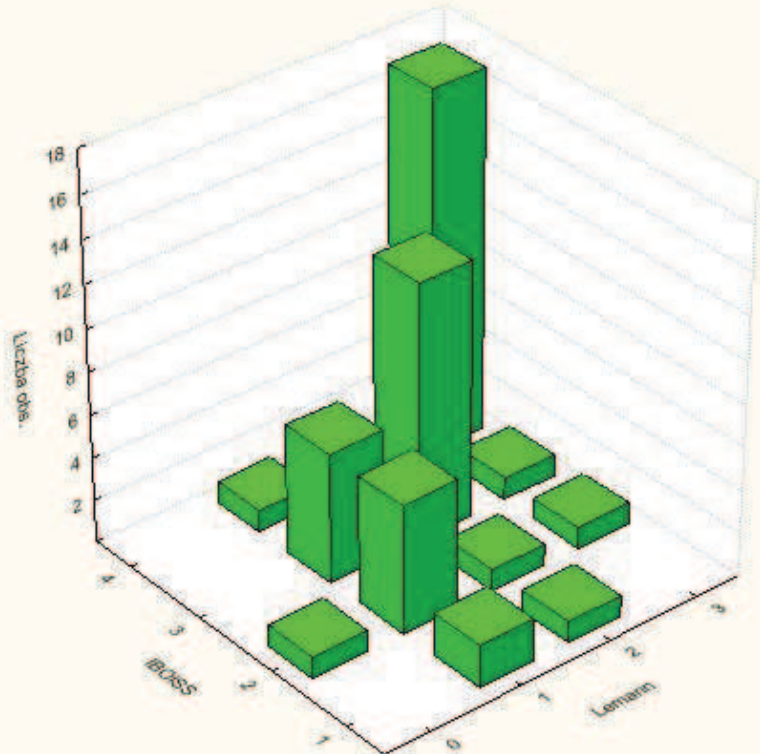
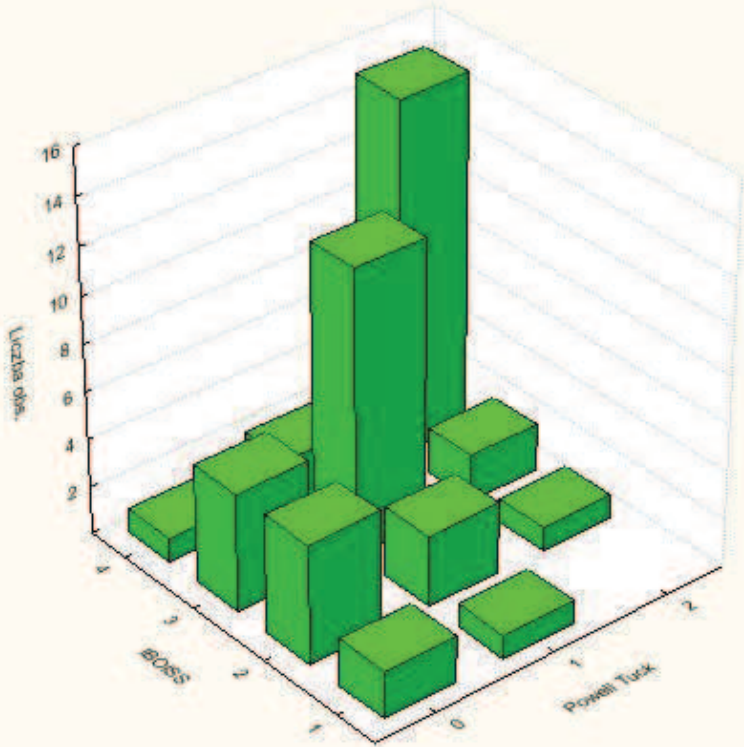


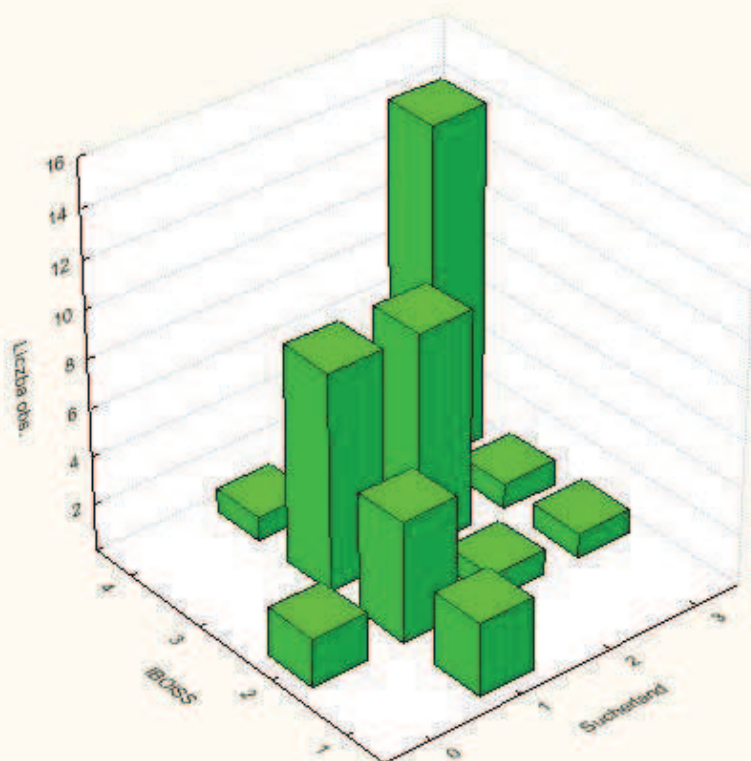
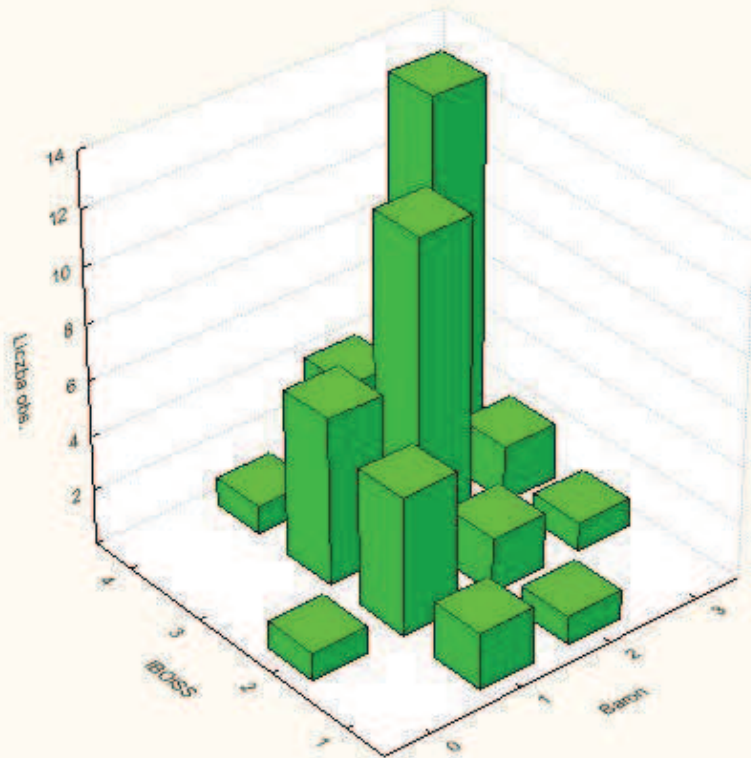


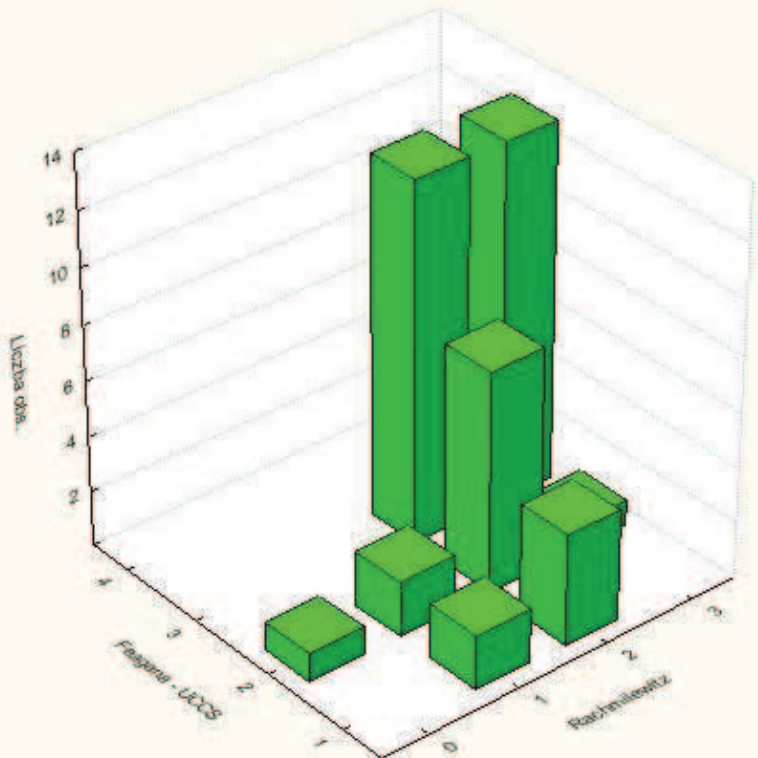
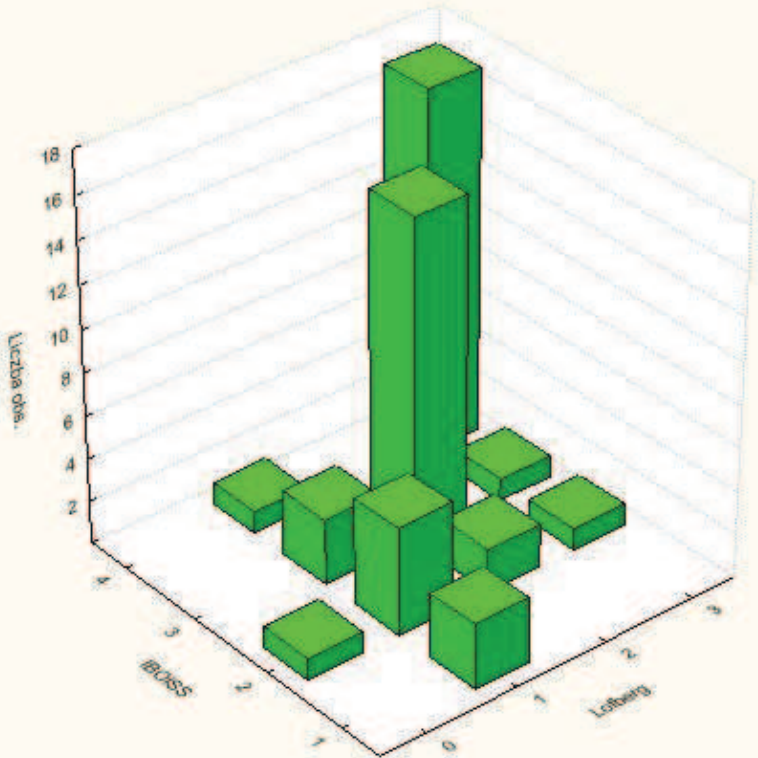


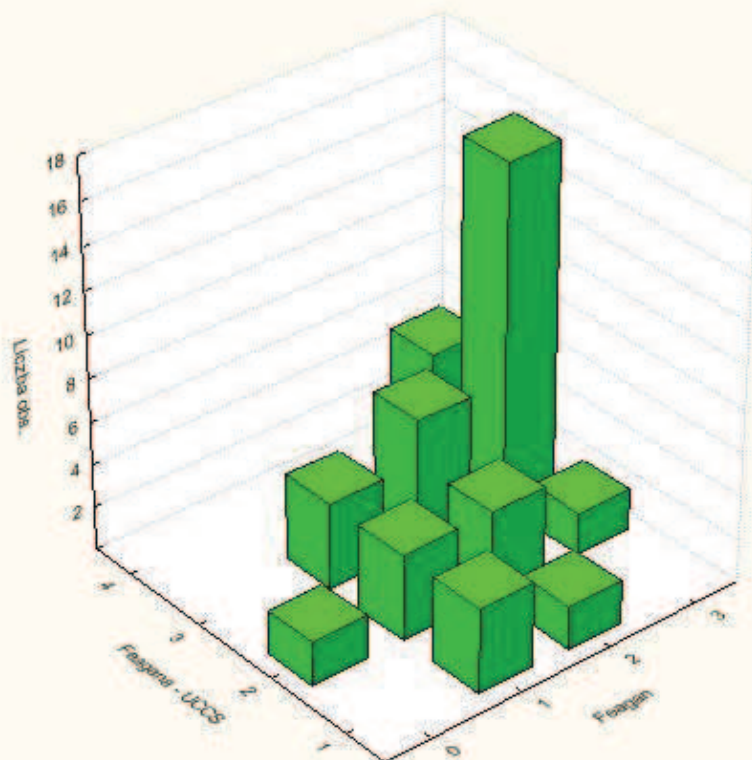
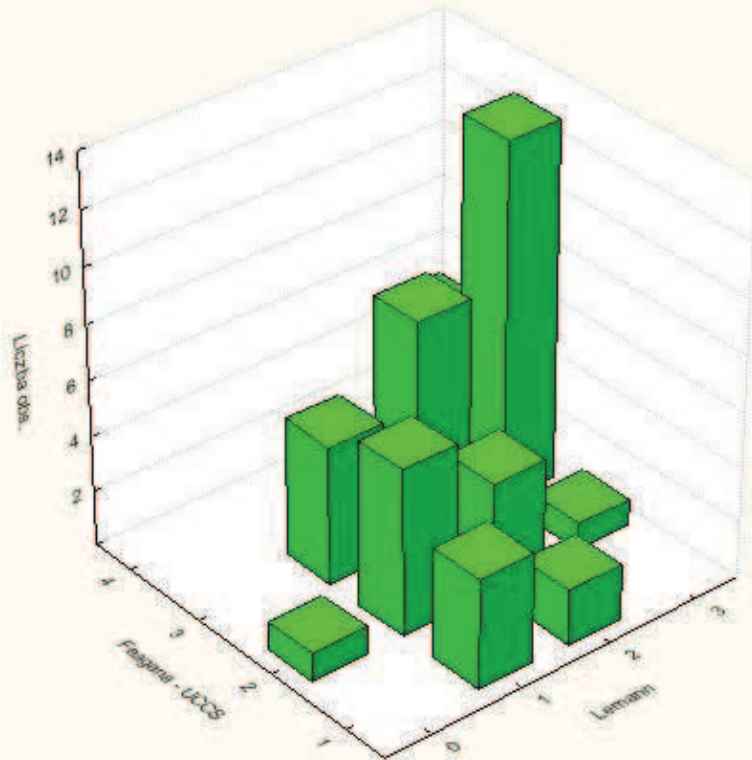


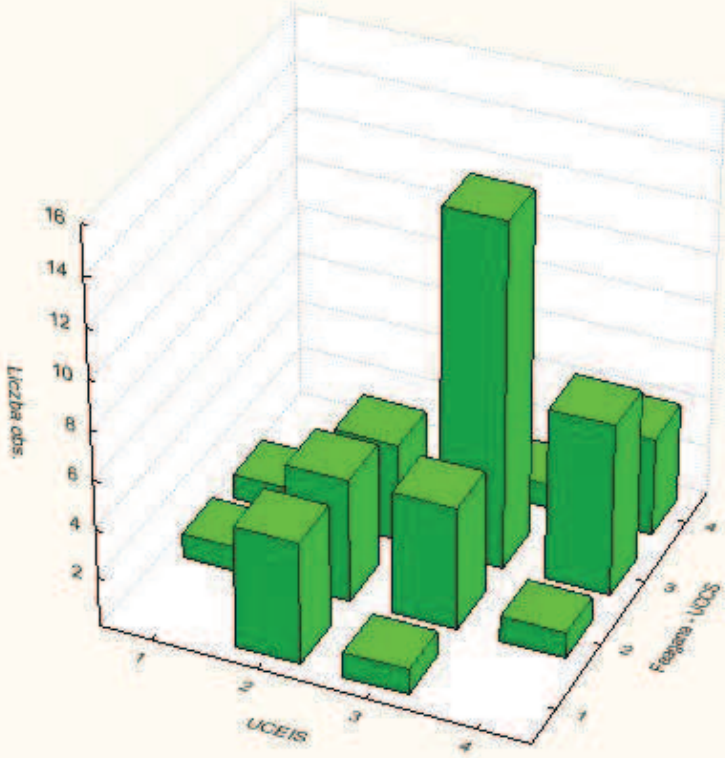
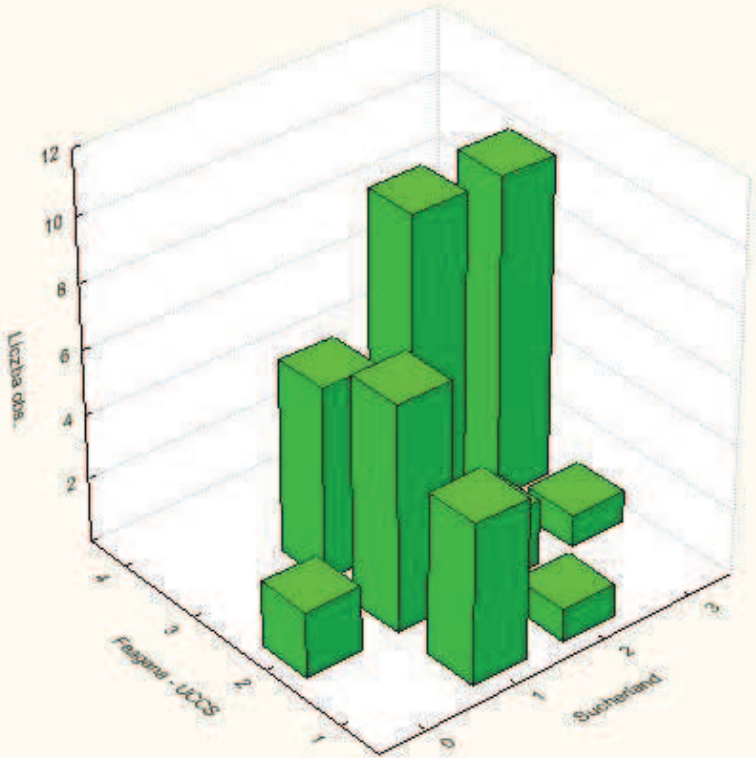


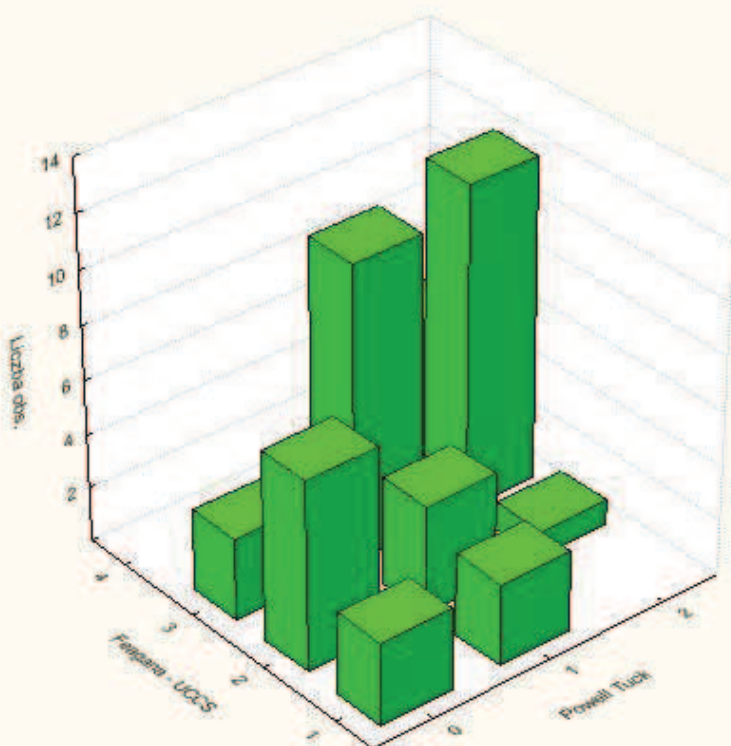
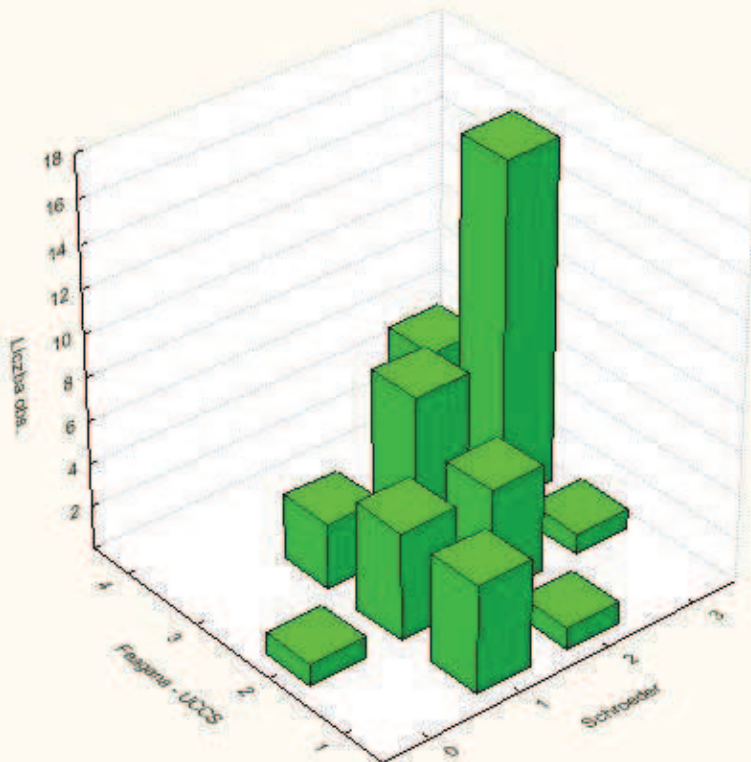


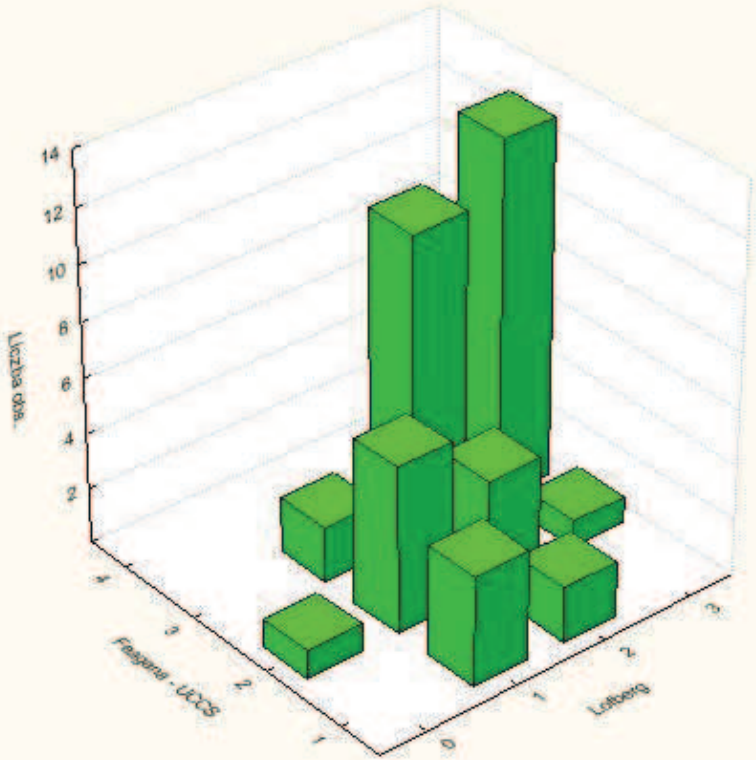
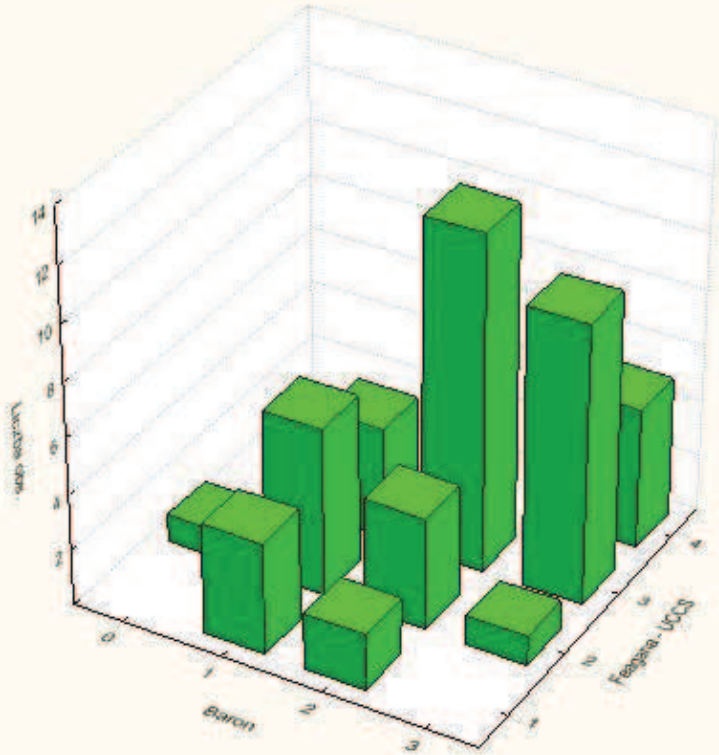






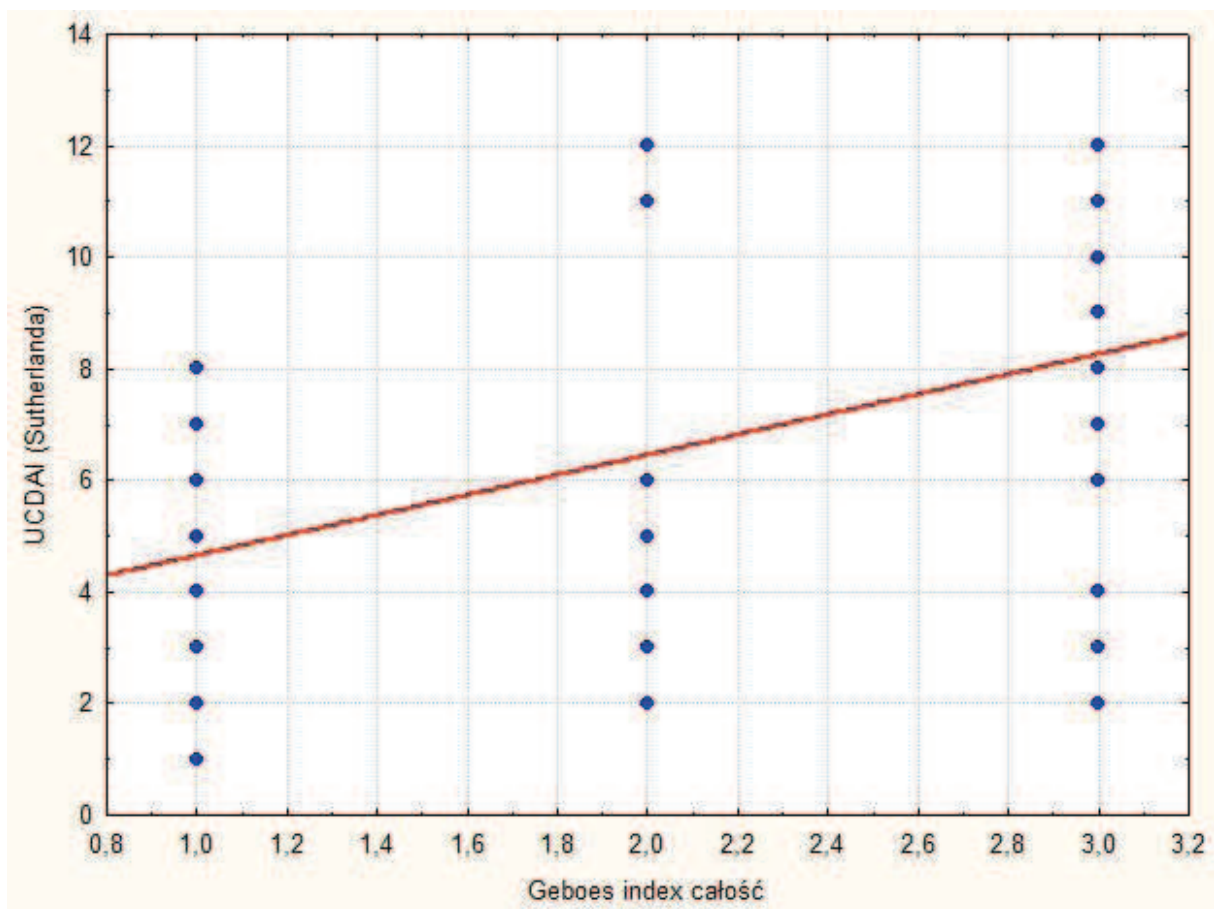


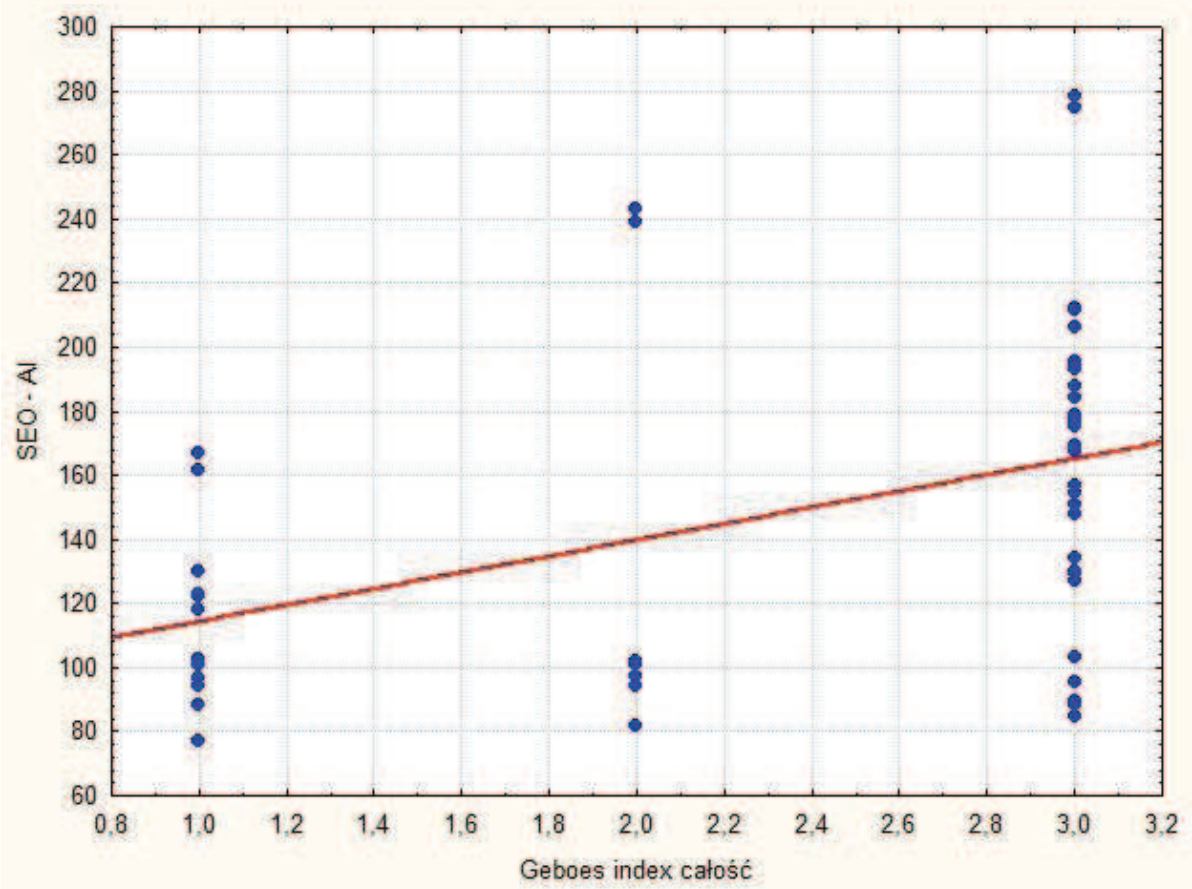
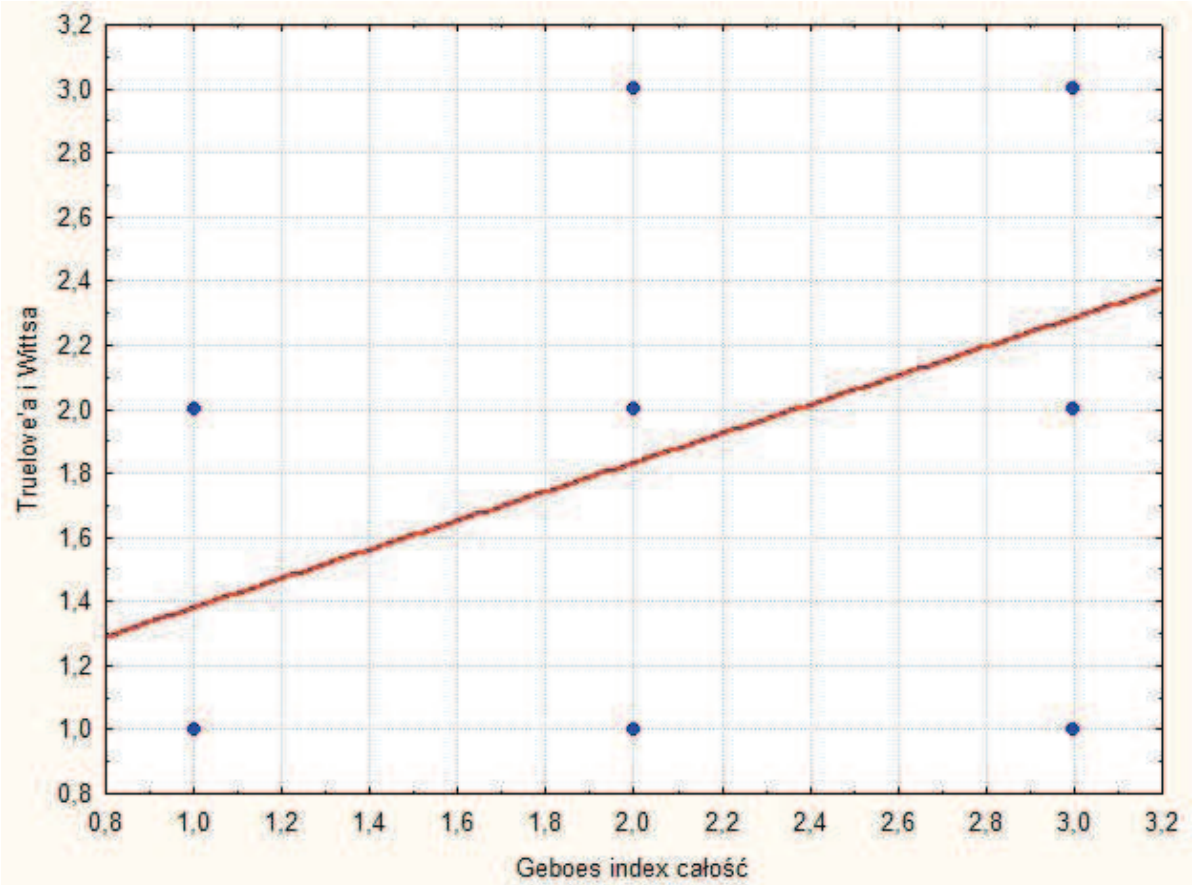


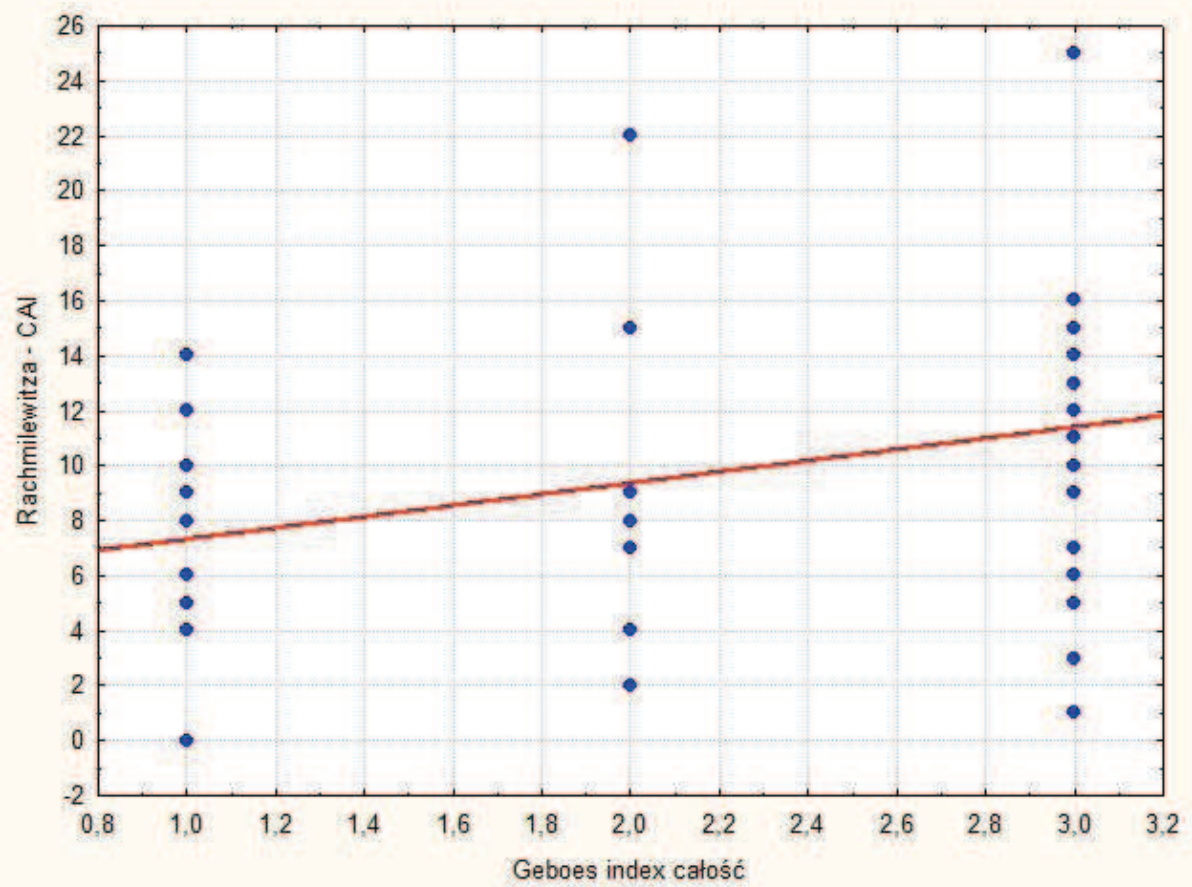
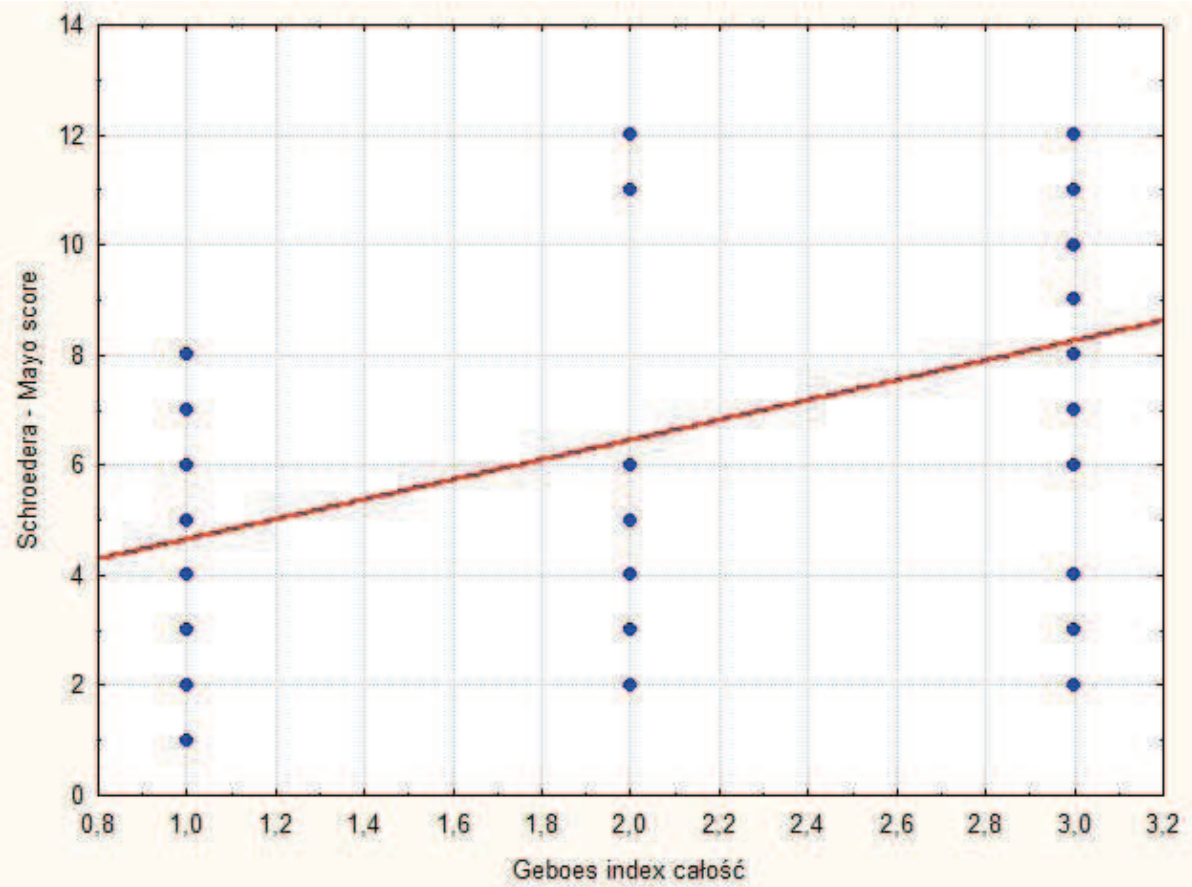


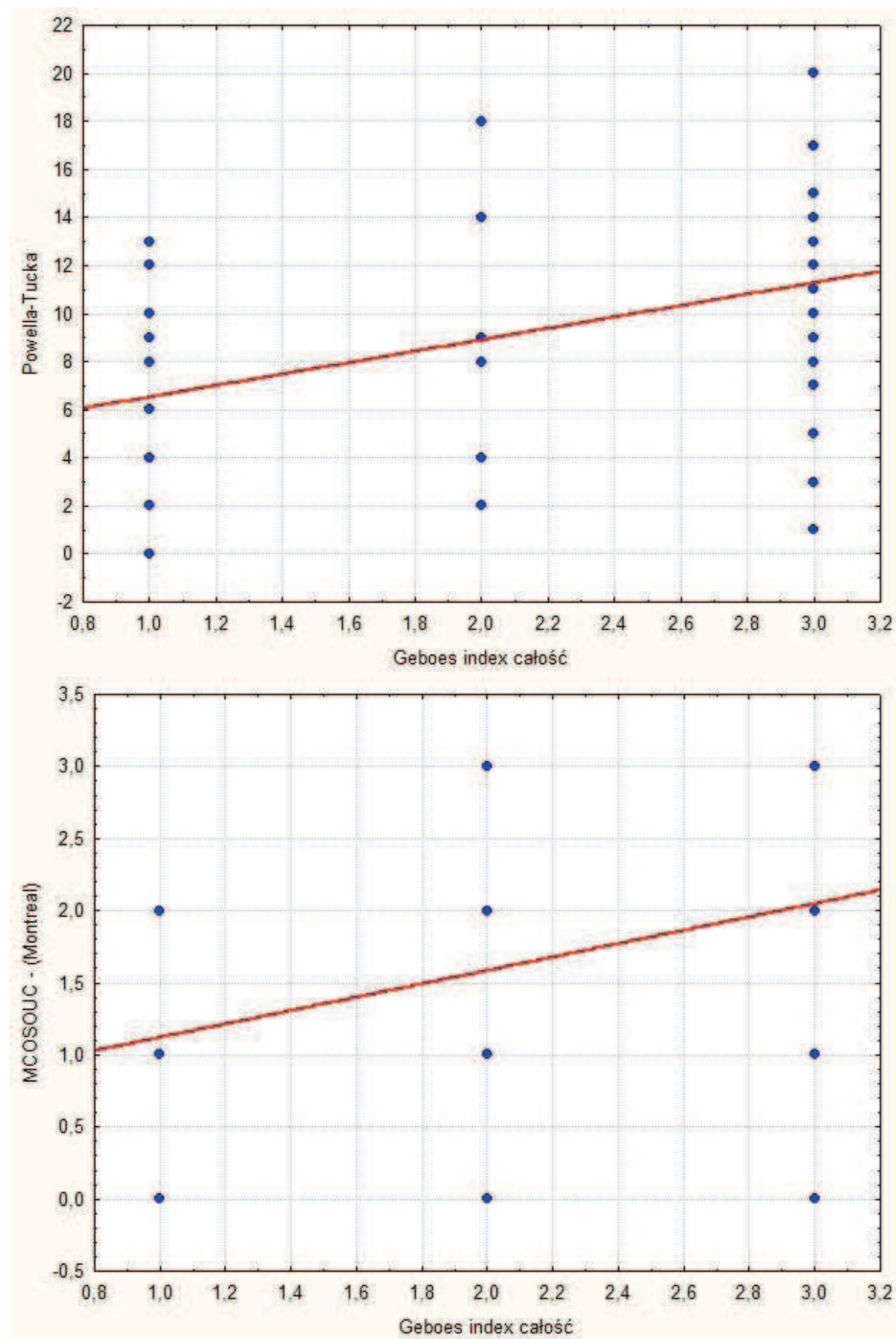
Załącznik 2.

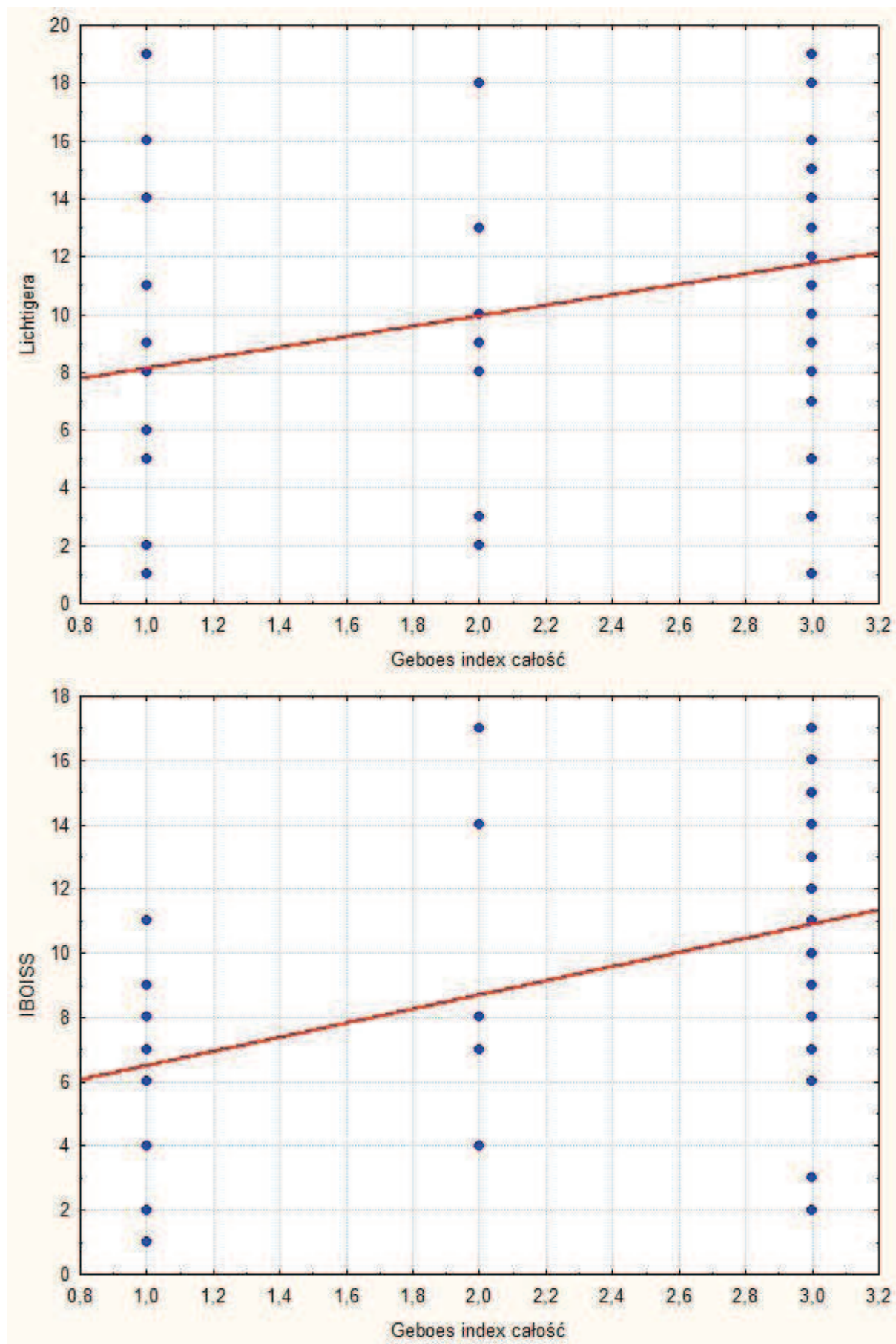
Badane zależności zilustrowano graficznie w postaci wykresów z linią trendu (rosnącej lub malejącej zależności) wyników oceny w dwóch skalach. Poniżej zaprezentowano wybrane korelacje pomiędzy skalami klinicznymi a skala histopatologiczną Geboesa używaną do oceny nasilenia choroby u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

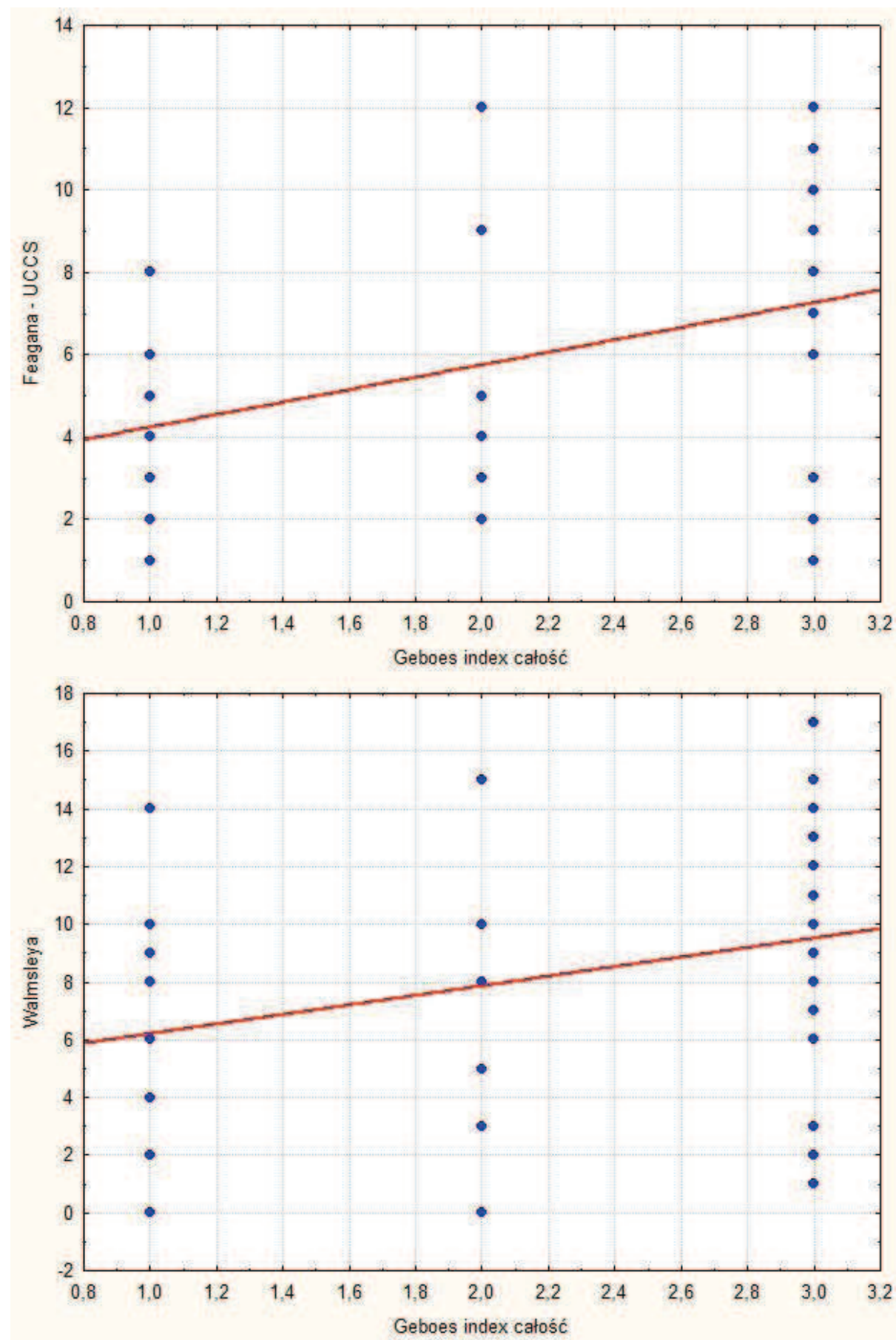






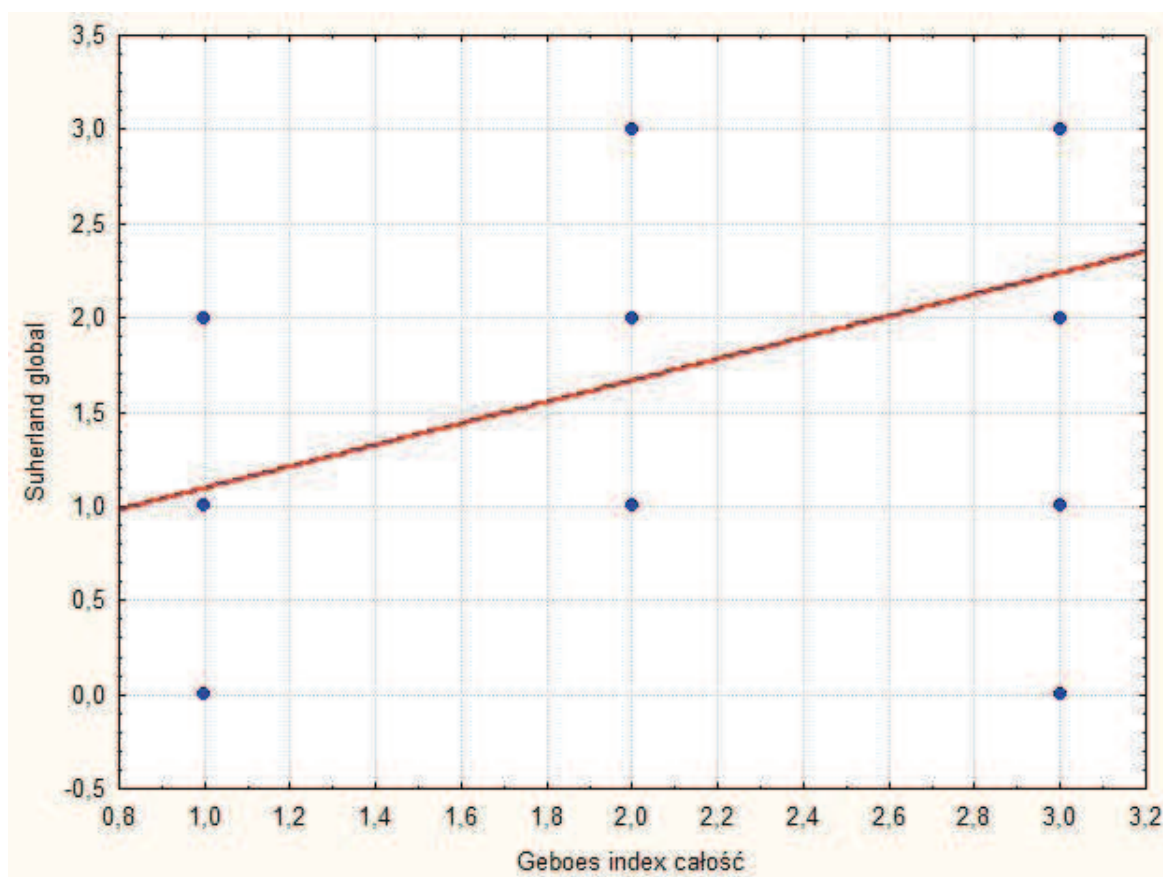


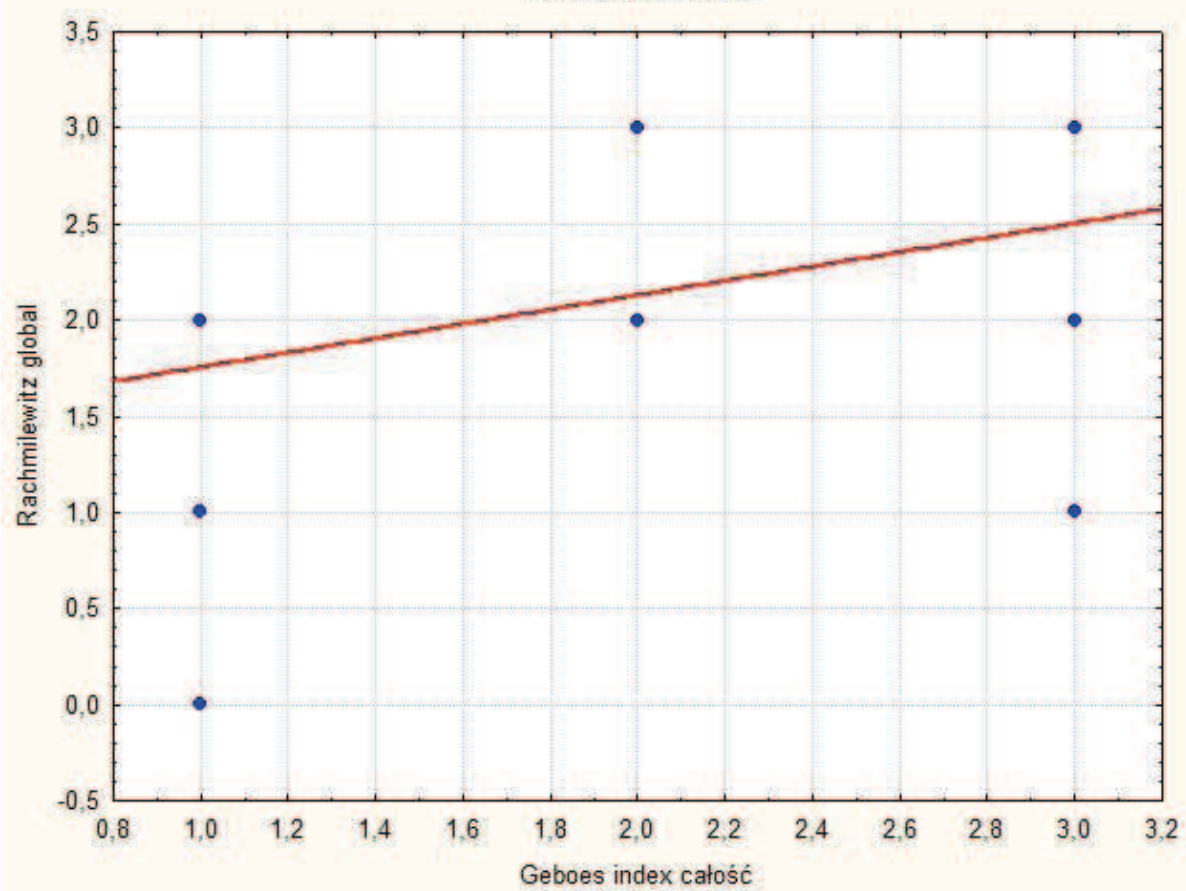
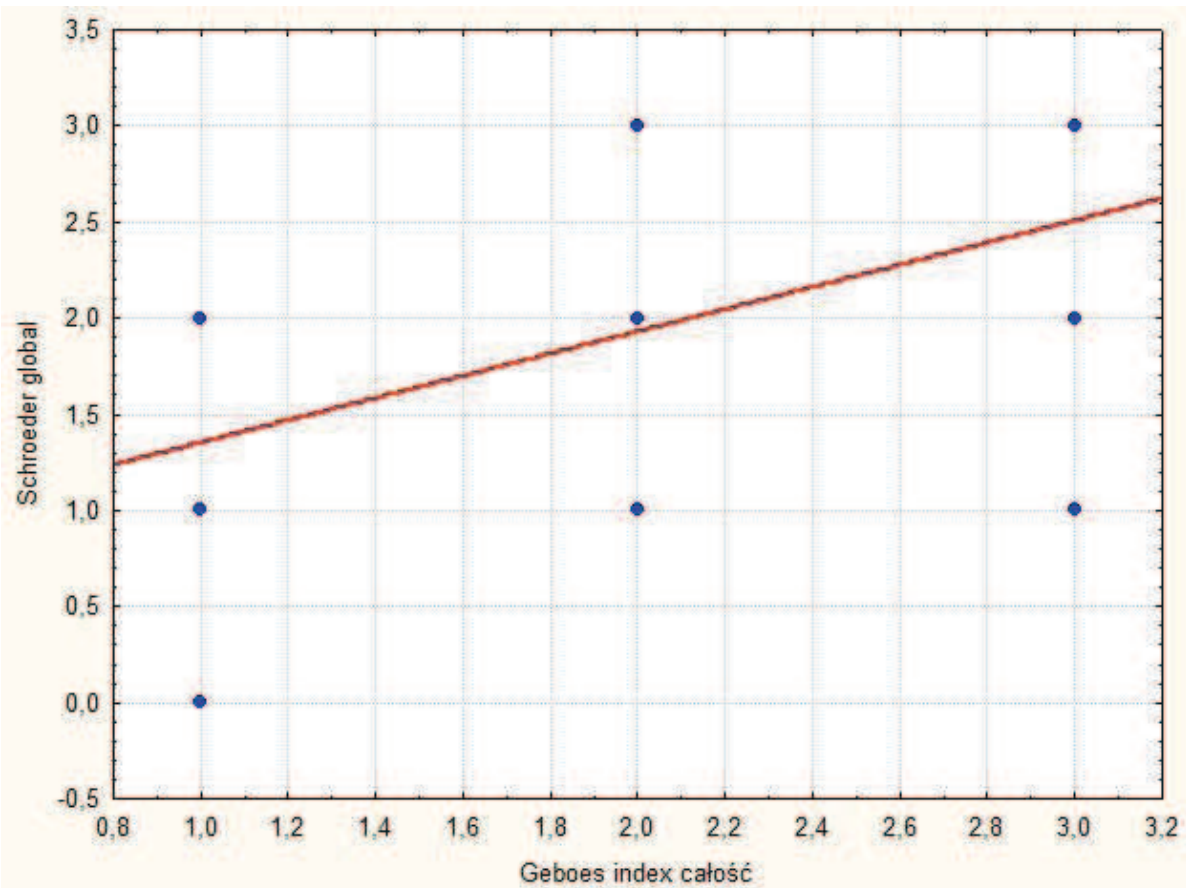


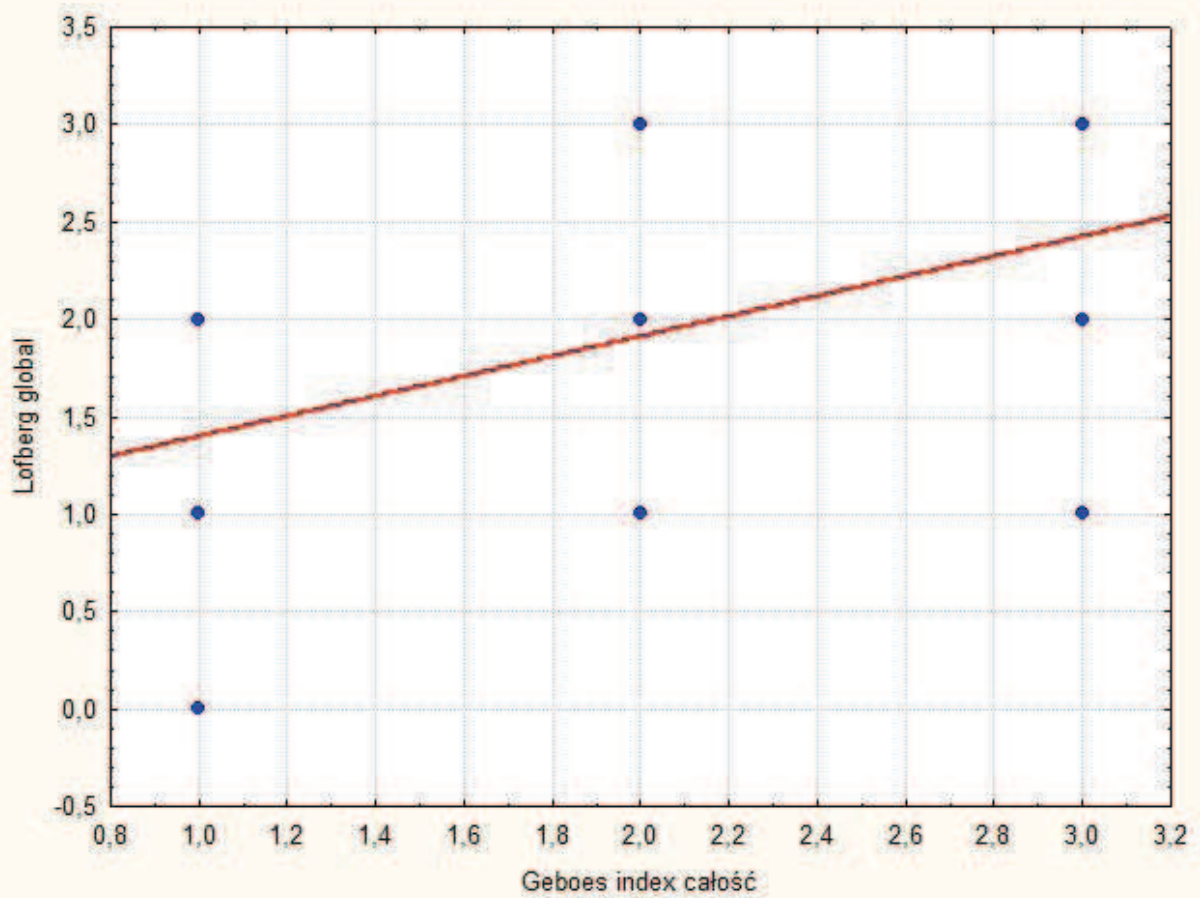
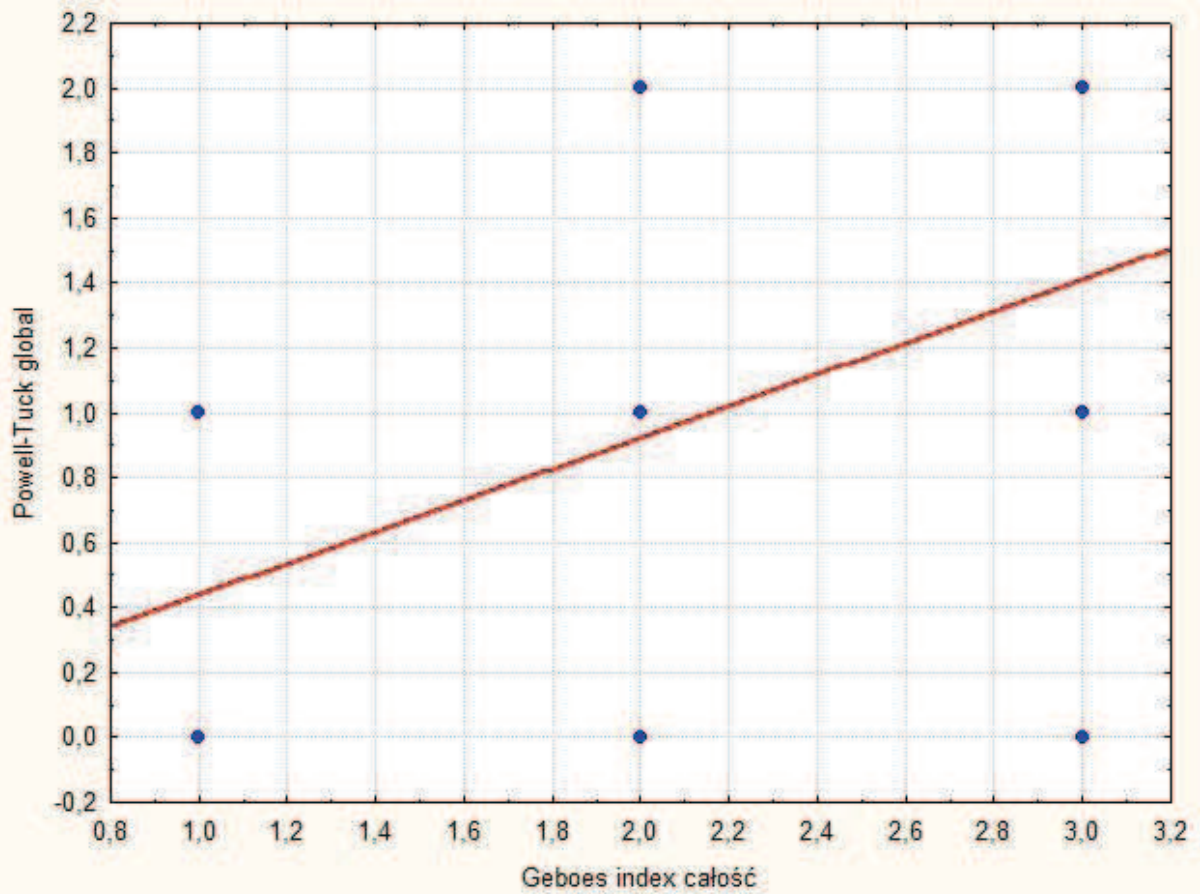


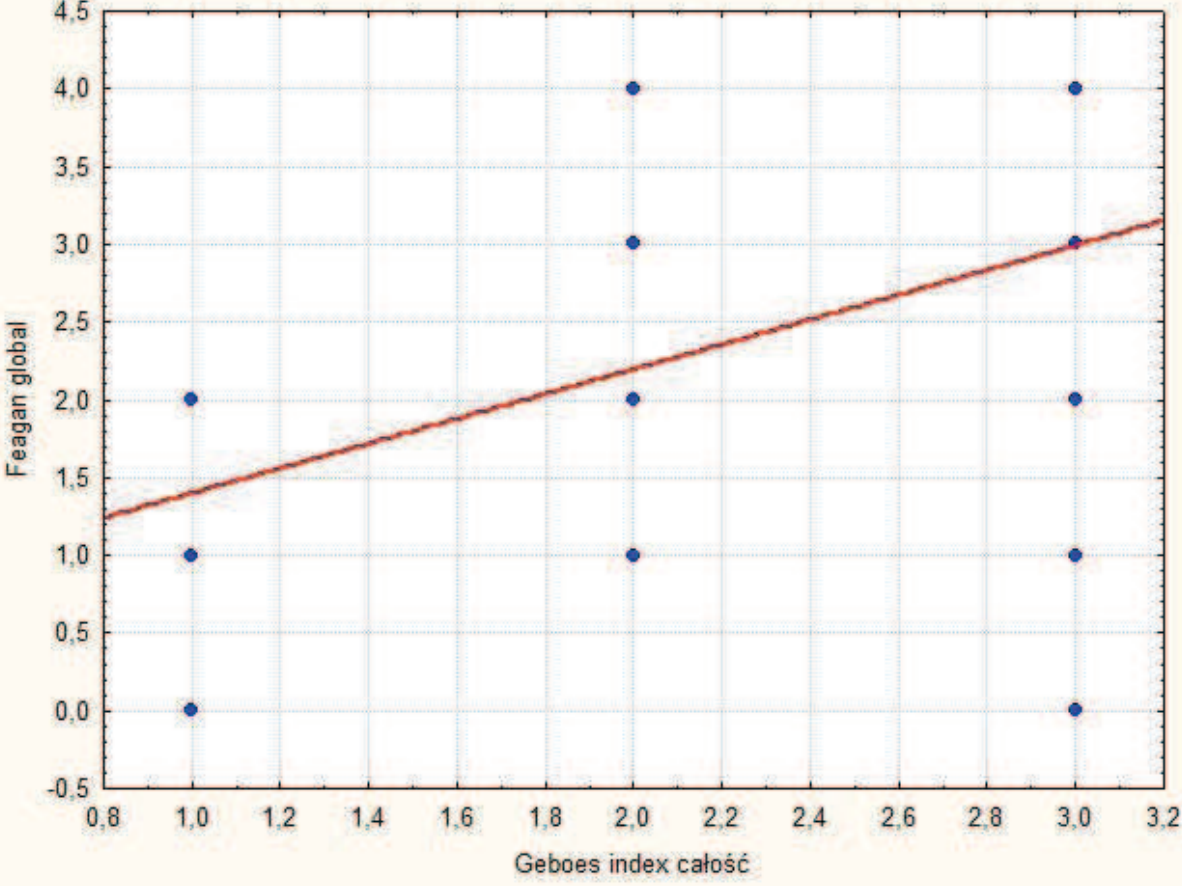
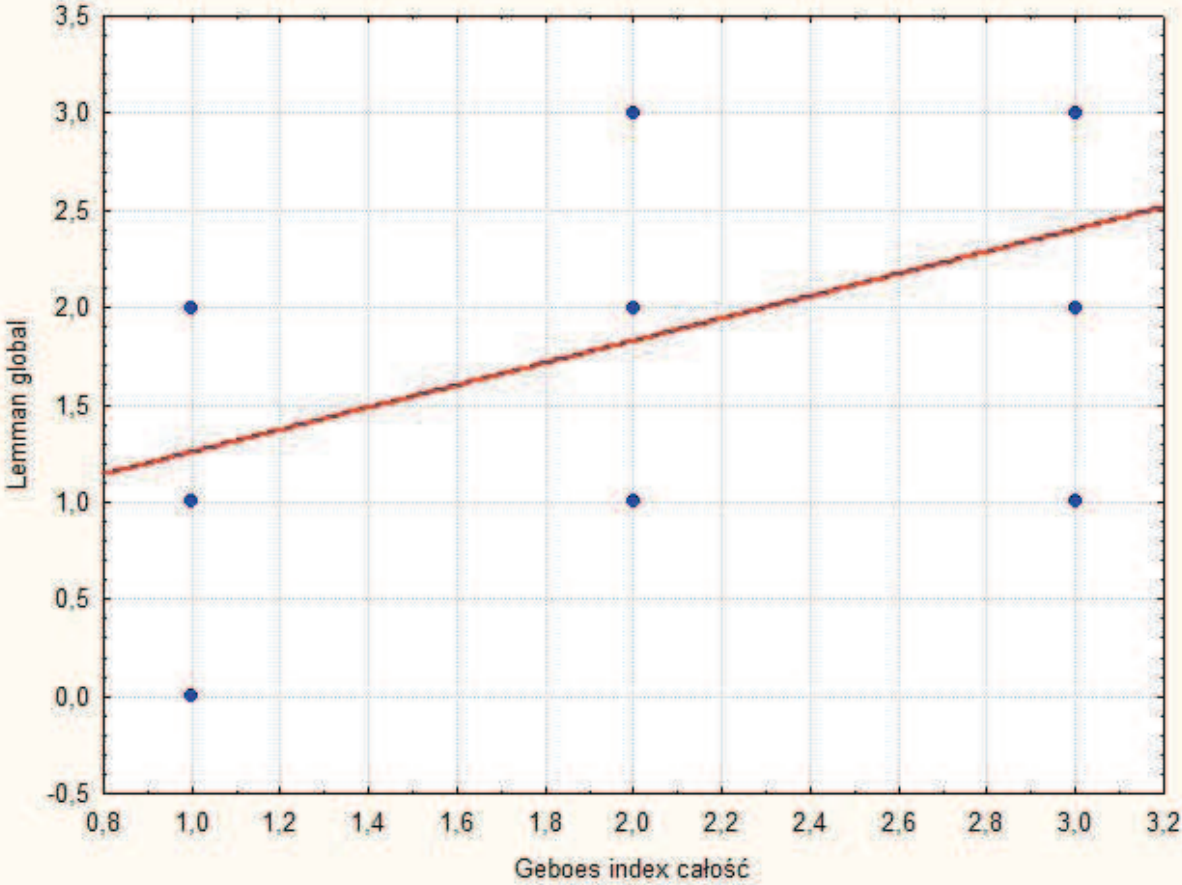
Załącznik 3.

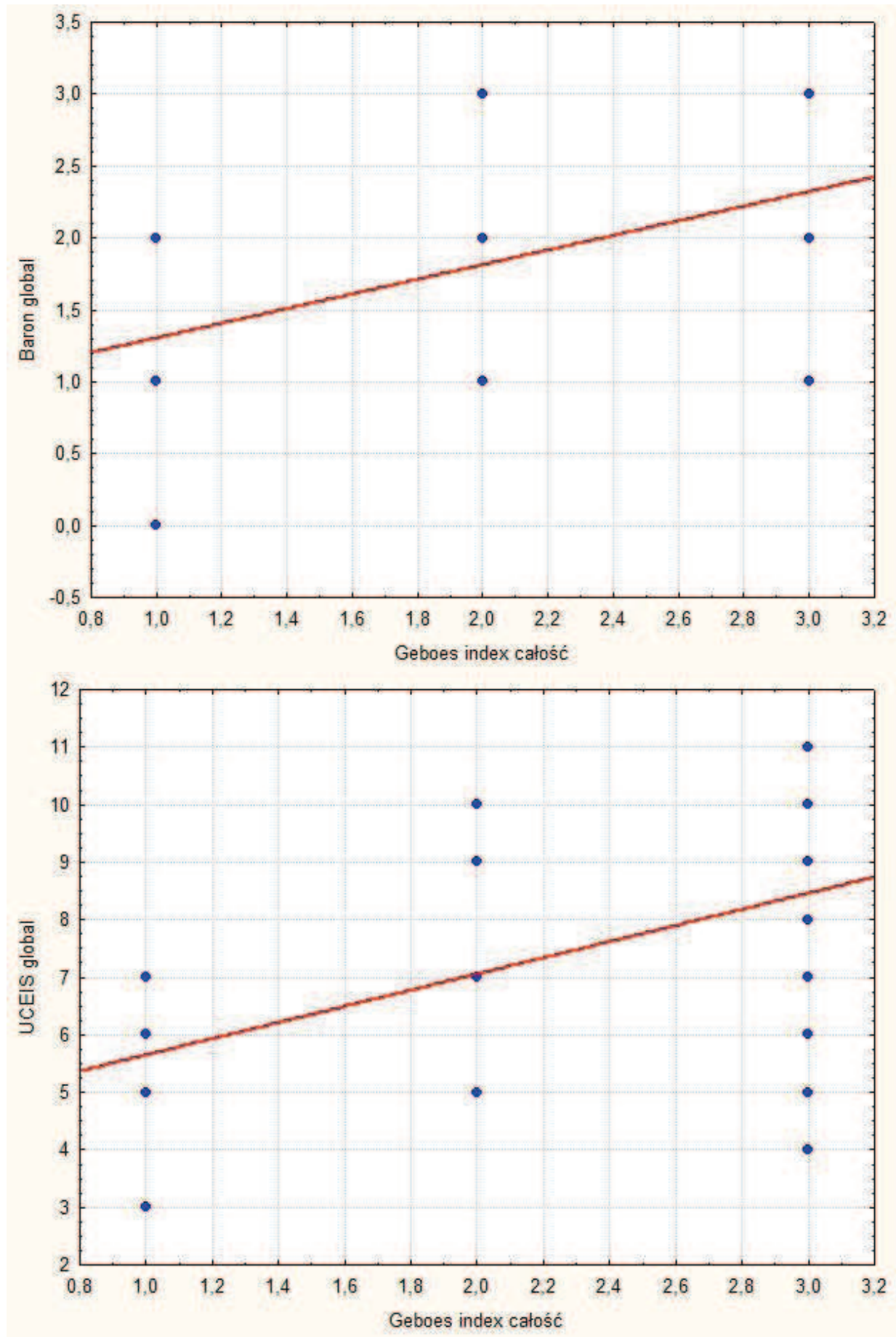
Badane zależności zilustrowano graficznie w postaci wykresów z linią trendu (rosnącej lub malejącej zależności) wyników oceny w dwóch skalach. Poniżej zaprezentowano wybrane wyniki korelacji pomiędzy skalami endoskopowymi a skala histopatologiczną Geboesa używaną do oceny nasilenia choroby u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.





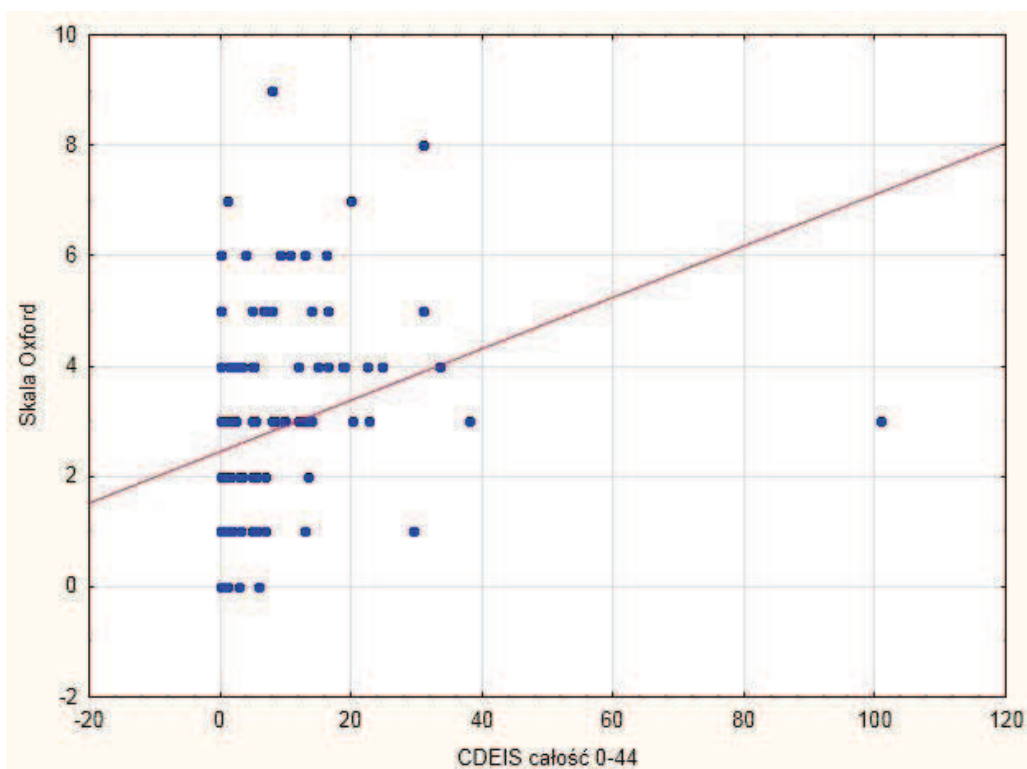
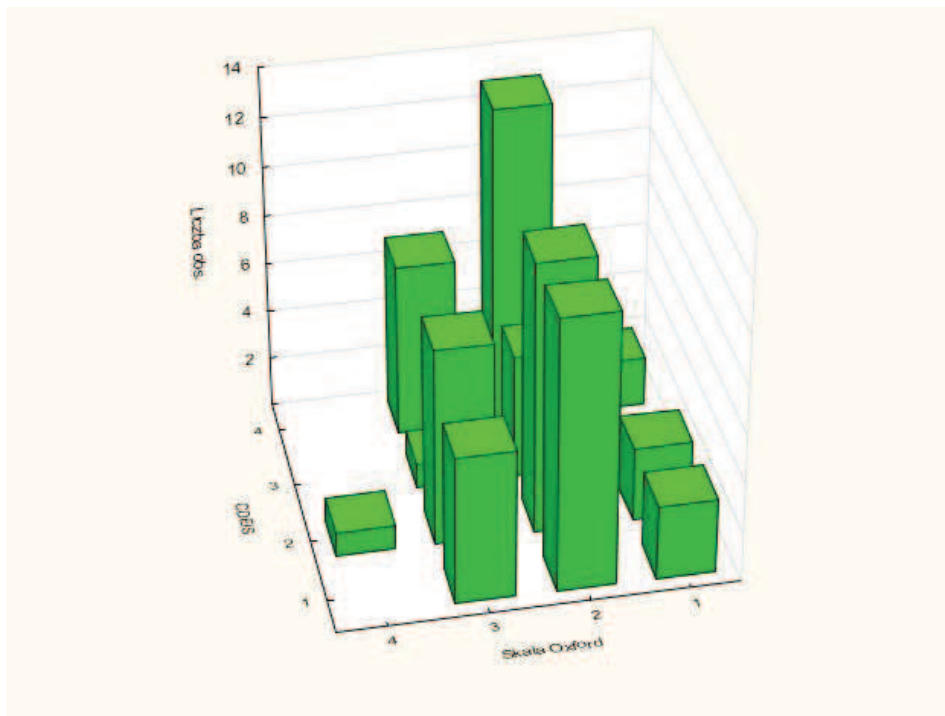


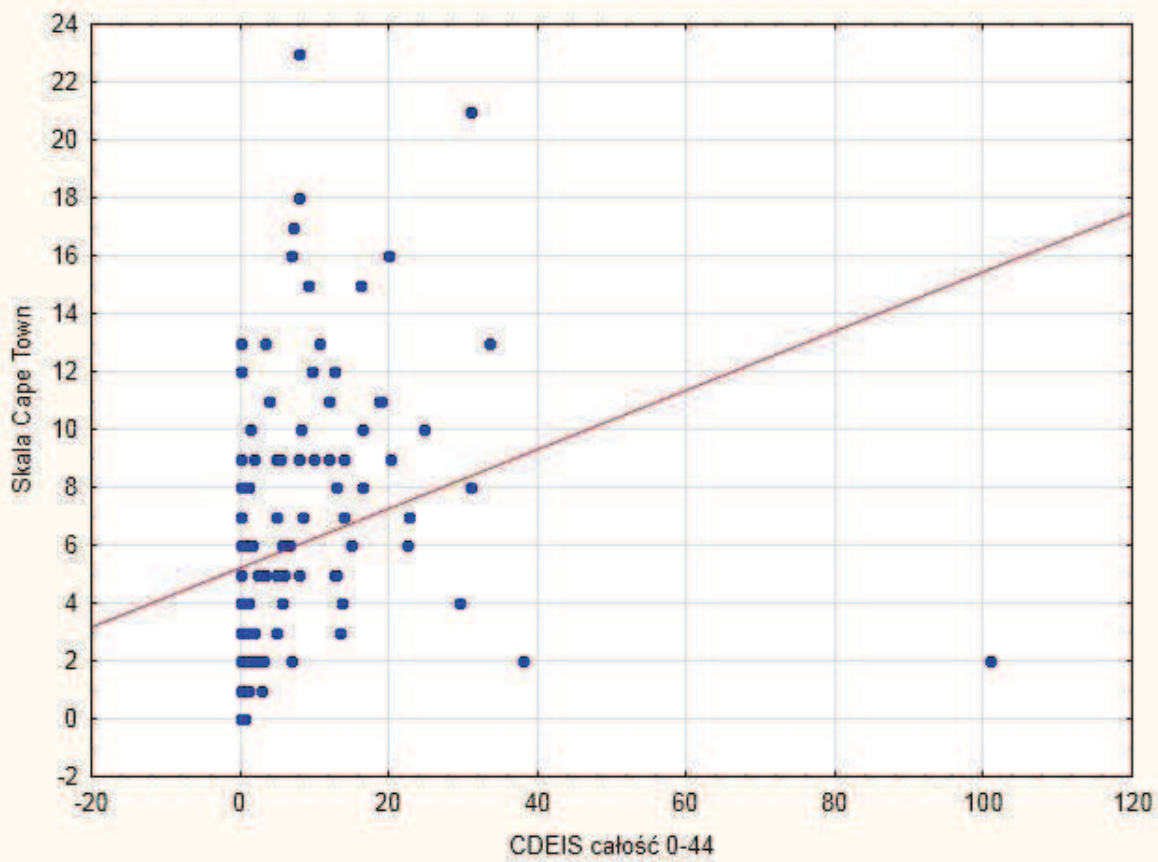
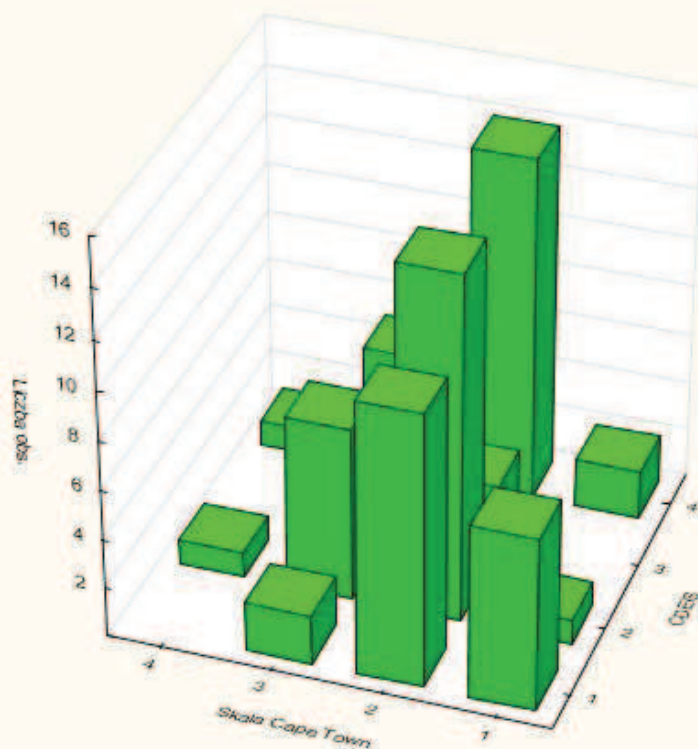


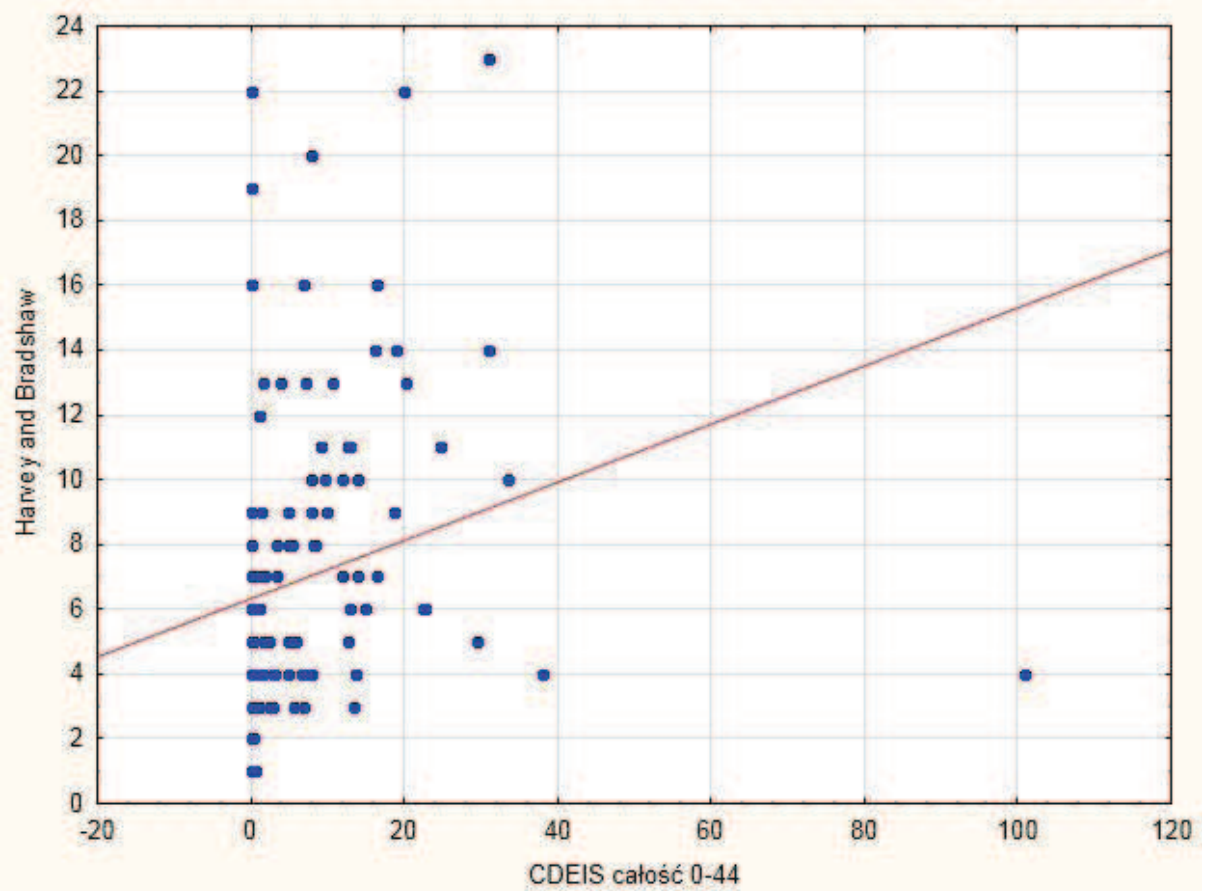
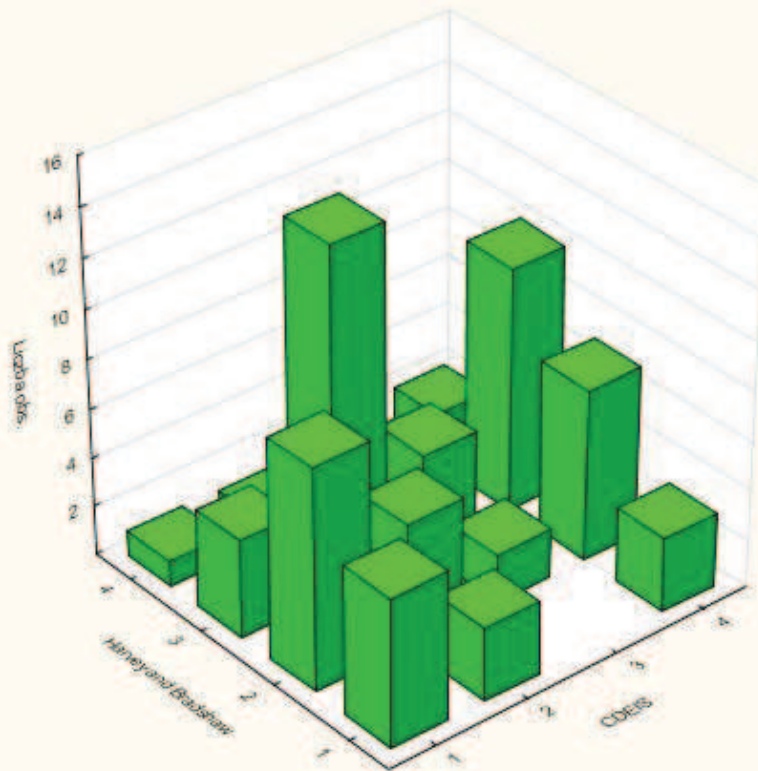


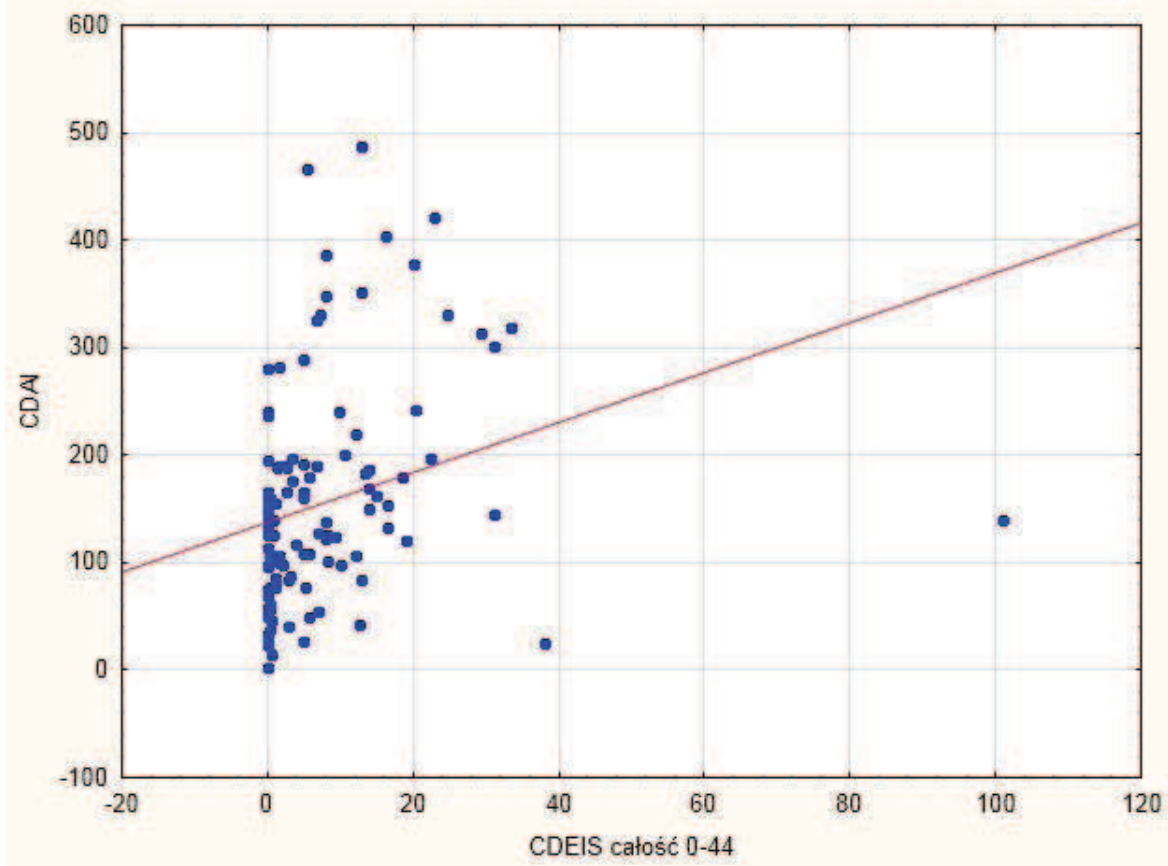
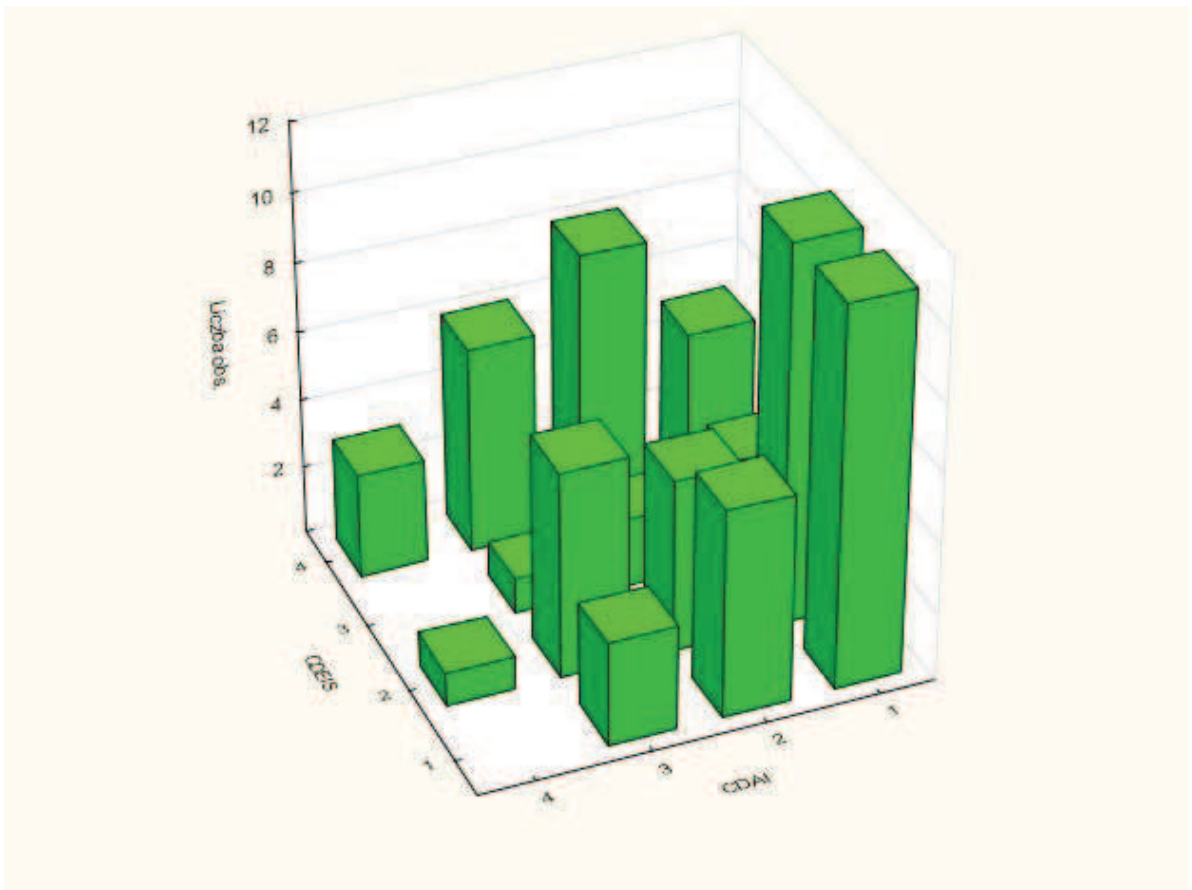
Załącznik 4.

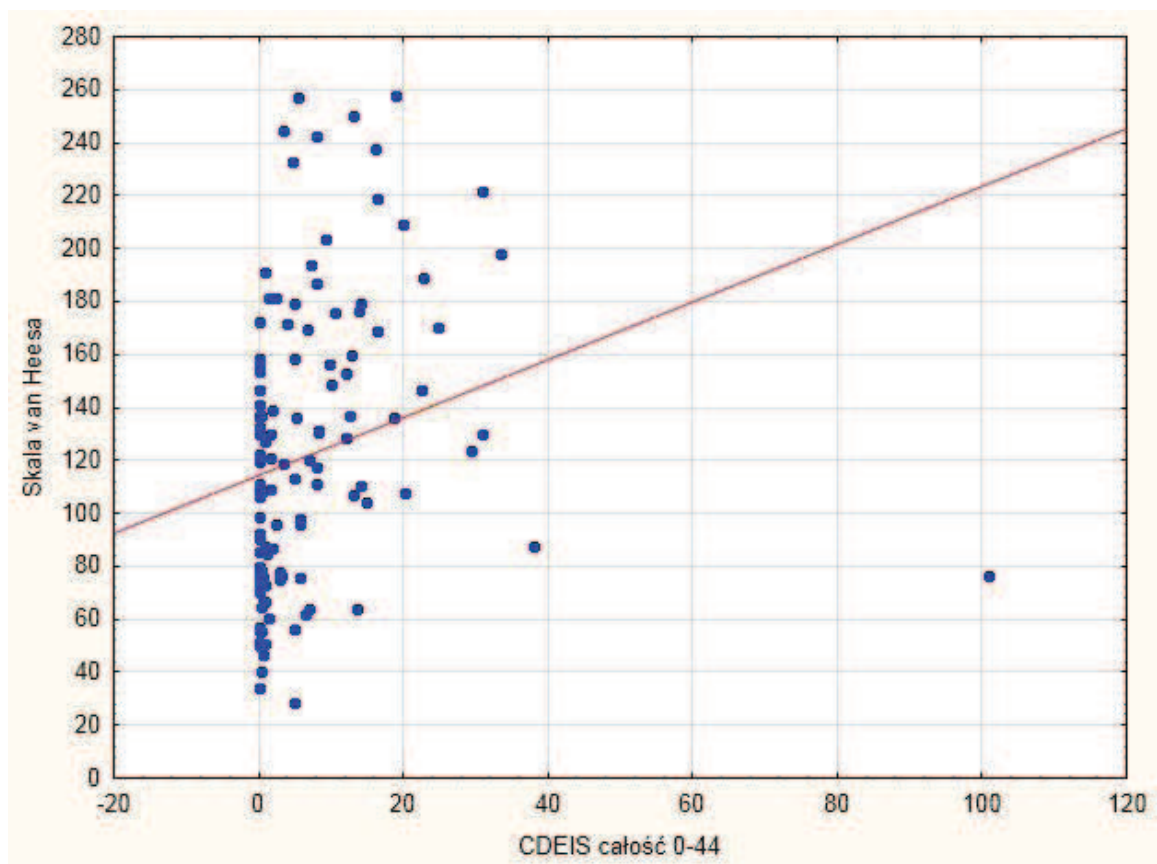
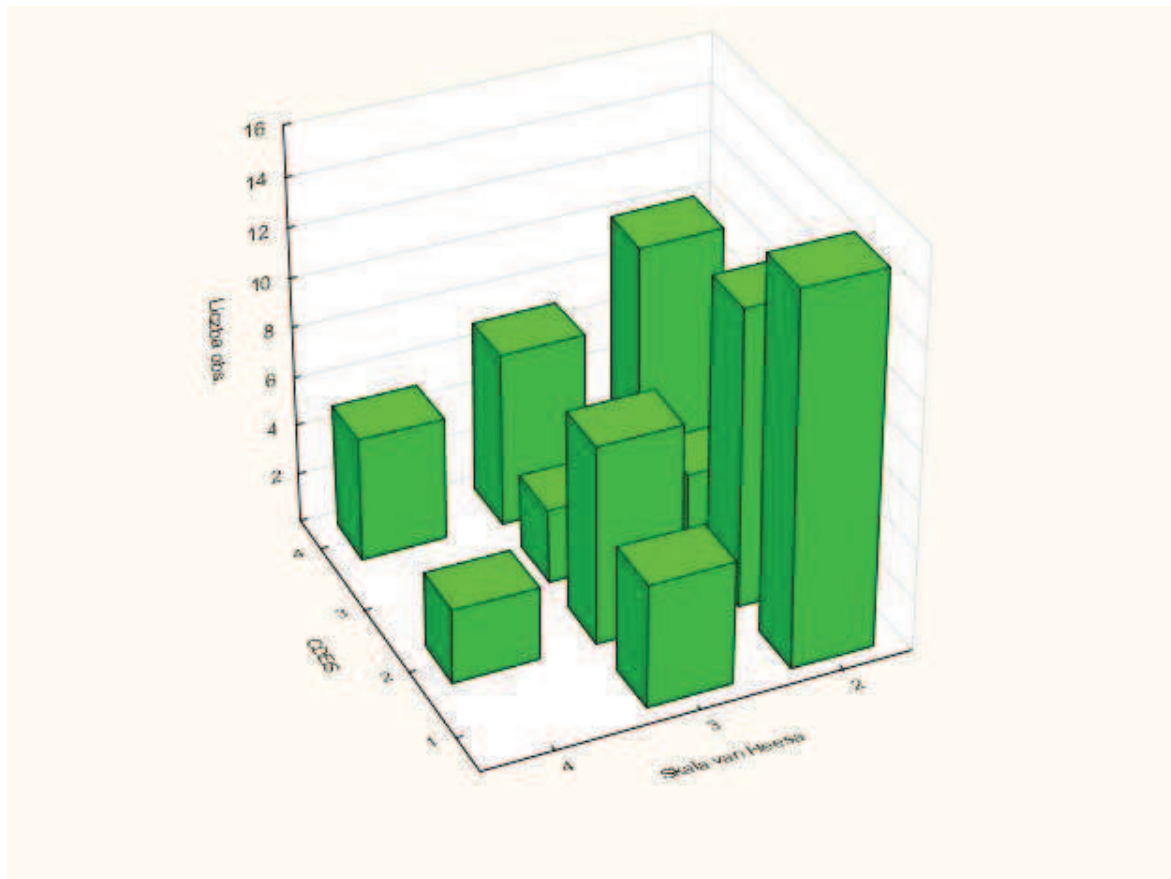
Badane zależności zilustrowano graficznie w postaci wykresów z linią trendu (rosnącej lub malejącej zależności) oraz trójwymiarowych histogramów liczebności wyników oceny w dwóch skalach. Poniżej zaprezentowano wybrane wyniki korelacji pomiędzy skalami klinicznymi a skala endoskopową CDEIS używaną do oceny nasilenia u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.





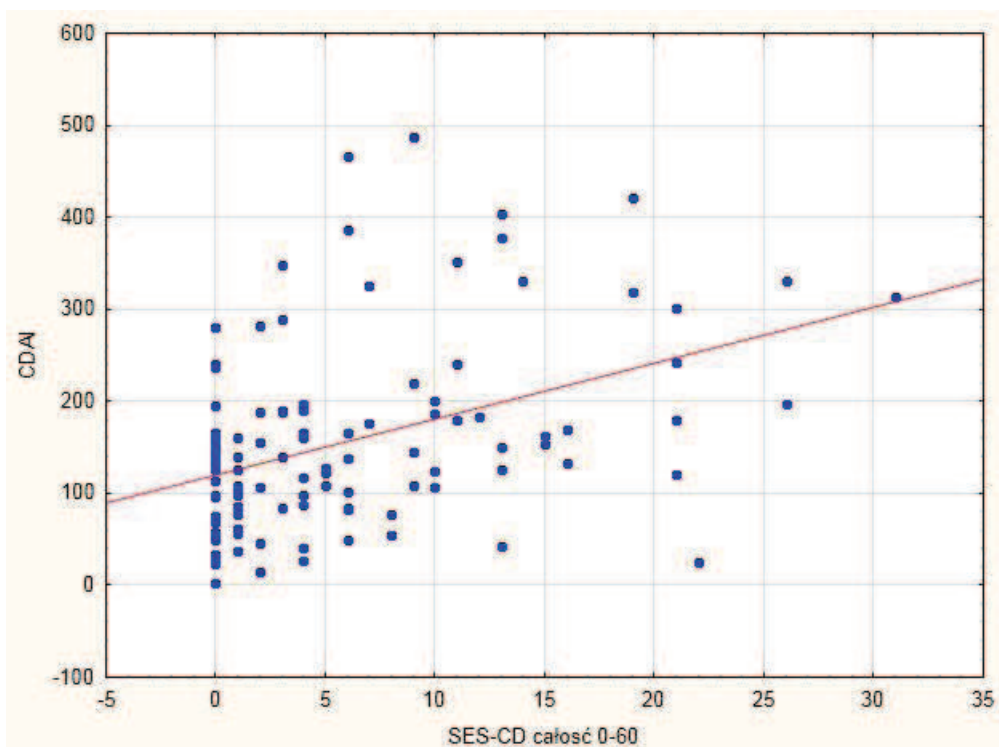
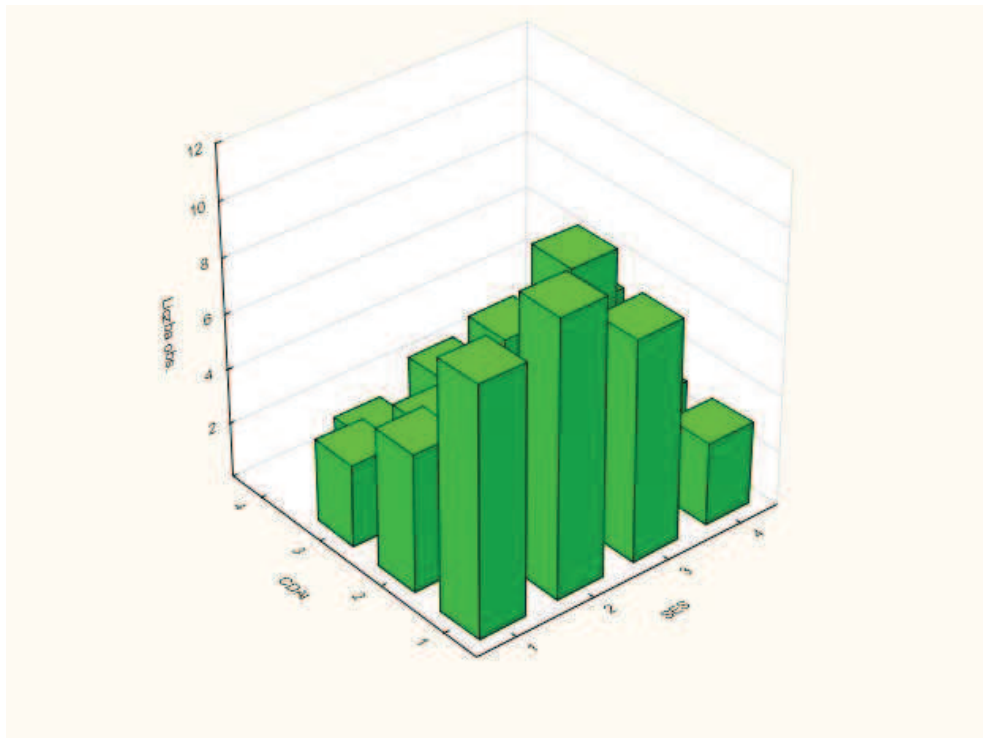


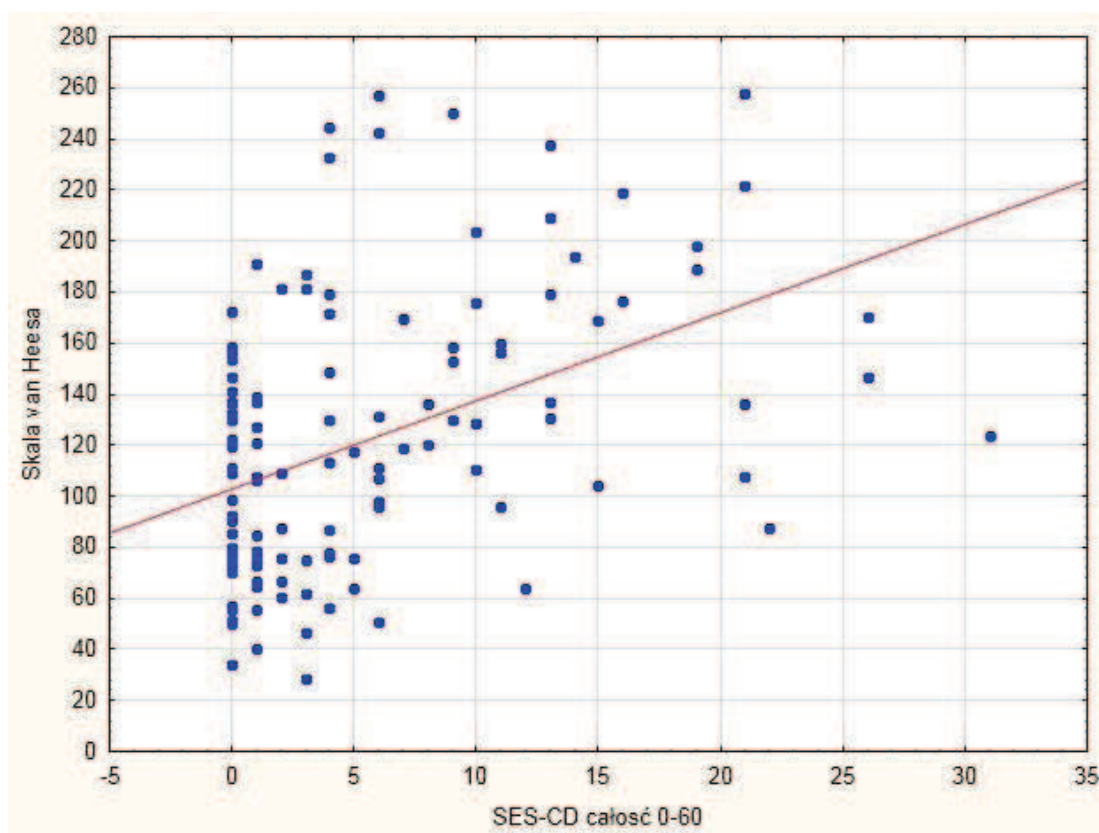
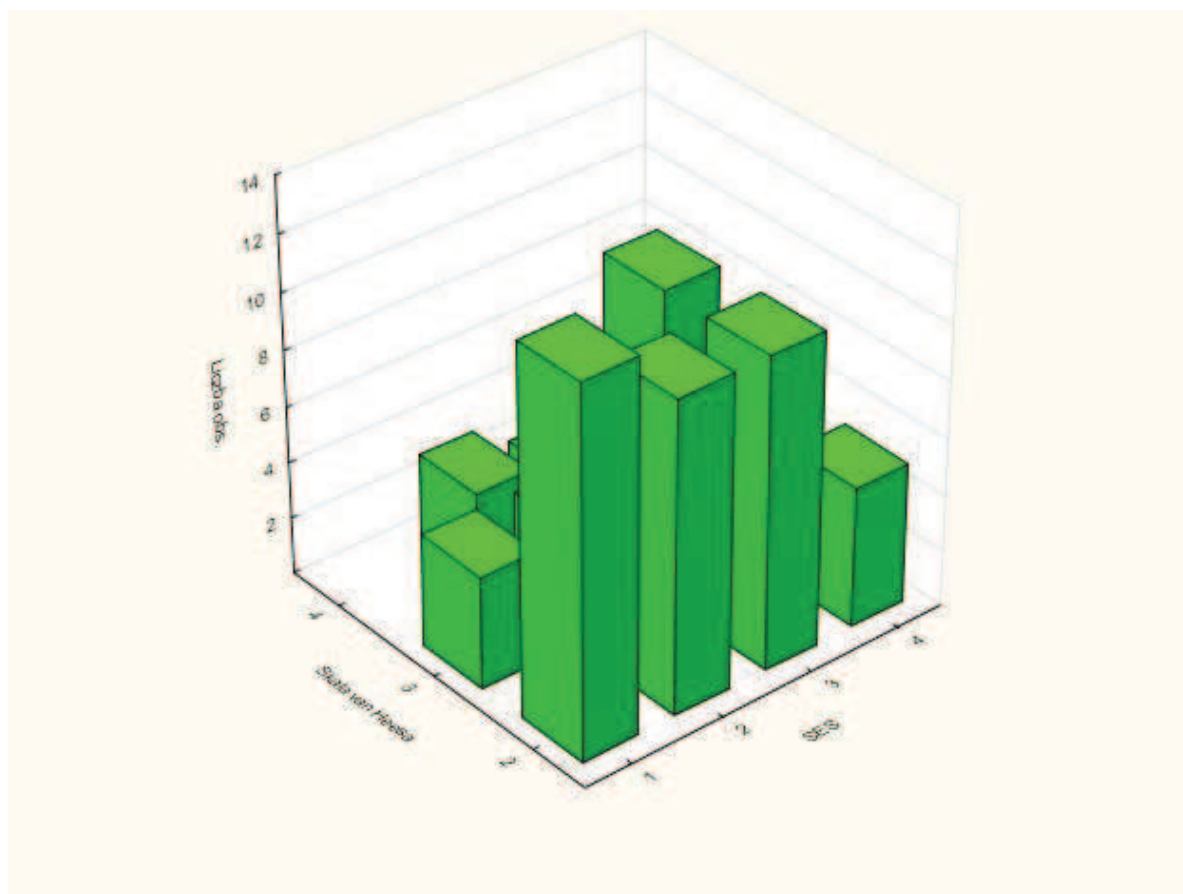


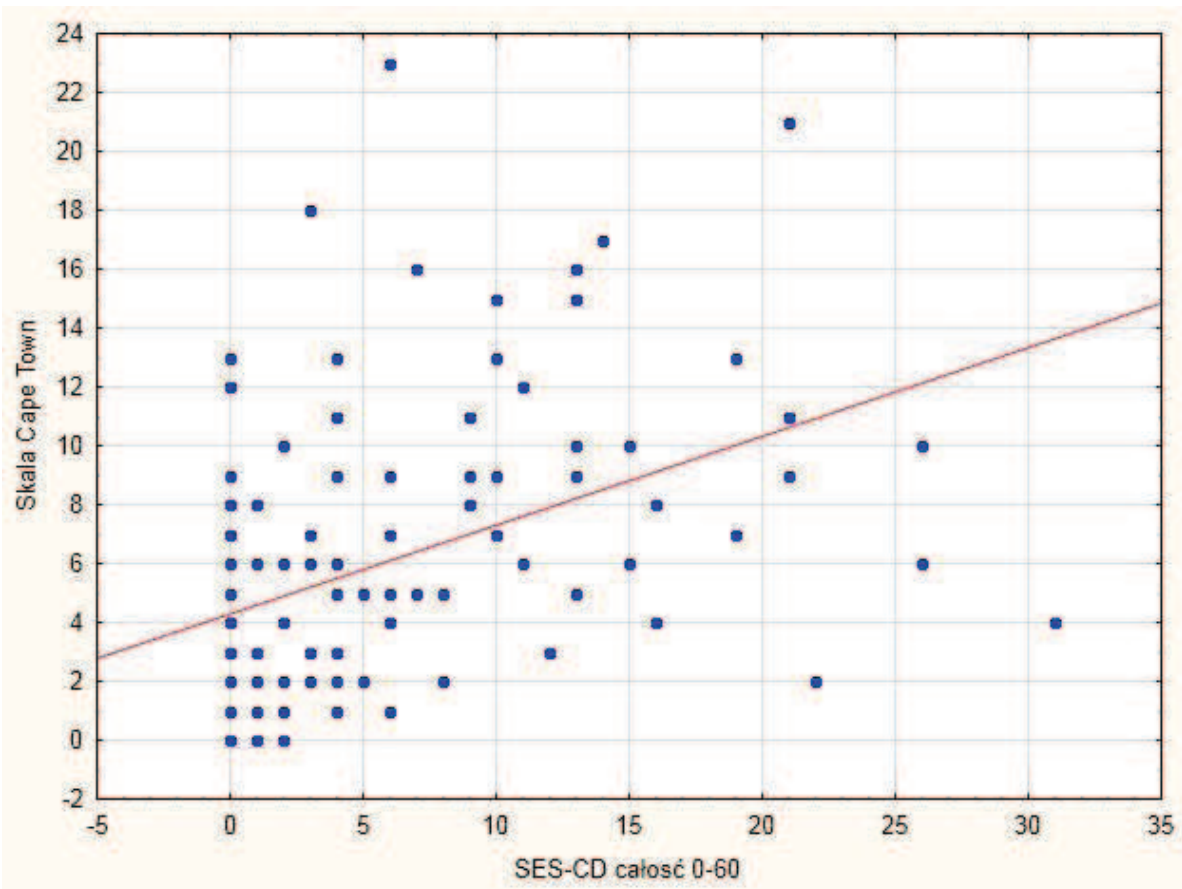
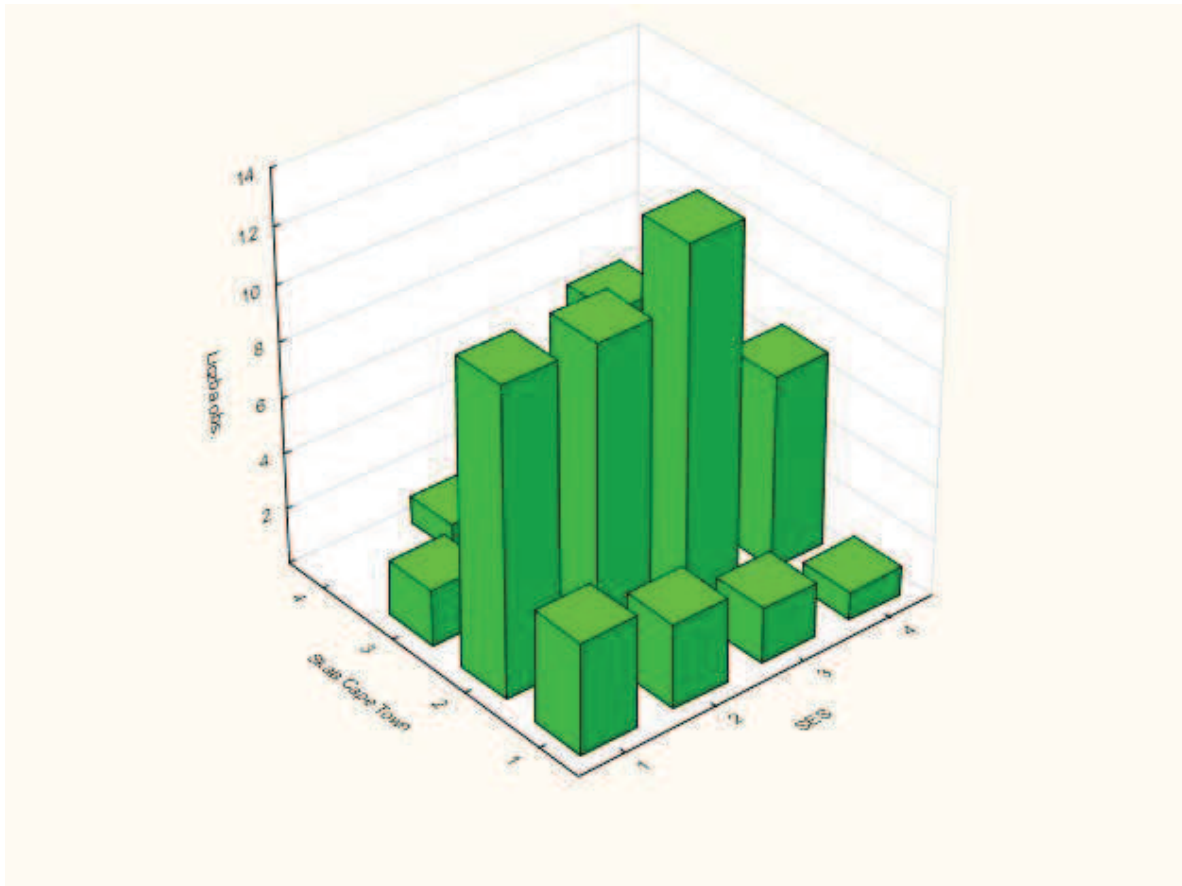


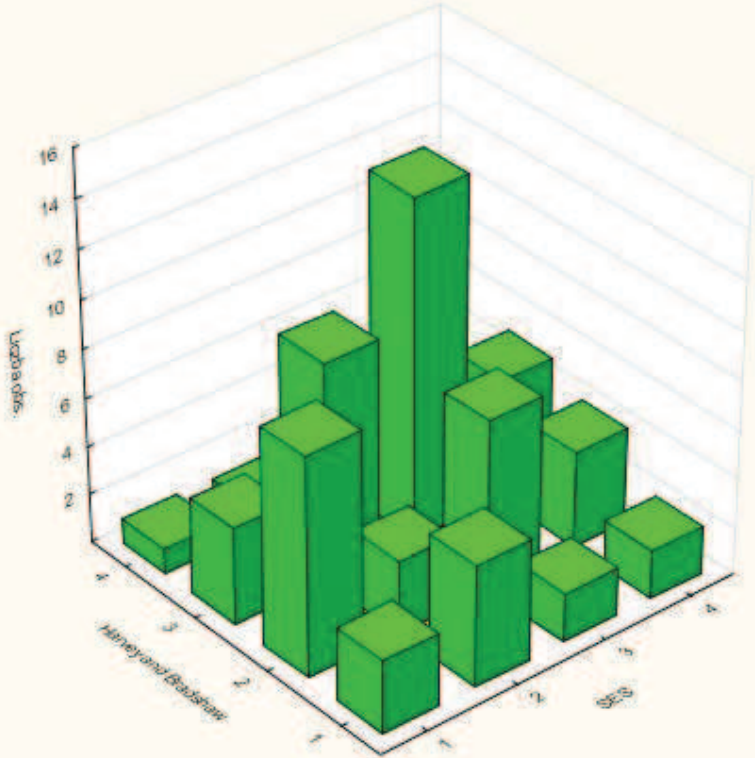
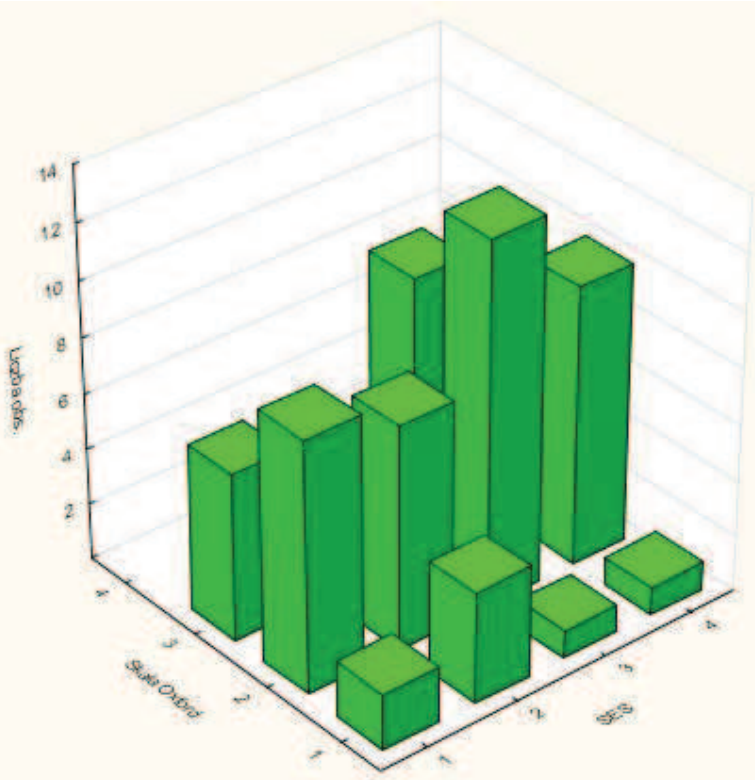
Załącznik 5.

Badane zależności zilustrowano graficznie w postaci wykresów z linią trendu (rosnącej lub malejącej zależności) oraz trójwymiarowych histogramów liczebności wyników oceny w dwóch skalach. Poniżej zaprezentowano wybrane wyniki korelacji pomiędzy skalami klinicznymi a skala endoskopową SES-CD używaną do oceny nasilenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.



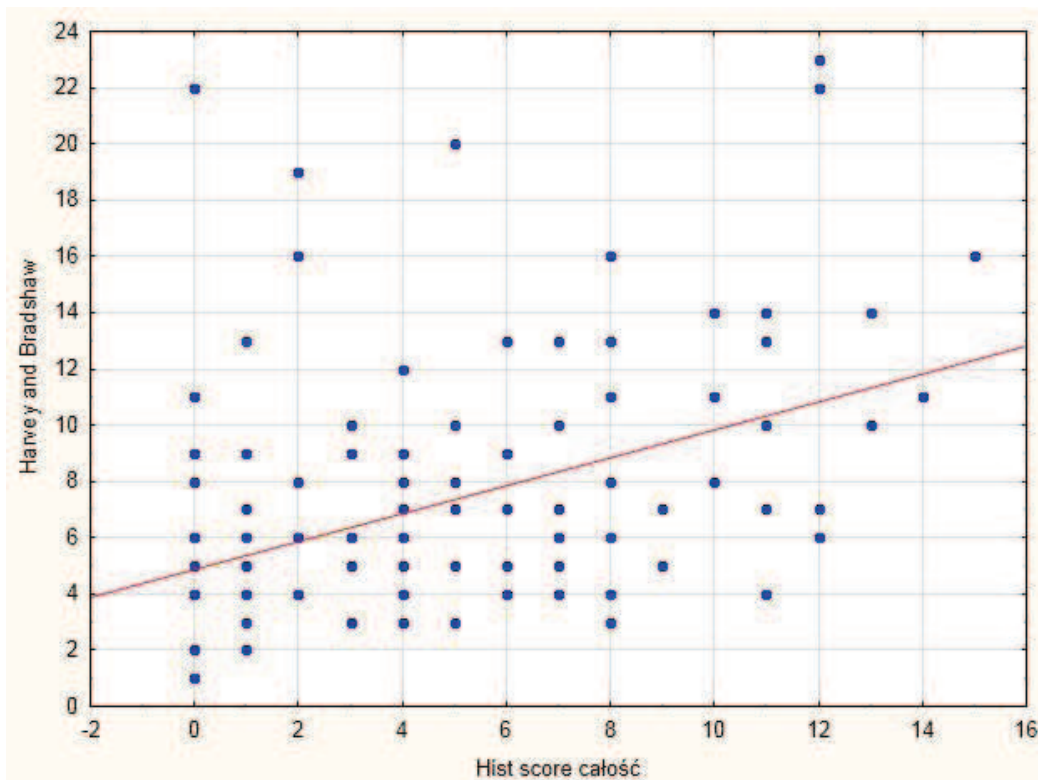
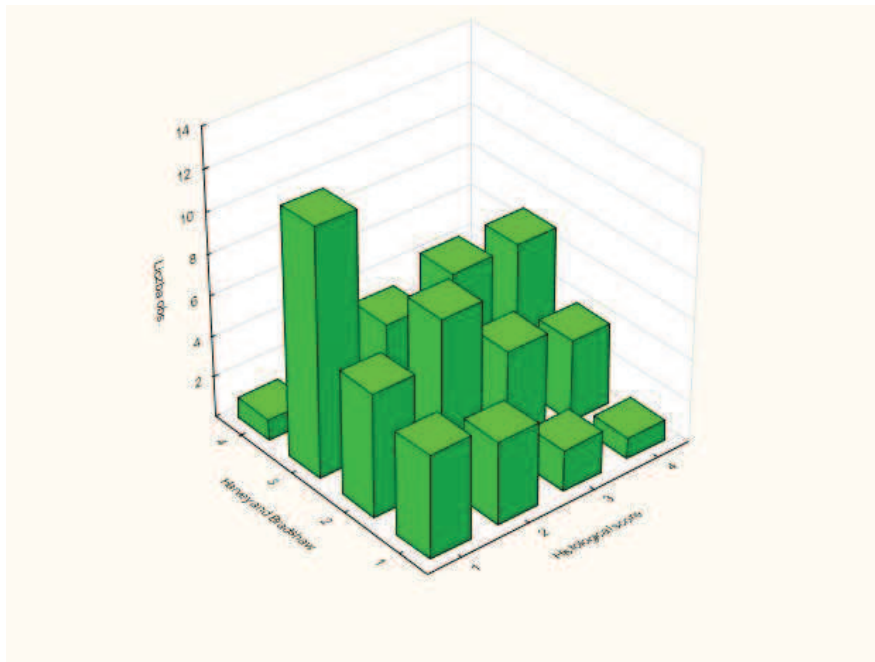


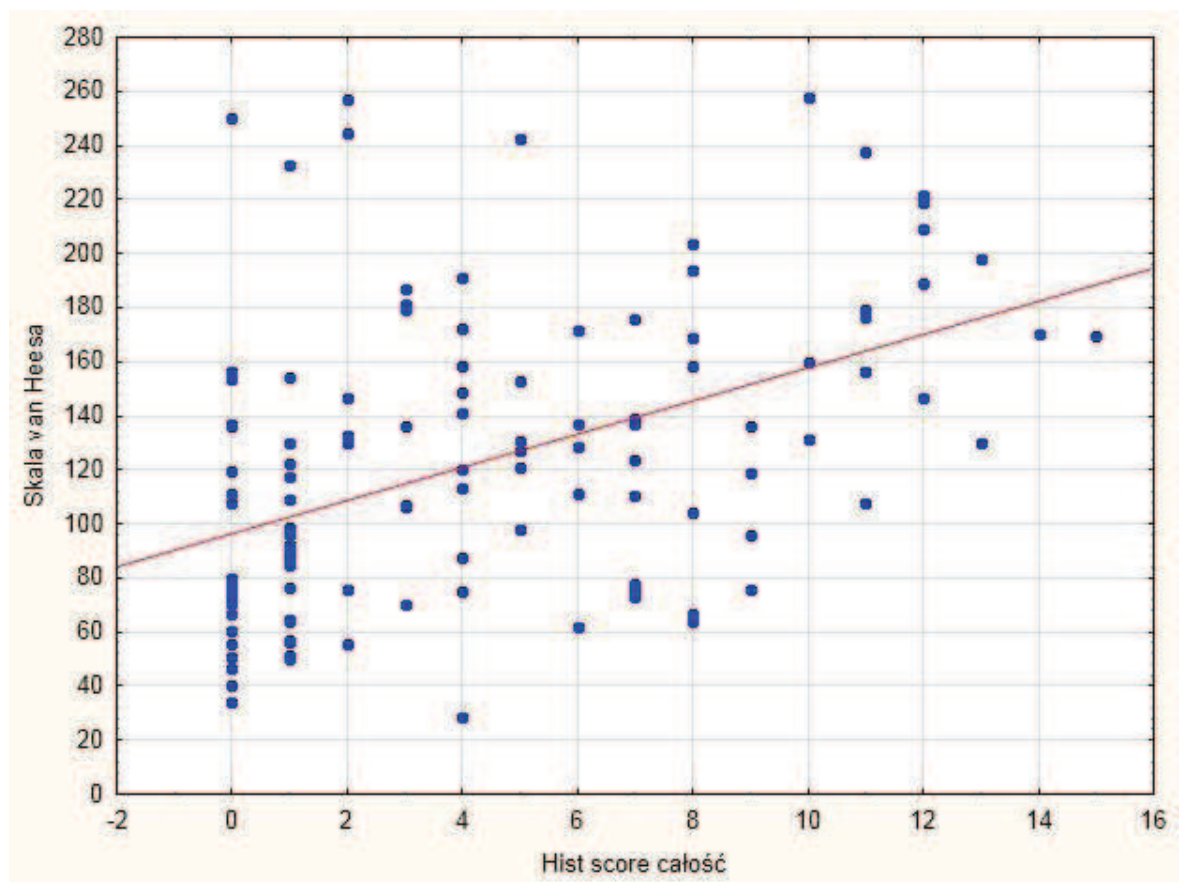
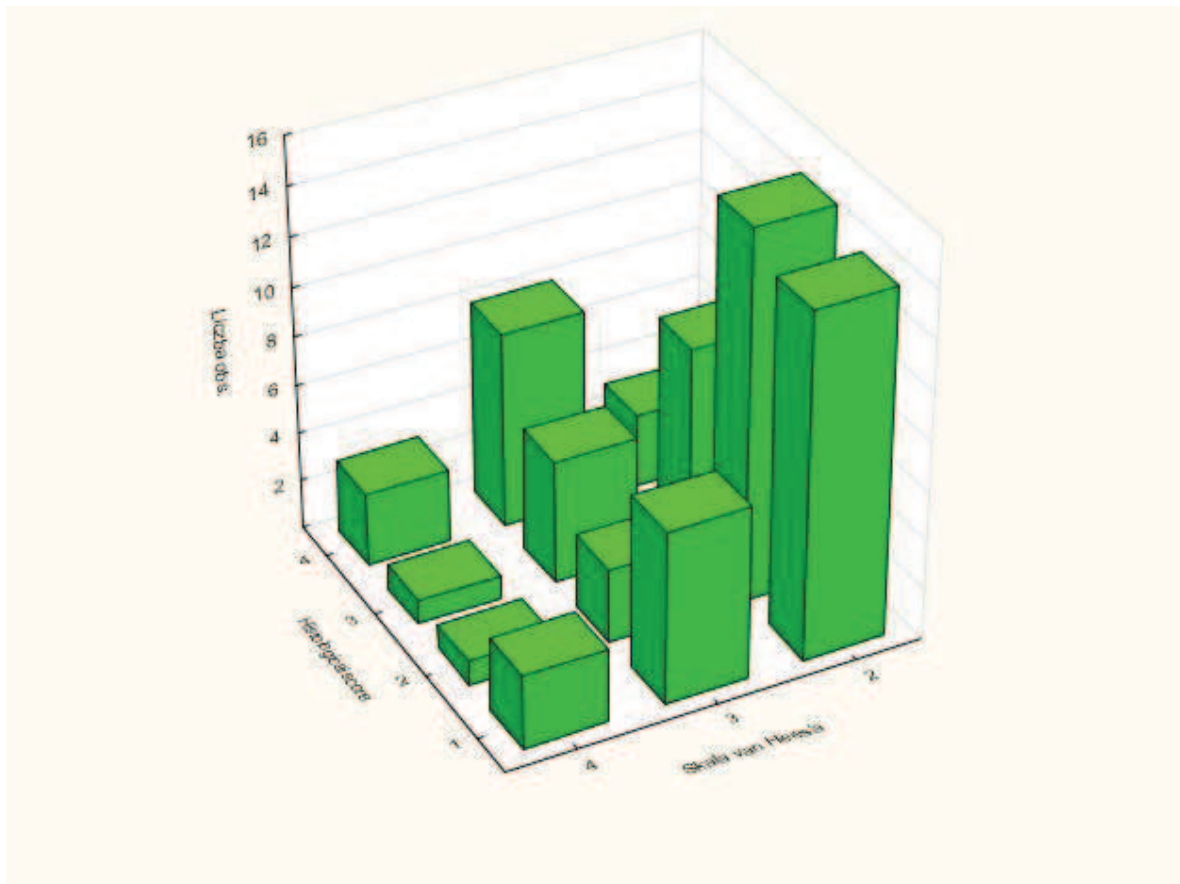


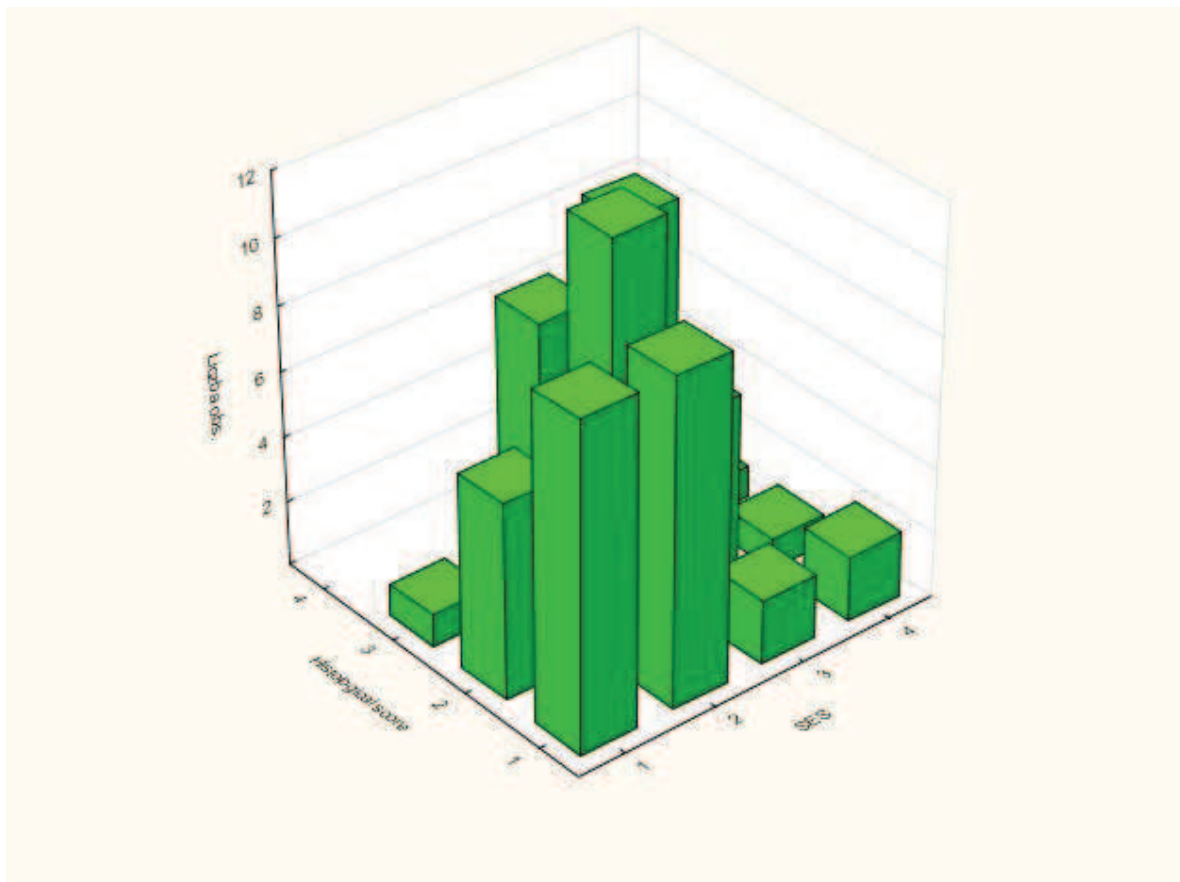
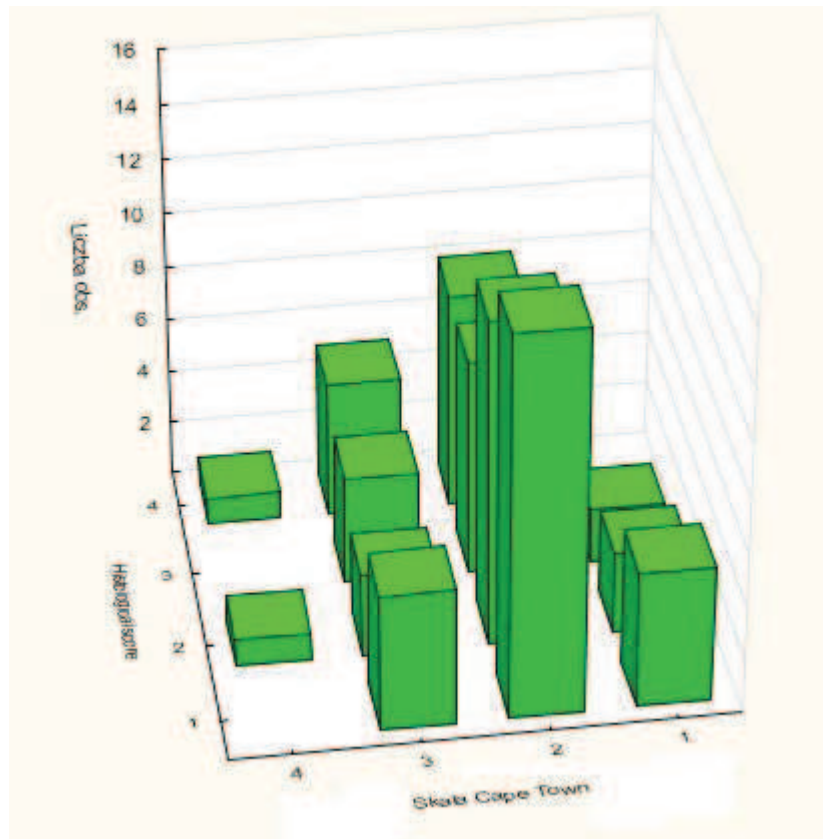


Załącznik 6.

Badane zależności zilustrowano graficznie w postaci wykresów z linią trendu (rosnącej lub malejącej zależności) oraz trójwymiarowych histogramów liczebności wyników oceny w dwóch skalach. Poniżej zaprezentowano wybrane wyniki korelacji pomiędzy skalami klinicznymi a skala histopatologiczną używaną do oceny nasilenia u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.







Załącznik 7.

Folmularz świadomej zgody który pacjenci podpisywali przed wykonanym badaniem.

Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych

Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

**INFORMACJA DLA PACJENTA/PACJENTKI
ORAZ
FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY
NA PRZEPROWADZENIE BADANIA ENDOSKOPOWEGO Z POBRANIEM WYCINKÓW BŁONY
ŚLUZOWEJ JELITA**

KOLONOSKOPIA

IMIĘ I NAZWISKO PACJENTA:

NUMER HISTORII CHOROBY:

Rodzaj schorzenia i wskazania do zabiegu endoskopowego

W trakcie dotychczas przeprowadzonych badań rozpoznano u Pani/Pana (istnieje u Pani/Pana podejrzenie)

..... Wyniki przeprowadzonych badań sugerują charakter schorzenia jednakże dopiero badanie endoskopowe i histologiczne zmian chorobowych pozwoli na postawienie ostatecznego rozpoznania, rodzaju i intensywności tych zmian. Zgodnie z zasadami współczesnej wiedzy medycznej istnieją u Pani/Pana wskazania do wykonania badania metodą endoskopową - kolonoskopii.

INFORMACJE DLA PACJENTA

CO TO JEST KOLONOSKOPIA ?

Kolonoskopia jest to badanie, które umożliwia obejrzenie śluzówki jelita grubego. Kolonoskopia jest zwykle wykonywana w szpitalu, w przeznaczonym do tego pokoju zabiegowym. Miękki, giętki instrument grubości palca wskazującego wprowadzany jest przez odbyt do jelita grubego.

W JAKIM CELU WYKONUJE SIĘ KOLONOSKOPIĘ ?

Kolonoskopię wykonuje się 1) jako badanie profilaktyczne raka jelita grubego, 2) u pacjentów którzy mają polipy jelita grubego lub mieli wcześniej usuwane polipy jelita grubego, 3) przed lub po niektórych zabiegach chirurgicznych, 4) do diagnostyki zaburzeń oddawania stolca lub krwawienia z odbytu, **5) do diagnozowania zmian w śluzówce jelita powodowanych przez choroby zapalne jelita grubego.**

JAKIE PRZYGOTOWANIE JEST WYMAGANE PRZED BADANIEM?

Jelito grube musi być dokładnie wyczyszczone ze stolca przed kolonoskopią. Przygotowanie polega na spożywaniu specjalnych preparatów czyszczących jelito grube, diecie płynnej, zażywaniu leków przeczyszczających i wykonywaniu zaleconych wlewów czyszczących (lewatyw) przed badaniem. Twój lekarz udzieli Ci szczegółowych instrukcji dotyczących przygotowania jelita.

Dokładnie stosuj się do zaleceń lekarza. W sytuacji, gdy jelito nie jest odpowiednio przygotowane kolonoskopia może się stać niebezpieczna, lub nie spełni oczekiwań diagnostycznych. Jeżeli nie jesteś w stanie wypełnić instrukcji dotyczących przygotowania jelita powiedz to lekarzowi.

Podczas przygotowania większość leków może być zażywana jak dotychczas. Jednakże należy poinformować lekarza o zażywanych lekach szczególnie, jeżeli jest to aspiryna, wit. E, niesterydowe środki przeciwzapalne lub insulina. Jeżeli zwykle zażywasz antybiotyki przed zabiegami stomatologicznym poinformuj o tym swojego lekarza gdyż możesz również wymagać antybiotyku przed kolonoskopią.

Kolonoskopię wykonuje się zwykle po podaniu środków uspokajających, więc potrzebna jest osoba która odwiezie Cię do domu po zabiegu. Środki uspokajające mogą upośledzać Twoje odruchy więc nie prowadź samochodu ani innych urządzeń w dniu badania.

CZEGO MOŻNA SIĘ SPODZIEWAĆ PODCZAS KOLONOSKOPII?

Zwykle badanie jest dobrze tolerowane przez pacjentów, możesz odczuwać parcie, wzdęcia, kolkę podczas wykonywania badania. Lekarz poda ci dożylnie leki uspokajające i/lub znieczulające, które pozwolą Ci lepiej znieść badanie. Badanie jest wykonywane w pozycji na wznak lub na boku. Podczas wprowadzania i wyjmowania instrumentu śluzówka jelita jest dokładnie oglądana przez lekarza. Badanie trwa 15 do 60 minut. W rzadkich przypadkach lekarz nie może uwidocznić całego jelita i zleca wówczas badanie dodatkowe – wlew kontrastowy lub KT.

CO W PRYPADKU JEŻELI KOLONOSKOPIA WYKAŻE PATOLOGIE?

Jeżeli lekarz podczas badania zauważy podejrzaną okolicę może wykonać biopsję którą przesyła do badania histologicznego. W nieswoistych chorobach zapalnych jelit wykonywane jest tak zwane mapowanie jelita – podczas którego biopsje pobierane są z różnych miejsc jelita grubego, tych zmienionych zapalnie i makroskopowo prawidłowych które przesyłane są do badania histologicznego aby ocenić zakres i nasilenie zmian chorobowych w danych częściach przewodu pokarmowego.

Znajdowane polipy zwykle usuwa się podczas badania. Większość polipów ma charakter łagodny ale określane jest to dopiero po badaniu mikroskopowym. Polipy usuwa się używając koagulacji lub specjalnej pętli. Jeżeli polipów jest wiele lub mają one duże rozmiary do ich usunięcia może być wymagane kilka badań kolonoskopowych.

Miejsca krwawienia mogą być zidentyfikowane podczas kolonoskopii i ostrzyknięte specjalnymi preparatami obliterującymi lub skoagulowane. Usuwanie polipów jest ważnym elementem zapobiegania rakowi jelita grubego.

PO KOLONOSKOPII ?

Po badaniu lekarz wyjaśni Ci wyniki. Po badaniu możesz odczuwać wzdęcia i kurcze powodowane przez powietrze wprowadzone do jelita podczas badania. Uczucie to mija po oddaniu wiatrów. Po badaniu możesz odżywić się i powrócić do normalnej aktywności życiowej tego samego dnia. Nie powinieneś prowadzić samochodu lub innych urządzeń w dniu badania gdyż środki uspokajające mogą upośledzać twoje odruchy.

Jeżeli otrzymałeś środki uspokajające to pozostaniesz pod obserwacją przez 1-2 godziny. Będziesz potrzebował kogoś, kto odwiezie Cię do domu po zabiegu. Jeżeli nie pamiętasz instrukcji, które lekarz przekazał Ci po badaniu skontaktuj się z nim następnego dnia.

Jeżeli podczas badania wykryto polipy będziesz wymagał/a kontrolnej kolonoskopii. Lekarz poinformuje Cię, kiedy powinno wykonać się kontrolne badanie.

JAKIE SĄ POWIKŁANIA BADANIA ?

Kolonoskopia i biopsja są badaniami bezpiecznymi w rękach doświadczonego endoskopisty. Jednakże żaden lekarz nie jest w stanie zagwarantować pełnego sukcesu zabiegu oraz całkowitego braku ryzyka związanego z zabiegiem kolonoskopowym. Komplikacje są rzadkie ale mogą wystąpić. Należą do nich krwawienie z miejsca biopsji lub polipektomii oraz perforacja jelita. Perforacja może wymagać zabiegu operacyjnego do zaopatrzenia miejsca perforacji. Transfuzje krwi po badaniu kolonoskopowym należą do rzadkości. Bardzo rzadko występują objawy uboczne po podaniu leków uspokajających, znieczulających. Również w miejscu wkłucia do żyły może powstać bolesne zgrubienie. Do złagodzenia dolegliwości stosuje się ciepły, wilgotny okład na miejsce wkłucia.

W przypadku gdy występują objawy takie jak: ból brzucha, gorączka, dreszcze lub krwawienie z odbytu w ilości więcej niż pół szklanki należy skontaktować się niezwłocznie z lekarzem. Podkrwawiania z odbytu mogą trwać do kilku dni po badaniu.

Rozmowa z lekarzem

Prosimy, aby Pani/Pan zapytał/a nas o wszystko to co chciałby Pan/Pani wiedzieć w związku z planowanym badaniem. Wszelkie informacje dodatkowe dotyczące planowanego leczenia oraz wszelkie oczekiwane przez Panią wyjaśnienia można uzyskać u każdego specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych i gastroenterologii zatrudnionego w naszym szpitalu. Chętnie odpowiemy na wszystkie Pani/Pana pytania.

OŚWIADCZENIE PACJENTA

W pełni zrozumiałam/em informacje zawarte w tym formularzu oraz przekazane mi podczas rozmowy z lekarzem. Zapewniono mi nieograniczone możliwości zadania pytań i na wszystkie udzielono mi odpowiedzi i wyjaśnień w sposób satysfakcjonujący. Po zapoznaniu się z treścią tego formularza i rozmowie wyjaśniającej z lekarzem spełnione zostały wszelkie moje wymagania co do informacji na temat:

- rozpoznania
- proponowanych oraz alternatywnych metod diagnostycznych i leczniczych
- dających się przewidzieć następstw zastosowania tych metod lub ich zaniechania
- wyników leczenia

Znane mi są możliwe powikłania związane z tym badaniem.

Bez zastrzeżeń (lub z powyższymi zastrzeżeniami) zgadzam się na przeprowadzenie u mnie zabiegu endoskopowego z pobraniem wycinków z różnych sekcji jelita grubego do badania histologicznego

.....
data podpis lekarza podpis pacjentki albo uprawnionego opiekuna

Nie zgadzam się na proponowany mi zabieg endoskopowy.

Zostałam poinformowana o możliwych negatywnych konsekwencjach takiej decyzji dla mojego zdrowia i życia.

.....
data podpis lekarza podpis pacjentki albo uprawnionego opiekuna

Podpisanie formularza przez pacjentkę jest niemożliwe z powodu.....

.....

Załącznik 8.**Formularz używany do oceny histologicznej biopsji u pacjentów z rozpoznaniem WZJG i grupy kontrolnej.**

Patient's First and Last Name:

Geboes Index - Scoring system for Histologic Disease Activity in**ULCERATIVE COLITIS:**

| GRADE | DESCRIPTION OF CHANGES | LOCATIONS FROM WHICH BIOPSIES WERE TAKEN | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|--|--|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | | | |
| Grade 0: Structural (architectural) changes | 0= No abnormality, 1= Mild abnormality, 2= Mild or moderate diffuse or multifocal abnormalities, 3= Severe diffuse or multifocal abnormalities | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1: Chronic inflammatory infiltrate | 0= No increase, 1= Mild but unequivocal increase, 2= Moderate increase, 3= Marked increase | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 2: Lamina propria neutrophils and eosinophils | | | | | | | | | | | | | | |
| 2A Eosinophils | 0= No increase, 1= Mild but unequivocal increase, 2= Moderate increase, 3= Marked increase | | | | | | | | | | | | | |
| 2B Neutrophils | 0= No increase, 1= Mild but unequivocal increase, 2= Moderate increase, 3= Marked increase | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 3: Neutrophils in epithelium | 0= None, 1= <5% crypts involved, 2= <50% crypts involved, 3= > 50% crypts involved | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 4: Crypt destruction | 0= None, 1= Probable – local excess of neutrophils in part of crypt, 2= Probable – marked attenuation, 3= Unequivocal crypt destruction | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 5: Erosion or ulceration | 0= No erosion, ulceration, or granulation tissue, 1= Recovering epithelium + adjacent inflammation, 2= Probable erosion – focally stripped, 3= Unequivocal erosion, 4=Ulcer or granulation tissue | | | | | | | | | | | | | |

Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut. 2000; 47:404-409.

Załącznik 9.

Formularz używany do oceny histologicznej biopsji u pacjentów z rozpoznaniem ChLC i grupy kontrolnej.

Patient's First and Last Name:

Scoring system for Histologic Disease Activity in

CROHN'S DISEASE:

| HISTOLOGICAL VARIABLE | GRADING | LOCATIONS FROM WHICH BIOPSIES WERE TAKEN | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|--|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | | |
| 1: epithelial damage | 0 = normal, 1 = focal, 2 = extensive | | | | | | | | | | | | |
| 2: architectural changes | 0 = normal, 1 = moderate (<50%), 2 = severe (>50%) | | | | | | | | | | | | |
| 3: mononuclear cells in lamina propria | 0 = normal, 1 = moderate increase, 2 = severe increase | | | | | | | | | | | | |
| 4: polymorphonuclear cells in lamina propria | 0 = normal, 1 = moderate increase, 2 = severe increase | | | | | | | | | | | | |
| 5: neutrophils in epithelium | 1 = surface epithelium, 2 = cryptitis, 3 = crypt abscess | | | | | | | | | | | | |
| 6: erosion or ulceration | 0 = no, 1 = yes | | | | | | | | | | | | |
| 7: granuloma | 0 = no, 1 = yes | | | | | | | | | | | | |
| 8: number of biopsies affected (total: n=6 or more) | 0 = none, 1 = <33%, 2 = 33–66%, 3 = >66% | | | | | | | | | | | | |

Each variable is scored independently. The total score is the sum of all individual scores (max = 16).
D'Haens et al. Gastroenterology 1998.

PODZIĘKOWANIA

Chciałbym serdecznie podziękować:

Pani Prof. UM dr hab. med. Agnieszce Dobrowolskiej-Zachwieji, promotorowi niniejszej pracy, za szczególną inspirację i wsparcie w podejmowaniu i realizacji nowych wyzwań. Za umożliwienie mi prowadzenia badań i wspianą atmosferę podczas ich trwania. Za opiekę naukową ale i nie tylko, za okazaną pomoc i szczerą z serca płynącą życzliwość w czasie realizacji tej pracy doktorskiej i w każdy dzień pracy w Klinice Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych.

Panu Prof. dr hab. med. Krzysztofowi Linke za pomoc oraz wskazówki w trakcie całego mojego dotychczasowego okresu szkolenia i pracy w Klinice Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych w Poznaniu, a szczególnie za umożliwienie mi prowadzenia badań do tej pracy doktorskiej.

Pani dr n. med. Katarzynie Iwanik za trud i wsparcie przy ocenie wszystkich preparatów histologicznych. Za poświęcony czas, często po godzinach, do oceny tak dużej ilości preparatów. Za cenne uwagi i dyskusje.

Panu Prof. dr hab. med. Przemysławowi Majewskiemu za poświęcony czas, cenne dyskusje, wskazówki i uwagi podczas pisania tej pracy.

Pani Prof. dr hab. med. Elżbiecie Kaczmarek za trud włożony w okresie wakacyjnym przy opracowaniu i analizie statystycznej wyników badań do tej pracy doktorskiej. Za jej cenne wskazówki, uwagi i dyskusje bardzo pomocne do napisania tej pracy.

Chciałbym również serdecznie podziękować wszystkim moim koleżankom i kolegom z **Kliniki Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych**, za życzliwość podczas prowadzenia badań, przygotowywania i pisania tej pracy doktorskiej oraz **wszystkim pracownikom Centralnej Pracowni Endoskopii**, którzy pomagali mi w prowadzeniu badań, szkoleniu się, pobieraniu wycinków podczas badań kolonoskopowych i gromadzeniu danych z bazy endoskopowej do tej pracy. Serdecznie dziękuję.

Chciałem szczególnie podziękować **pani Alinie Samul**, która włożyła dużo pracy kompletując i wyciągając ze szpitalnego archiwum historie chorób pacjentów uwzględnionych w badaniach. I za jej pomoc i życzliwość przez cały dotychczasowy okres szkolenia i pracy w Klinice Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych. Bardzo serdecznie dziękuję.

Szanownej Komisji i Recenzentom, którzy poświęcili swój czas i mieli cierpliwość, aby ocenić moją pracę. Dziękuję za Państwa dyspozycyjność, zrozumienie i wysiłek.

Mojej rodzinie za umożliwienie mi realizacji moich planów, cierpliwość i nieślabnącą wiarę w moje możliwości.

Część kliniczna tej pracy została wykonana przez pracowników Kliniki Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (badania kolonoskopowe z biopsjami były wykonane przez Prof. Krzysztofa Linke – Kierownika Kliniki, dr n. med. Włodzimerza Szczepaniaka, dr n. med. Pawła Klincewicza, dr n. med. Marcina Chmielewskiego, dr n. med. Iwonę Krełę-Kazmierczak oraz przeze mnie – lek. med. Marcina Kucharskiego); zbieranie danych o pacjentach – badanie podmiotowe, badanie przedmiotowe, wyniki badań laboratoryjnych, endoskopowych i radiologicznych jak i kliniczna i endoskopowa ocena aktywności choroby zostały wykonane przeze mnie (lek. med. Marcina Kucharskiego) i były przeprowadzone w Szpitalu Klinicznym im. Heliodora Świącickiego Poznańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2009-2012.

Ocena histopatologiczna materiału biopsyjnego pobranego podczas kolonoskopii została wykonana przy współpracy z Katedrą Patomorfologii Klinicznej UMP przez dr n. med. Katarzynę Iwanik, również z uwzględnieniem mojej osoby.

Opracowanie statystyczne zostało wykonane przy współpracy z Zakładem Bioinformatyki i Biologii Obliczeniowej Katedry Patomorfologii Klinicznej UMP (Prof. dr hab. n. med. Elżbietą Kaczmarek – Kierownik Zakładu). Analiza wyników statystycznych została wykonana przeze mnie (lek. med. Marcina Kucharskiego) pod nadzorem pani Prof. dr hab. n. med. Agnieszki Dobrowolskiej-Zachwiej i Prof. dr hab. n. med. Elżbiety Kaczmarek.

DEDYKACJA

Ku pamięci mojej kochanej mamy, Ś.P. Elżbiety Kucharskiej, której miłość, wychowanie i pchnięcie w kierunku medycyny przez jej ogólną wiedzę o biologii, i miłość do wszystkich żywych istot, którą mi po części przekazała, spowodowały że wszystko to stało się możliwe. Jesteś zawsze w moim sercu. Wiem, że patrzysz z góry. Dziękuję.

oraz

Mojej kochanej żonie, Joannie Kucharskiej, bez której wsparcia napisanie tej pracy było by niemożliwe. Dziękuję. Kocham Cię!

**Evaluation of endoscopic indices
usefulness for determination of disease
activity in patients with
Inflammatory Bowel Diseases**

by

Marcin A. Kucharski M.D.



Department of Gastroenterology,
Human Nutrition and Internal Diseases

Poznan University of Medical Sciences

Marcin A. Kucharski M.D.

**Evaluation of endoscopic indices
usefulness for determination of disease
activity in patients with
Inflammatory Bowel Diseases**

Polish title:

**Ocena przydatności skal endoskopowych do
określania aktywności choroby u pacjentów
z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit**

Ph.D. Dissertation

A thesis submitted in conformity with the
requirements for the Ph.D. degree

**Department of Gastroenterology,
Human Nutrition and Internal Diseases**

POZNAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES

POZNAN, POLAND 2012

Ph.D. DISSERTATION DIRECTOR/PROMOTOR:

Prof. Agnieszka Dobrowolska-Zachwieja M.D., Ph.D.

Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases, Heliodor Świącicki Clinical Hospital, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland.

Endoscopic studies with intestinal biopsies were approved by the Ethics Committee of Poznan University of Medical Sciences on 5th of March 2009 (Resolution no. 200/09).

This project was self-financed.

TABLE OF CONTENTS

| | |
|---|-----------|
| CHAPTER 1: INTRODUCTION..... | 1 |
| 1.1. INFLAMMATORY BOWEL DISEASES | 2 |
| 1.1.1. DEFINITION | 2 |
| 1.1.2. EPIDEMIOLOGY | 2 |
| 1.1.3. CAUSES OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES | 3 |
| 1.1.3.1. GENETIC FACTORS | 3 |
| 1.1.3.2. ENVIRONMENTAL FACTORS | 4 |
| 1.1.3.3. IMMUNOLOGICAL FACTORS | 5 |
| 1.1.4. PATHOGENESIS | 5 |
| 1.2. ULCERATIVE COLITIS | 5 |
| 1.2.1. CLINICAL SYMPTOMS | 6 |
| 1.2.2. DISEASE COURSE | 8 |
| 1.2.3. COMPLICATIONS | 8 |
| 1.2.4. EXTRAINTESTINAL SYMPTOMS | 9 |
| 1.3. CROHN'S DISEASE | 9 |
| 1.3.1. CLINICAL SYMPTOMS | 10 |
| 1.3.2. DISEASE COURSE | 12 |
| 1.3.3. COMPLICATIONS | 13 |
| 1.3.4. EXTRAINTESTINAL SYMPTOMS | 13 |
| CHAPTER 2: AIMS AND OBJECTIVES OF THE THESIS | 15 |
| 2.1. AIMS OF THE THESIS | 17 |
| CHAPTER 3: METHODS USED TO DIAGNOSE ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE | 18 |
| 3.1. BIOCHEMICAL METHODS | 19 |
| 3.2. ENDOSCOPIC METHODS | 20 |
| 3.2.1. APPEARANCE OF NORMAL HEALTHY MUCOSA IN ENDOSCOPY | 25 |
| 3.2.2. ENDOSCOPIC CHANGES IN ULCERATIVE COLITIS | 25 |
| 3.2.3. ENDOSCOPIC CHANGES IN CROHN'S DISEASE..... | 26 |
| 3.3. RADIOLOGICAL METHODS | 27 |
| 3.4. CLINICAL SIGNS AND SYMPTOMS..... | 27 |
| 3.5. HISTOLOGICAL METHODS..... | 29 |
| 3.5.1. NORMAL ARCHITECTURE OF THE INTESTINAL WALL | 29 |
| 3.5.2. HISTOPATOLOGICAL CHANGES IN ULCERATIVE COLITIS | 31 |
| 3.5.3. HISTOPATOLOGICAL CHANGES IN CROHN'S DISEASE | 34 |
| 3.5.4. HISTOPATOLOGICAL CHANGES IN INDETERMINATE COLITIS | 36 |
| CHAPTER 4: TREATMENT METHODS OF ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE | 38 |
| CHAPTER 5: MATERIALS AND METHODS | 42 |
| 5.1. INDICES USED IN ULCERATIVE COLITIS | 43 |
| 5.1.1. CLASSIFICATION OF UC | 43 |
| 5.1.2. CLINICAL INDICES IN UC | 43 |
| 5.1.3. ENDOSCOPIC INDICES IN UC | 59 |
| 5.1.4. HISTOLOGICAL INDICES IN UC | 68 |

| | |
|---|------------|
| 5.2. INDICES USED IN CROHN’S DISEASE | 71 |
| 5.2.1. CLASSIFICATION OF CD | 71 |
| 5.2.2. CLINICAL INDICES IN CD | 72 |
| 5.2.3. INDICES RELATED TO THE ASSESSMENT OF COMPLICATIONS IN CD | 77 |
| 5.2.4. ENDOSCOPIC INDICES IN CD | 81 |
| 5.2.5. HISTOLOGICAL INDICES IN CD | 88 |
| 5.3. PATIENT GROUPS AND CONTROL GROUP | 90 |
| 5.4. MATERIALS AND METHODS USED IN ENDOSCOPIC EVALUATION | 95 |
| 5.5. MATERIALS AND METHODS USED IN HISTOLOGICAL EVALUATION | 95 |
| 5.6. MATERIALS AND METHODS USED IN STATISTICAL ANALYSIS | 97 |
| CHAPTER 6: RESULTS AND DATA ANALYSIS | 99 |
| 6.1. RESULTS OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL INVESTIGATIONS | 100 |
| 6.2. RESULTS OF ENDOSCOPIC INVESTIGATIONS (COLONOSCOPIES) | 103 |
| 6.3. RESULTS OF HISTOLOGICAL INVESTIGATIONS | 107 |
| 6.4. RESULTS OF STATISTICAL ANALYSIS | 110 |
| 6.5. SUMMARY OF RESULTS | 123 |
| CHAPTER 7: DISCUSSION | 126 |
| CHAPTER 8: CONCLUSIONS | 136 |
| CHAPTER 9: LITERATURE | 138 |
| CHAPTER 10: PHILOSOPHY DOCTORATE (PH.D.) DISSERTATION SUMMARY | 147 |
| CHAPTER 11: PHILOSOPHY DOCTORATE (PH.D.) DISSERTATION SUMMARY IN POLISH LANGUAGE | 152 |
| CHAPTER 12: LIST OF TABLES | 158 |
| CHAPTER 13: LIST OF FIGURES | 164 |
| CHAPTER 14: APPENDIX | 168 |
| ACKNOWLEDGMENTS | 246 |

ABBREVIATIONS

| |
|--|
| AI – Activity Index |
| ALT - alanine transaminase |
| AP – alkaline phosphatase |
| 5ASA – 5-aminosalicylic acid |
| ASCA – anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies |
| AST - aspartate aminotransferase |
| AZA – azathoprine |
| BMI – body mass index |
| CAI – Clinical Activity Index |
| CAT – computerized axial tomography |
| CD – Crohn’s disease |
| CDAI – Crohn’s disease activity index |
| CDEIS – Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity |
| CRP – C reactive protein |
| CT – computer tomography |
| ECCO – European Crohn’s and Colitis Organization |
| EGD – esophagogastroduodenoscopy |
| ESR – erythrocyte sedimentation rate |
| EUS – endoscopic ultrasound |
| Fe – iron |
| FFPE – formalin-fixed Paraffin-embedded |
| GGTP - gamma-glutamyl transpeptidase |
| HCT – hematocrit |
| HGB – hemoglobin |
| IBD – inflammatory bowel diseases |
| IBOISS – Improvement Based on Individual Symptom Scores |
| IBS – irritable bowel syndrome |
| IC – indeterminate colitis |
| Ig – immunoglobulin |
| ILE – terminal ileum |
| IOIBD – International Organization for Inflammatory Bowel Disease |
| LCO – left colon |
| MAP – <i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i> |
| MCSUC – Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis |
| 6MP – 6 mercaptopurine |
| MRI – magnetic resonance imaging |
| MTWSI – Modified Truelove and Witts Severity Index |
| pANCA – perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody |

| |
|---|
| PCDAI – Perianal Crohn’s Disease Activity Index |
| PDAI – Pouchitis Disease Activity Index |
| PGA – Physicians Global Assessment |
| PLT – platelets |
| PSC – primary sclerosing colngitis |
| R - reference |
| RBC – red blood cells |
| RCO – right colon |
| REC – rectum |
| SCCAI – Simple Clinical Colitis Activity Index |
| SES-CD – Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease |
| SSFHDAICD – Scoring System for Histological Disease Activity in CD |
| TIBC – total iron binding capacity |
| TM – toxic megacolon |
| TNF – tumor necrosis factor |
| TRA – transverse colon |
| UC – ulcerative colitis |
| UCCS – Ulcerative Colitis Clinical Score |
| UCDAI – Ulcerative Colitis Disease Activity Index |
| UCEIS – Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity |
| VAS – visual analogue scale |
| VCE – video capsule endoscopy |
| VHI – van Hees Index |
| WBC – white blood cells |

CHAPTER 1: INTRODUCTION



1. INTRODUCTION

1.1. INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

1.1.1. DEFINITION

Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic disorders characterized by inflammation and ulcerations in the lining of the intestinal tract, these conditions vary in severity from patient to patient and change over time. During a flare-up, a patient may experience frequent bouts of watery and sometimes bloody diarrhea, abdominal pain, weight loss, and fever. Between these flare-ups, symptoms frequently diminish. Many patients may go through extended periods of remission before another flare-up occurs.

The cause of IBD is unknown, but these diseases are thought to be due to an autoimmune process, genetic predisposition, or some environmental factor. IBD affects both sexes equally and is most frequently seen in Caucasians who live in industrialized countries. Three entities belong to inflammatory bowel diseases group - Crohn's disease, ulcerative colitis and indeterminate colitis. The term indeterminate colitis (IC) is a descriptive term used by pathologists for cases of IBD in which a definite diagnosis of ulcerative colitis or Crohn's disease cannot be established based on the histological features.

1.1.2. EPIDEMIOLOGY

Both diseases (UC and CD) may affect anyone at any age, but the majority are first diagnosed in patients between 15 and 35 years of age (and a smaller number between the ages of 50 and 70).¹ In addition to gastrointestinal symptoms, children affected by either disease may experience delayed physical development. Patients who are diagnosed with one of these conditions at a young age are also at an increased risk of developing colon cancer later in life.

IBD is more prevalent in developed countries, urban areas and Northern climates. It appears to affect both genders equally. The latest studies show that the highest yearly incidence rate for UC is 24.3 per 100000 person-years in Europe, 6.3 per 100000 person-years in Asia and the Near East and 19.2 per 100000 person-years in North America. However, the highest yearly incidence rate for CD is 12.7 per 100000 person-years in Europe, 5.0 per 100000 person-years in Asia and the Near East and 20.2 per 100000 person-years in North America. The highest occurrence percentage of IBD was noted in Europe (UC, 505 per 100000 people; CD, 322 per 100000 people) and in North America (UC, 249 per 100000

people; CD, 319 per 100000 people). Although there is limited data from the developing countries, incidence and occurrence rates of IBD are on the rise over time in different parts of the world, which provides evidence to classify this group of diseases to global illnesses.²

It is not known if ethnicity affects the risk of developing IBD but Ashkenazi Jews are more likely to develop inflammatory bowel disease and IBD is seen more commonly in white population. Recently the incidence in African American population is on the rise as well.

1.1.3. CAUSES OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Cause of IBD is unknown. The available data suggest that UC and CD are heterogeneous disorders of multifactorial etiology in which hereditary and environmental factors interact to produce the disease. Some scientists suspect that infection by certain bacteria, such as strains of mycobacterium, may be the cause of Crohn's disease. To date, however, there has been no convincing evidence that this disease is caused by infection. Crohn's disease is not contagious. Although diet may affect the symptoms in patients with Crohn's disease, it is unlikely that diet alone is responsible for the disease.

Activation of the immune system in the intestines appears to be important in IBD. The immune system is composed of immune cells and the proteins that these immune cells produce. Normally, these cells and proteins defend the body against harmful bacteria, viruses, fungi, and other foreign invaders. Activation of the immune system causes inflammation within the tissues where the activation occurs. Inflammation, in turn, is an important mechanism of defense used by the immune system.

In health individuals, the immune system is activated only when the body is exposed to harmful external factors. In individuals with IBD, however, the immune system is chronically activated in the absence of any known external factor. Constant activation of the immune system results in chronic intestinal inflammation and appearance of erosions as well as ulcerations.

1.1.3.1. GENETIC FACTORS

Genetic factors play a role in developing IBD, but they seem not to be the only factors which determine morbidity, other factors seem to also be involved (ex. environmental, immunological). The susceptibility to abnormal activation of the immune system is genetically linked. Thus, first-degree relatives (brothers, sisters, children, and parents) of people with IBD are more likely to develop these diseases. In 2001,

polymorphisms of the gene NOD2/CARD15 have been identified as being associated with Crohn's disease. This gene is important in determining how the body responds to some bacterial products. Individuals with mutations in this gene are more susceptible to developing Crohn's disease.

Other genes are still being discovered and studied which are important in understanding the pathogenesis of Crohn's disease including autophagy related 16-like 1 gene (ATG 16L1) and IRGM. Both contribute to macrophage defects and have been identified with the Genome-Wide Association study.³ In this regard, there have also been studies which show that in the intestines of individuals with Crohn's disease, there are higher levels of a certain type of bacterium, *E. coli*, which might play a role in the pathogenesis. One postulated mechanism by which this could occur is thought to be a genetically determined defect in elimination of the *E. coli*, by intestinal mucosal macrophages.⁴ However the exact roles that these various factors play in the development of this disease to this day remain unclear.

There seems to be a stronger risk of inheriting CD than UC, especially in families of Jewish descent. Children who have one parent with CD have a 7 to 9% lifetime risk of developing the condition and a 10% risk of developing some form of IBD.⁵ Children of two parents who have IBD have a 35% risk of developing some form of IBD. Approximately 20% of people with IBD have a family member with IBD. The risk of IBD for persons who have a family member who has IBD is 10 times higher than for persons in the general population. The risk of IBD for persons who have a sibling with IBD is 30 times higher than for persons in the general population.

1.1.3.2. ENVIRONMENTAL FACTORS

Several environmental factors such as appendectomy and a history of cigarette smoking have been shown to have an effect on the development of IBD. The results of 13 studies conducted between 1987 and 1999 suggest that removal of the appendix could lessen the risk of developing UC by up to 69 percent. Former smokers are at the highest risk for developing UC, while current smokers have the least risk. This tendency indicates that smoking cigarettes helps prevent the onset of UC. Smoking cigarettes actually has an inverse effect on CD; people who smoke, or who have smoked in the past, have a higher risk of developing CD than non-smokers.

Environmental factors, such as eating habits (diet), use of oral contraceptives, and infections are being studied, but their role is still unclear.² Other environmental factors as refined sugar use, perinatal events, childhood infections, microbial agents, and domestic hygiene have been found to be associated with ulcerative colitis and Crohn's disease but further evaluation is required to confirm the consistency and to define the strength of the association.⁶

1.1.3.3. IMMUNOLOGICAL FACTORS

IBD is characterized by an abnormal response of the immune system, in which the immune system tries to react to food and other substances in the intestinal lumen – normally, the immune system would only try to identify foreign bodies such as infective agents. This reaction can also focus on the cells of the colon. The intestine responds to the immune reaction by concentrating white blood cells in the intestinal mucosa. This infiltration of white blood cells causes inflammation and the symptoms of UC. This occurs in both ulcerative colitis and in Crohn's disease. In Crohn's disease the abnormal immune response can affect cells of the entire digestive tract from the mouth to the anus.

1.1.4. PATHOGENESIS

Inflammatory bowel disease appears to result from a dysregulated immune response to intestinal contents. Inflammatory cells are present in normal mucosa poised to protect from potentially harmful luminal agents. In patients with Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis, the normal tightly controlled activity of the mucosal immune system becomes excessive resulting in profound tissue damage. But immunological dysregulation is not the only factor thought about as a possible cause of IBD. Current etiologic theories concerning IBD focus also on environmental triggers, genetic factors, and microbial exposure.

1.2. ULCERATIVE COLITIS

Ulcerative colitis (UC) belongs to inflammatory bowel disease characterized by chronic and widespread inflammation of the large bowel mucosa. This inflammation leads to the formation of superficial ulcers.

Unlike Crohn's disease, which can affect any part of the gastrointestinal tract (e.g. stomach, intestines), UC is confined to the large intestine (colon). It is often challenging for both the endoscopist and histopathologist to distinguish between the two conditions.

In UC, the inflammation extends from the rectum in a circumferential manner, typically affecting both sides of the colon in an uninterrupted pattern or by continuity. Inflammatory process affects the rectum in over 95% of UC cases. Depending on the extent of the inflammation, UC can be further classified as:

- proctitis: The least severe form of the disease, proctitis is characterized by inflammation of the rectal mucosa,
- left-sided colitis: Characterized by limited inflammation of the colon,
- extensive colitis: Characterized by extensive inflammation of the colon,
- pancolitis: Characterized by inflammation involving the entire colon (Figure 1).

UC may also be classified according to symptoms, as either:

- mild: When the person passes < 4 stools daily (with or without blood) and no evidence of systemic toxicity,
- moderate: When the person passes > 4 stools daily with minimal systemic toxicity,
- severe: When the person passes > 6 bloody stools per day with signs of systemic toxicity, which may include fever, tachycardia (rapid heartbeat), and anemia,
- fulminant: When the person passes > 10 stools per day, continuous rectal bleeding needing blood transfusion, abdominal tenderness and distension, and systemic toxicity.

1.2.1. CLINICAL SYMPTOMS

The classical symptoms of UC are bloody diarrhea and mucus discharge from the rectum. Lower abdominal pain and fecal urgency and/or incontinence (inability to control bowel movement) are also common symptoms. The disease is usually chronic disease with periods of exacerbation and periods of remission. Systemic symptoms include malaise, tiredness, fever, and weight loss. The specific nature of symptoms depends on the extent of disease.

Proctitis or mild UC is the most common form of the disease in adults, and is the stage of disease at which about half of adults with UC first visit their physician. This mild form of the disease is less common in children and accounts for only 25% of first doctor visits.

The main symptoms are bleeding from the lower part of the GI tract, mucus in the stool, fecal urgency and increased frequency of defecation; symptoms such as abdominal

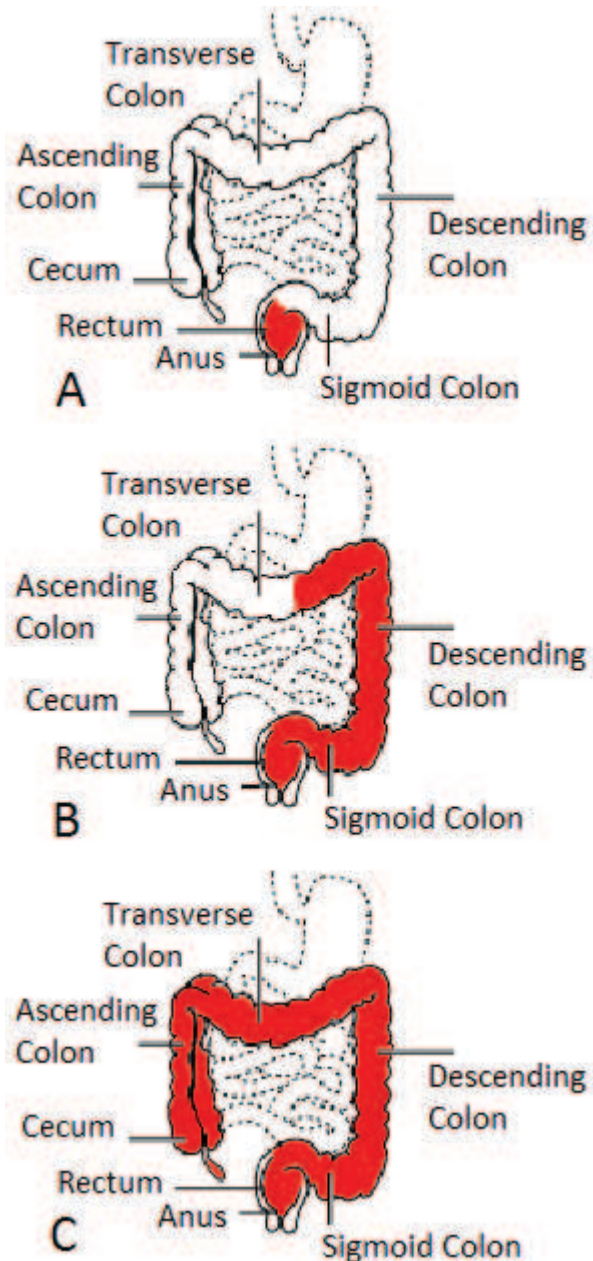


Figure 1. Classification of ulcerative colitis

[A] Proctitis - involving only rectum, [B] Left-sided colitis, [C] Extensive colitis or Pancolitis – inflammation involving the entire colon.

pain and fever are rare. In rare cases of proctitis, constipation characterized by the passing of stools 1–2 times per week and the passing several times daily of blood and/or mucus may occur.

About 30% of adults and 30% of children with UC will present for the first time with left-sided colitis (moderate UC) or inflammation confined to the lower area of the colon. Extensive colitis, or pancolitis, is seen in approximately 15% of cases.

1.2.2. DISEASE COURSE

UC is a chronic disease. It has a course with periods of exacerbation and periods of remission. In the early stages of the disease, asymptomatic periods are often lengthy. However, after having UC for 10 years, only 5% of people experience asymptomatic periods.

Generally the disease starts in the rectum and spreads up the colon by extension (as opposed to Crohn's Disease where skip lesions are common – lesions of deep ulceration with normal, healthy mucosa in between). When the inflammation extends to the descending colon (splenic flexure), the condition is classified as left-sided colitis. Cases involving inflammation of the ascending colon are referred to as extensive colitis and when they involve the entire colon it is called pancolitis.

1.2.3. COMPLICATIONS

There are a variety of potential complications with ulcerative colitis. Some of these complications are local, while others, such as arthritis and skin disorders, have extraintestinal character (these are known as systemic complications). Possible ulcerative colitis complications within the digestive tract may include:

- perforation (tear) in the colon wall, which cause peritonitis,
- severe bleeding and anemia,
- toxic megacolon (TM) is a serious complication of inflammatory bowel disease (IBD) and occurs more often with ulcerative colitis (UC) than Crohn's disease (CD). TM is rare and occurs in less than 5% of cases of severe IBD. TM occurs when the colon becomes severely distended, or inflated, and subsequently loses sufficient blood flow, resulting in ischemia and necrosis. This causes abdominal pain, fever, and weakness and becomes life threatening if left untreated, usually requiring surgical intervention. Treating IBD flare-ups may help in preventing TM,
- colon cancer - people who have ulcerative colitis for a long time are at an increased risk for developing colon cancer. A person's level of risk for developing cancer depends on how long he or she has had ulcerative colitis and what is the extent of the disease in the colon. Risk for developing cancer starts to increase 8-10 years from the time of diagnosis,
- a fistula (rare);

Some complications of ulcerative colitis that can happen outside of the intestine include:

- osteoporosis (bone thinning),
- joint problems, such as joint tenderness or arthritis,
- skin disorders,
- liver disease,
- inflammation of the bile ducts,
- kidney stones.

Not everyone with ulcerative colitis develops these extraintestinal complications. Extraintestinal complications are also less common in those with limited involvement of the colon or rectum. For example, in people with ulcerative proctitis, complications outside the digestive tract are rare.

1.2.4. EXTRAINTESTINAL SYMPTOMS

While UC is a condition that affects the colon, up to 40% of people with UC experience symptoms that affect other organs, called extra-intestinal symptoms. The following extra-intestinal symptoms can accompany UC:

- eye disorders, including uveitis and episcleritis. These are sight-threatening conditions and there is a need to urgently consult the patient with a ophthalmologist,
- arthropathy (painful joints) affecting small and large joints,
- skin conditions, including alopecia (hair loss), erythema nodosum and pyoderma gangrenosum, usually affecting the lower extremities,
- liver abnormalities; between 1-3% of ulcerative colitis patients have symptoms of mild to severe liver disease. Patients may experience inflammation of the liver, inflammation of the bile ducts as well as liver fibrosis,
- venous thrombosis,
- anemia.

1.3. CROHN'S DISEASE

Crohn's disease is a chronic, progressive disorder that can affect any part of the gastrointestinal tract from the mouth to the anus, but is most commonly found in the last part of the small intestine (terminal ileum) and the first part of the colon (ileo-cecal area). In Crohn's disease, all layers of the intestine are involved (transmural disease) and bowel tissue

may be affected in patches with normal tissue in between (skip lesions). Inflammation may penetrate deep into the intestinal wall and form ulcers, fistulas or abscesses.

The disease is named after the discoverers of the entity Dr. Burrill B. Crohn. In 1932, Dr. Crohn and two colleagues, Dr. Leon Ginzburg and Dr. Gordon D. Oppenheimer, published a landmark paper describing the features of a new disease entity, what is known today as Crohn's disease. However, the first author of description of this disease was actually a Warsaw surgeon Antoni Leśniowski, twenty eight years prior to Crohn in 1904, but he did not describe it as a new clinical entity. Crohn's and a related disease, ulcerative colitis, are the two main entities that belong to a group of illnesses called inflammatory bowel disease.

Crohn's disease is a chronic condition with symptoms of remission and exacerbation. Some patients have long periods of remission, sometimes for years, when they are free of symptoms. There is no way to predict when remission may occur or how long it will last.

1.3.1. CLINICAL SYMPTOMS

The most common symptoms of Crohn's disease include abdominal pain, diarrhea, and weight loss. Less common symptoms include poor appetite, fever, night sweats, rectal pain, and occasionally rectal bleeding. The symptoms of Crohn's disease are dependent on the location, the extent, and the severity of the inflammation. The different subtypes of Crohn's disease and their symptoms are:

- Crohn's colitis is inflammation that is confined to the colon. Abdominal pain and bloody diarrhea are the common symptoms. Anal fistulas and peri-anal abscesses can also occur,
- Crohn's enteritis refers to inflammation confined to the small intestine (the first part, called the jejunum or the second part, called the ileum). Involvement of the ileum alone is referred to as Crohn's ileitis. Abdominal pain and diarrhea are the common symptoms. Obstruction of the small intestine is a frequent complication in this localization,
- Crohn's terminal ileitis is inflammation that affects only the very end of the small intestine (terminal ileum), the part of the small intestine closest to the colon (cecum). Abdominal pain and diarrhea are the most common symptoms. Frequently ileus is observed,

- Crohn's enterocolitis and ileocolitis are terms to describe inflammation that involve both the small intestine and the colon. Bloody diarrhea and abdominal pain are the common symptoms. Small intestinal obstruction is a frequent complication.

Crohn's terminal ileitis and ileocolitis are the most common types of Crohn's disease.

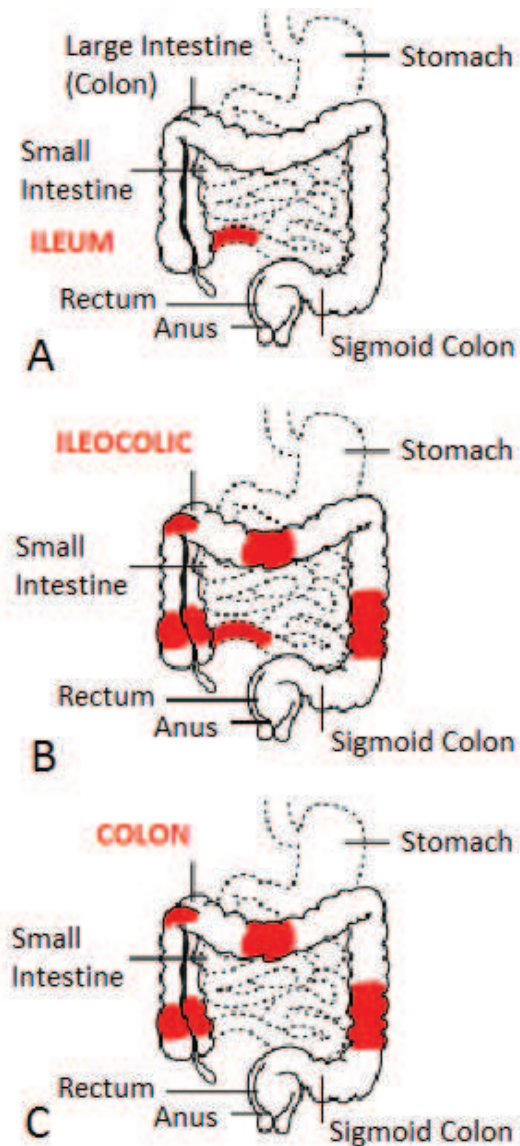


Figure 2. Classification of Crohn's disease [A] Crohn's terminal ileitis, [B] Ileocolonic Crohn's disease, [C] Colonic Crohn's disease.

1.3.2. DISEASE COURSE

Once the disease begins, it tends to fluctuate between periods of inactivity (remission) and activity (exacerbation). In the early stages, Crohn's disease causes small, scattered, shallow, crater-like ulcerations (erosions) on the inner surface of the bowel. These erosions are called aphthous ulcers. Not treated erosions become deeper and larger, causing scarring and stiffness of the bowel. As the disease progresses, the bowel becomes increasingly narrowed, and ultimately can become obstructed (ileus). Deep ulcers can penetrate to other bowel loops as well as to the adjacent organs (bladder, uterus).

When Crohn's disease narrows the small intestine to the point of obstruction, digested food, fluid and gas from the stomach and the small intestine cannot pass into the colon. Symptoms of small intestinal obstruction appear, including severe abdominal pain, nausea, vomiting, and abdominal distention. Obstruction of the small intestine is much more likely since the small intestine is much narrower than the colon.

Deep ulcers can puncture holes in the walls of the small intestine and the colon, and create a fistula between the intestine and adjacent organs. If the perforation reaches an adjacent empty space inside or outside the peritoneum, an abscess forms. Individuals with abdominal abscesses can develop tender abdominal masses, high fevers, and abdominal pain. The same symptoms may also be present when:

- ulcer perforates to an adjacent organ and fistula is formed,
- fistula forms between the intestine and the bladder (entero-vesicular fistula). It can cause frequent urinary tract infections and the passage of gas and feces during urination,
- fistula develops between the intestine and the outside skin (entero-cutaneous fistula) Pus and mucous may emerge from the fistula opening on surface of the skin,
- fistula develops between the colon and the vagina (colonic-vaginal fistula),
- fistula forms connecting an intestinal segment with an outside opening emerging in the perianal region (anal fistula) which leads to a discharge of mucous and pus from the fistula's opening around the anus.

1.3.3. COMPLICATIONS

The most common and most characteristic complication for CD is the formation of fistulas. Fistulas can form between closely localized to each other bowel loops, to other organs (such as the bladder, vagina, uriter) or to the outside skin - usually in the vicinity of a surgical scar if the patient underwent a prior surgical procedure, or commonly in the perianal region (perianal fistulas). Other complications include:

- narrowing or obstruction of the small intestine,
- perforation of the bowel,
- formation of abscesses (collection of pus), commonly in the perianal region as well as intra-abdominally,
- intestinal bleeding.

Massive distention or dilatation of the colon (megacolon), and perforation of the intestine are potentially life-threatening complications. Both generally require surgery, but, fortunately, these two complications are rare. Recent data suggest that there is an increased risk of cancer of the small intestine and colon in patients with long-standing Crohn's disease.

About 80% of patients with Crohn's disease require surgery, planned procedure or urgent intervention.

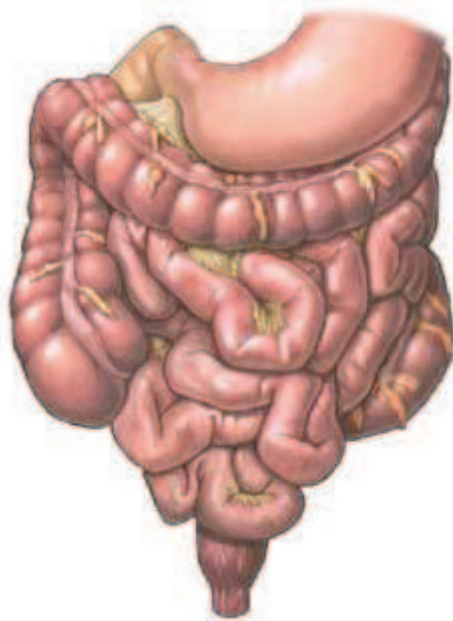
1.3.4. EXTRAINTESTINAL SYMPTOMS

Extra-intestinal complications involve the skin, joints, spine, eyes, liver, and bile ducts. The most characteristic are:

- skin involvement - erythema nodosum or pyoderma gangrenosum,
- uveitis, episcleritis,
- arthritis can cause pain, swelling, and stiffness of the joints of the extremities,
- inflammation of the low back (sacroilitis) and of the spine (ankylosing spondylitis) can cause pain and stiffness of the spinal column,
- inflammation of the liver (hepatitis) or bile ducts (primary sclerosing cholangitis) also can occur. Sclerosing cholangitis causes sectional narrowing of the extra-hepatic bile ducts and can lead to jaundice, recurrent bacterial infections, and cirrhosis with liver failure. Sclerosing cholangitis with liver failure is one of the indications for liver transplantation. This illness also lies at the basis for the development of bile duct cancer,

- patients with Crohn's disease might also suffer because of increased tendency for hypercoagulability.

CHAPTER 2: AIMS AND OBJECTIVES OF THE THESIS



2. AIMS AND OBJECTIVES OF THE THESIS

Assessment of endoscopic activity of the disease is very important in ulcerative colitis as well as in Crohn's disease, both in clinical practice and in therapeutic trials. In patients with inflammatory bowel disease (IBD), endoscopy can be used for the determination of extent of inflammatory changes, their severity in the course of the disease, measurement of treatment effects, as well as cancer surveillance especially in patients with long-standing disease. The combination of clinical remission and mucosal healing represents a major goal of the treatment strategies for both UC and CD patients, especially with the use of biologic and immunomodulatory therapies. Current published studies that address the issue of mucosal healing, clinical symptoms should follow in tandem with patients quality of life.

In last several years a significant increase in IBD cases can be observed, in this especially in CD cases, especially in young people and children. Taking into consideration still existing problems related to the fast formulation of the right diagnosis, and what follows, implementation of treatment, it is crucial to find methods to speed up the diagnostic process. Therefore there should be faster methods available for determination of disease activity in IBD. This would facilitate for making fast decisions as to the kind of treatment options to be used, patient follow-up and striving to keep the patient in remission. However if exacerbation of the disease would occur, fast evaluation as to the severity of inflammatory changes, would give the possibility of a prompt decision as to the type of treatment method that is optimal for the patient or quick decision to modify the treatment.

2.1. AIMS OF THE THESIS

The aims of the thesis are to answer the following questions:

- Which of the endoscopic indices used in UC for evaluation of mucosal changes, correlate with currently used clinical indices for determination of UC disease activity?
- Which of the endoscopic indices used in CD for evaluation of mucosal changes, correlate with currently used clinical indices for determination of CD disease activity?
- Which of the endoscopic indices correlate with the results of histological examination evaluated in UC patients by the use of Geboes Index?
- Which of the endoscopic indices correlate with the results of histological examination evaluated in CD patients by the use of Scoring System for Histological Disease Activity in Crohn's disease?
- Which of the currently used endoscopic indices is the most optimal endoscopic index for the use in diagnostic workup and evaluation of treatment outcome in UC?
- Which of the currently used endoscopic indices is the most optimal endoscopic index for the use in diagnostic workup and evaluation of treatment outcome in CD?

Endoscopic studies with intestinal biopsies were approved by the Ethics Committee of Poznan University of Medical Sciences on the 5th of March 2009 (Resolution no. 200/09).

This project was self financed.

CHAPTER 3: METHODS USED TO DIAGNOSE ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE



3. METHODS USED TO DIAGNOSE ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE

There is no single test that can establish the diagnosis of Crohn's disease with certainty. To determine the diagnosis, physicians have to evaluate a combination of information from the patient's history and physical examination. They examine the results of laboratory tests, X-rays and other radiological studies, findings on endoscopy and histology tests. It is crucial to exclude other known causes of intestinal inflammation. X-ray tests may include barium studies of the upper and lower GI tract. Endoscopic tests may include flexible sigmoidoscopy, colonoscopy, which allows for direct examination of the colon mucosa, as well as esophagogastroduodenoscopy for the assessment of the upper gastrointestinal tract. During these tests, biopsies may be obtained for histological examination. This procedure involves the removal of a small piece of tissue for histological examination. It is important to exclude an infection as the cause of patient's symptoms. Routine test is the examination of the stool for the presence of harmful pathogens. Because Crohn's disease often mimics other conditions and symptoms may vary widely, it may take some time to arrive at the correct diagnosis especially that CD can affect any part of the GI tract. Endoscopic studies are essential for making a diagnosis.

3.1. BIOCHEMICAL METHODS

The diagnosis of Crohn's disease is suspected in patients with fever, abdominal pain and tenderness, diarrhea with or without blood, and perianal changes (abscesses, fissures or fistulas). Laboratory blood tests may show elevated white blood cell count, sedimentation rate, and CRP, all of which suggest infection or inflammation. Other blood tests may show low red blood cell counts (anemia), low blood proteins, and low electrolyte and microelement levels, reflecting loss of these components due to chronic diarrhea.

Antibody testing may be useful in patients with "indeterminant colitis," in which the diagnosis of Crohn's disease or ulcerative colitis is uncertain. The two most common antibody tests are the ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) and pANCA (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody) tests. pANCA has been shown repeatedly to be present in the sera of 60% of UC and 20% of CD patients, as well as in 5% of non-IBD patients pANCA is positive. ASCA is expressed in 60% of CD, 10% UC and 5% of non-IBD patients. While these tests are not perfect, and we cannot always rely on them, the results can help in making the diagnosis of inflammatory bowel disease.

3.2. ENDOSCOPIC METHODS

When a physician sees a patient suffering from a group of symptoms and person's laboratory values give cause for concern, generally the next step is to evaluate the patient's gastrointestinal tract.

Direct visualization of the rectum and the large intestine can be accomplished with flexible colonoscope. Colonoscopy is more accurate than barium X-rays in detecting small ulcers or small areas of inflammation of the colon and terminal ileum. Colonoscopy also allows for a biopsy to be taken and sent for histological examination to confirm the diagnosis of UC or CD. Colonoscopy also allows for the assessment of intensity of inflammation (activity) and allows for the visualization of about 25cm of the small intestine (intubation of the terminal ileum). This is very important in differentiating between CD and UC, because this is typical localization for inflammatory changes in Crohn's disease.

Upper gastrointestinal tract endoscopy or esophagogastroduodenoscopy (EGD) allows the physician to see the esophagus, stomach, and first part of the small intestine (duodenum). While the EGD visualizes only a small portion of the small intestine, it is particularly important in patients with suspected upper gastrointestinal tract Crohn's disease, involving the esophagus, stomach, and first part of the small intestine, because Crohn's disease can be localized in any part of the gastrointestinal tract.

Most recently, video capsule endoscopy (VCE) has been added to the list of tests used to diagnose Crohn's disease. For video capsule endoscopy, a capsule containing a miniature video camera is swallowed by the patient and passes whole GI tract with the peristaltic movements. As the capsule travels through the small intestine, it sends video images of the lining of the small intestine to a receiver carried by the patient. The images are downloaded and then analyzed on a computer. The value of video capsule endoscopy is that it can identify the early and small abnormalities of Crohn's disease. Video capsule endoscopy may be particularly useful when there is a strong suspicion of changes in areas difficult to examine with standard endoscopic methods. X-ray studies with contrast are not so sensitive in diagnosing early form of CD. In a prospective blinded evaluation, video capsule endoscopy was demonstrated to be superior in its ability to detect small bowel pathology missed on small bowel radiographic studies and CT exams.⁷

Video capsule endoscopy should not be performed in patients who have obstruction of the small intestine. The capsule may get stuck behind the obstruction and make patients

Endoscopic changes in ulcerative colitis

- Mat mucosa
- Mucosal edema and erythema
- Granulation of the mucose membrane
- Mucosal Hyperemia with increased susceptibility for damage
- Loss of vascular network
- Continuous, symmetrical and diffuse inflammatory changes
- Superficial ulcerations
- Ulcerations with purulent exudate
- Pseudopolyps common
- Mucosal friability (contact bleeding)
- Spontaneous bleeding
- Inflammatory stenosis in the colon
- Diffuse changes in the rectum common

Figure 3, 4 and 5 show some of these endoscopic changes.

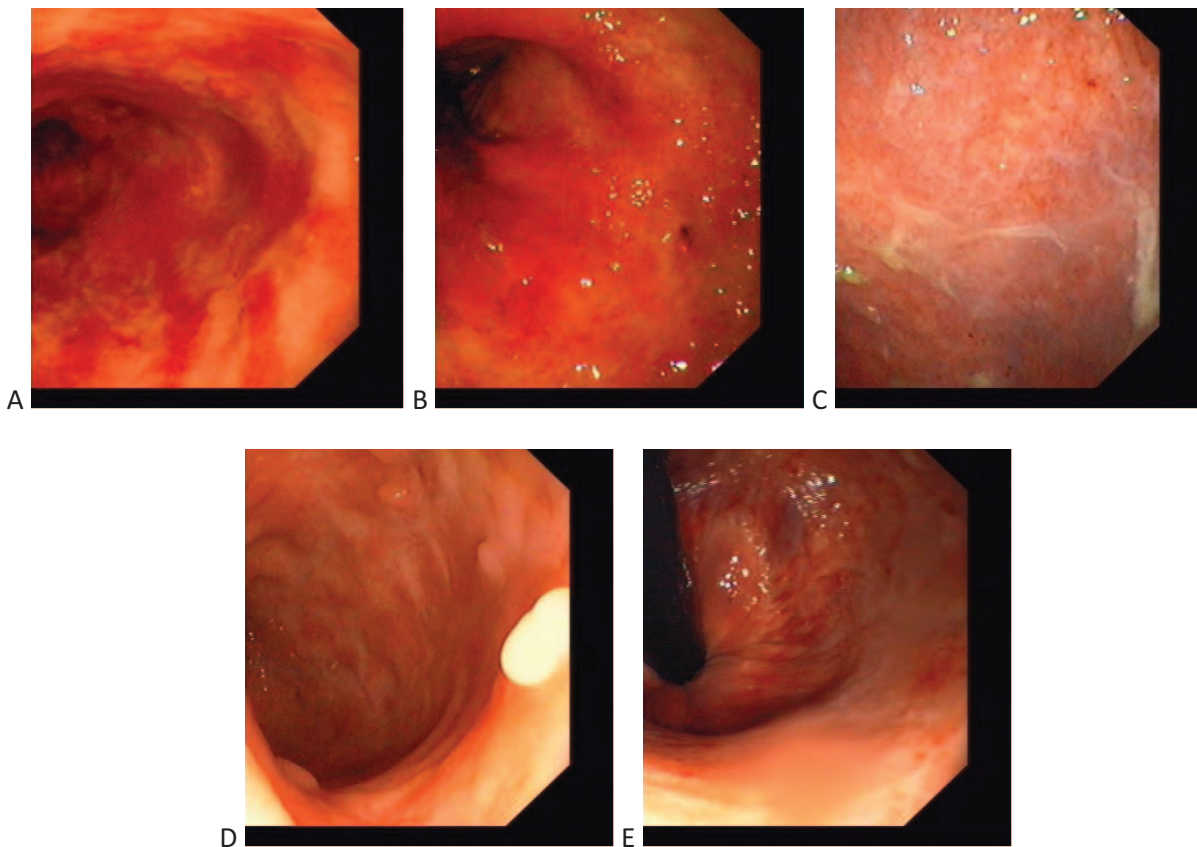


Figure 3. **A.** Diffuse rectal inflammation taking on a linear pattern with petechiae and edema. **B.** Diffuse inflammatory changes of moderate intensity. **C.** Erosions and ulcerations connecting together forming a network in the course of UC (sigmoid colon). Slight granulation can be seen. **D.** Chronic mucosal inflammation in the sigmoid colon with edema, hyperemia and forming pseudopolyps. **E.** Ulcerative proctitis, seen in the endoscopic inversion, with active inflammatory changes surrounded by partially regenerated mucosa.

Photographs: Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases - Poznan University of Medical Sciences.

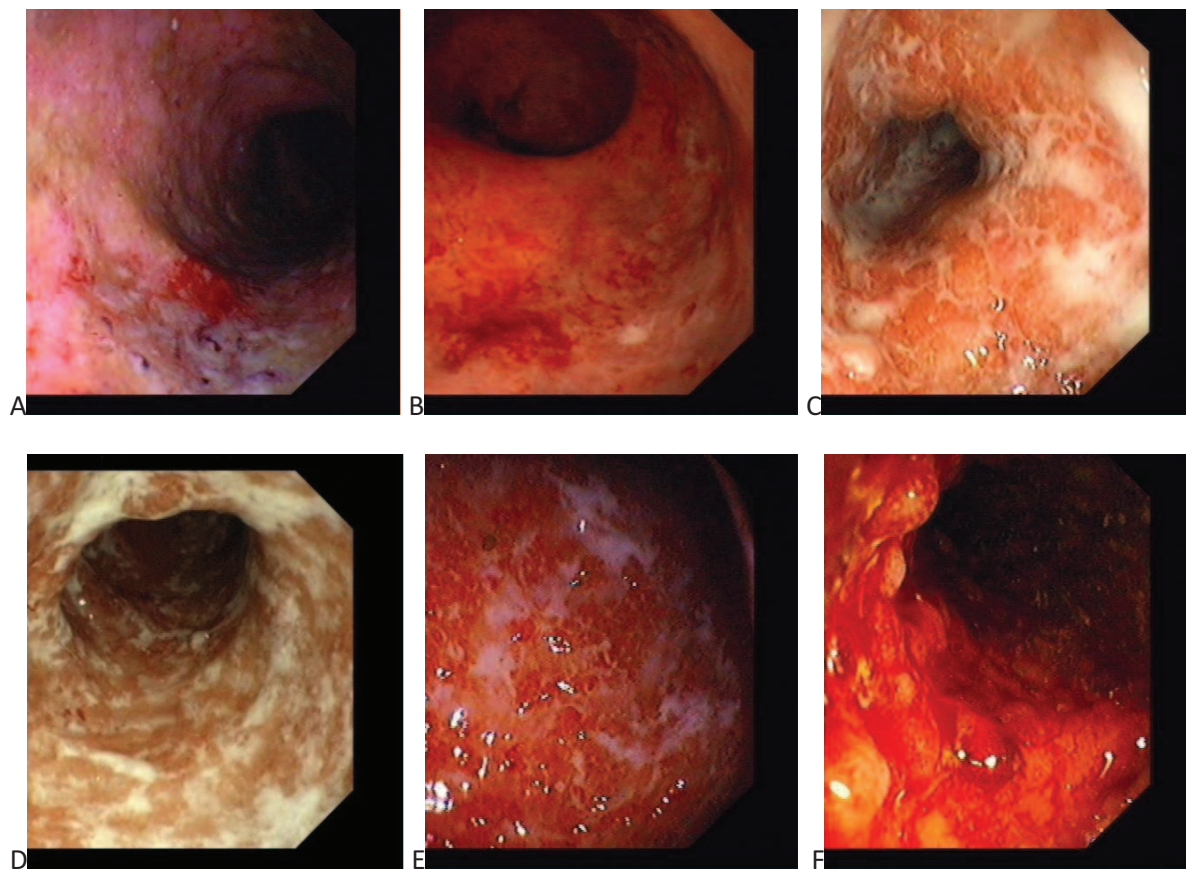
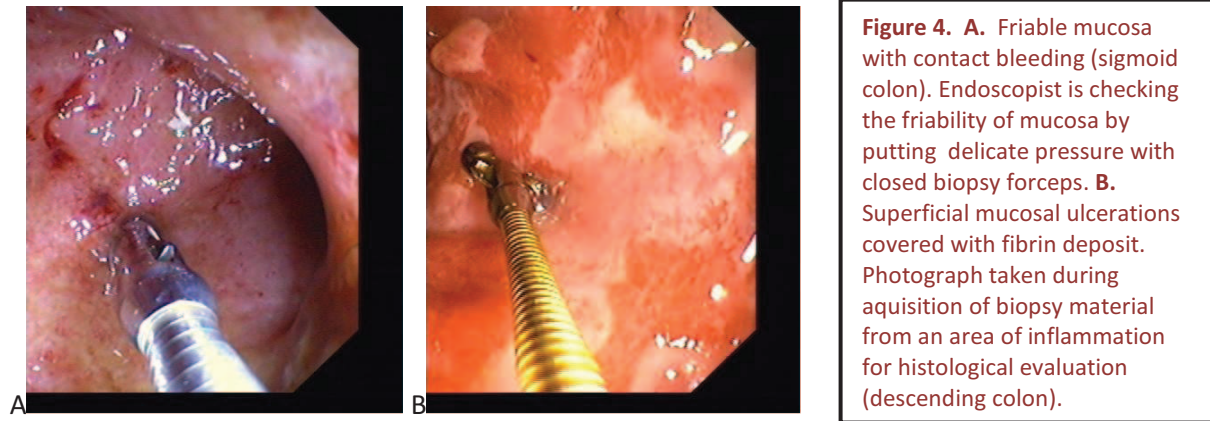
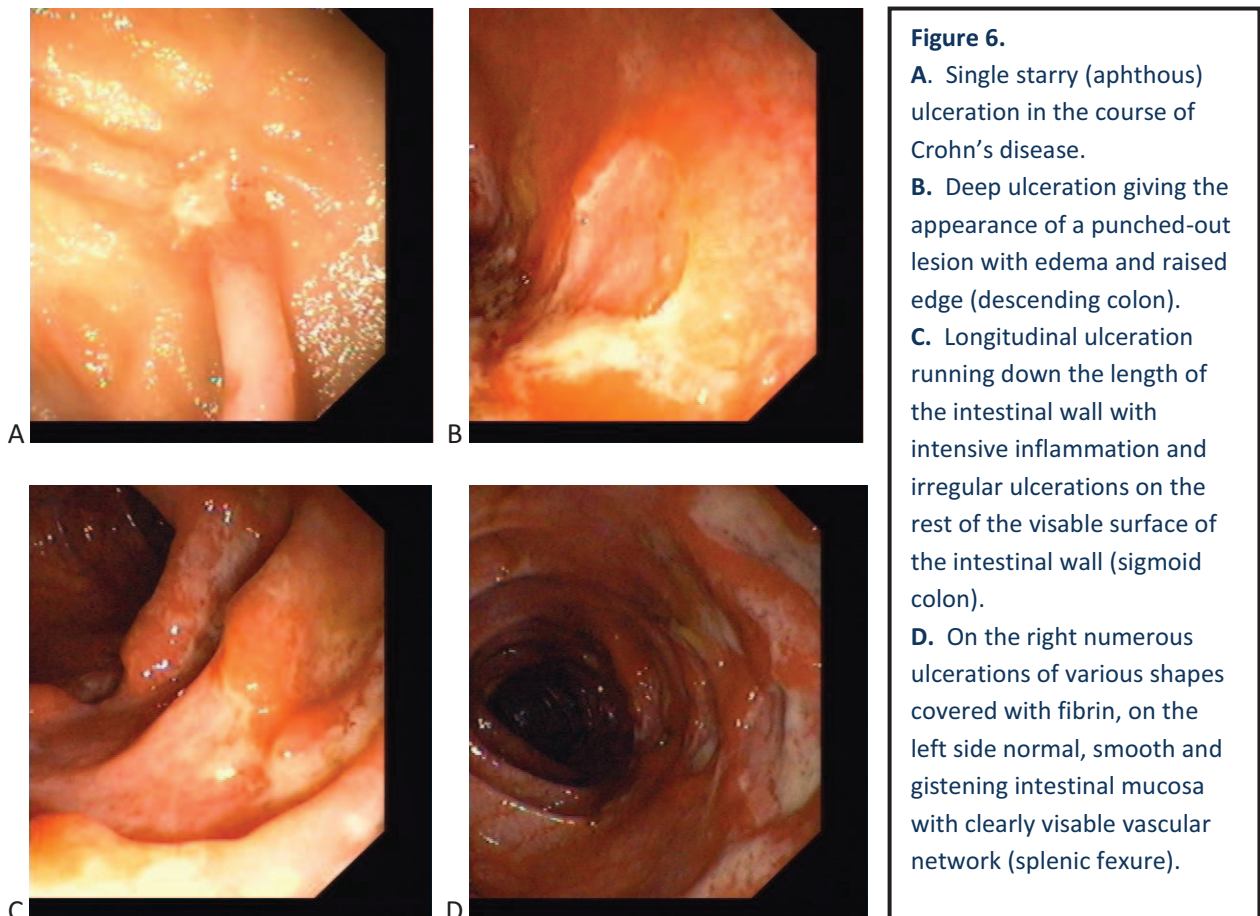


Figure 5. A. Changed mucose membrane of the sigmoid colon in chronic inflammation, with completely lost vascular pattern, edema and petachial bleeding. Visible friability of mucosa with contact bleeding and obvious points of spontaneous bleeding. **B.** Hyperemia with numerous petachia, small ulcerations and slight spontaneous bleeding in the course of ulcerative colitis (sigmoid colon). **C.** Mucosa of descending colon covered with superficial and deep ulcerations with heavy purulent exudate. In this localization, because of active inflammatory process, the wall of the colon is rigid. **D.** Chronic inflammatory changes with superficial inflammation covered with white fibrin deposit. Visible diffuse granulation, disappearance of the vascular network, hyperemia and susceptibility for damage (rectum). **E.** Ulcerative colitis limited to the rectum. Photograph with intense inflammatory changes in the rectum, with severe hyperemia and petachial bleeding. Scattered light reflex is visible as well as fresh fibrin exudate on the surface. **F.** Severe inflammatory changes with diffuse spontaneous bleeding in the course of ulcerative colitis. In this case inflammatory changes involved the whole circumference, as well as the whole length of the colon (pancolitis).

Endoscopic changes in Crohn's Disease

- Focused and segmental inflammation
- Aphthous ulcerations
- Erosions
- Deep irregular ulcerations
- Longitudinal ulcerations
- Areas of normal mucosa divided by ulcerations
- „Cobblestone” appearance
- Without substantial increase in friability of the surrounding mucosa
- Changes causing stenosis of the intestinal lumen
- Ulcerations and stenosis causing deformation of the Bauhin valve
- Fistulas
- Pseudopolyps occasionally
- Rectum commonly spared

Figure 6, 7, 8, 9 and 10 show some of these endoscopic changes.



Photographs: Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases - Poznan University of Medical Sciences.

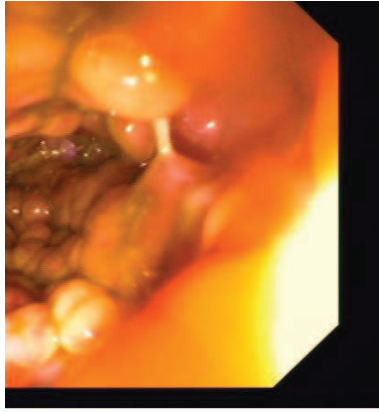


Figure 7. Characteristic „cobblestone” appearance of the mucosa in the course of Crohn’s Disease (ascending colon).



Figure 8. A. Luminal stenosis of the small intestine due to an active inflammatory process with ulcerations and spontaneous bleeding in the course of CD. **B.** Numerous pseudopolyps and ulcerations narrowing the lumen of descending colon to about 3-4mm without possibility of penetration with the endoscope.

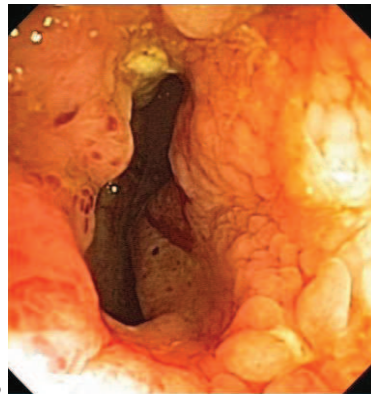


Figure 9. A. Active inflammatory changes in the course of CD with spontaneous bleeding and moderate luminal stenosis of the intestine. **B.** Clear and diffuse inflammation with mixed „cobblestone” appearance and visible development of pseudopolyps.

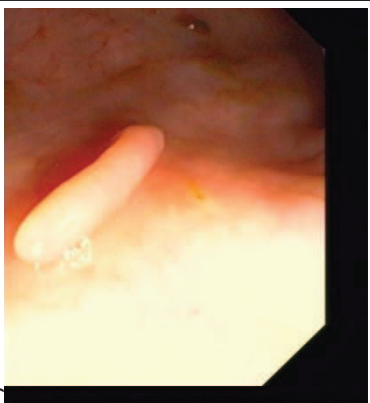
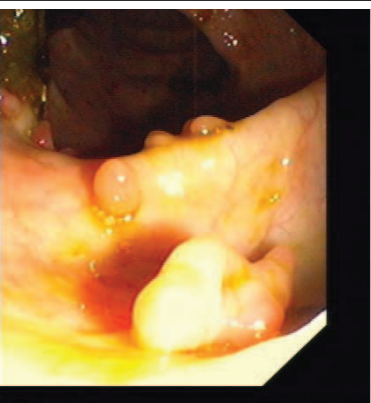
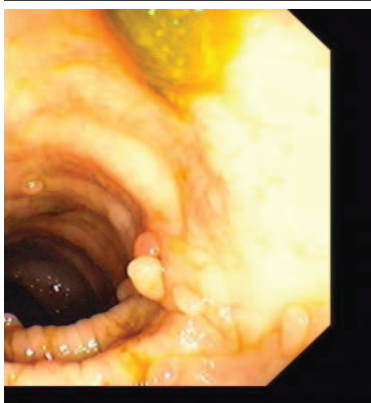


Figure 10. A. Numerous small pseudopolyps and raised mucosa surrounded by mucosa changed by inflammation as well as that which is already partially regenerated. **B.** Pseudopolyps of different shapes and sizes in the descending colon surrounded by mostly normal, healthy mucosa. **C.** Single, long pseudopolyp in the course of Crohn’s disease (sigmoid colon).

symptoms worse. Video-capsule endoscopy is reluctantly performed, for the same reason, in patients who are suspect of having small intestinal strictures that can result from prior surgery, radiotherapy, or chronic inflammatory state not caused by CD.

3.2.1. APPEARANCE OF NORMAL HEALTHY MUCOSA IN ENDOSCOPY

In endoscopy, the normal colon appears to glisten and is salmon-pink in color. There is a visible network of branching vessels throughout the colon. The smoothness of the mucosal surface and the absence of nodules or irregular polyps are the hallmarks of a healthy colon. There is a classic triangulated or semicircular configuration of the interhaustral markings. Contact bleeding or friability is not seen in a normal, healthy colon. The rectum has a more vascular appearance. Its vessels increase in caliber the further distal they are, producing more prominent vasculature.

3.2.2. ENDOSCOPIC CHANGES IN ULCERATIVE COLITIS

In patients with UC grossly in colonoscopic study the colon mucosa appears hyperemic, with loss of the normal vascular pattern. The mucosa becomes granular and friable. The granular appearance is manifested by changes in light reflection during colonoscopy. Instead of reflecting light in large patches, the granular mucosa reflects a multitude of small points of light, giving the appearance of "wet sandpaper".^{8, 9} Frequently, broad-based ulcerations cause islands of normal mucosa to appear polypoid, leading to the term pseudopolyp. The bowel wall is thin or of normal thickness, but edema, the accumulation of fat, and hypertrophy of the muscle layer may give the impression of a thickened bowel wall. The disease is largely confined to the mucosa and, to a lesser extent, the submucosa. Muscle-layer and serosal involvement is very rare, such involvement is seen in patients with severe disease. Early disease manifests as hyperemia (reddening of the mucosa) with loss of the normal vascular pattern; hemorrhagic inflammation; petechial hemorrhages; and bleeding. The mucosa becomes friable and bleeds easily with minimal endoscopic trauma. In severe active disease spontaneous bleeding can be seen in front of the endoscope. The disease may progress to form larger continuous ulcers spreading distally in the colon affecting next consecutive sections of large bowel. In most severe disease deep ulcerations of irregular shape can be present with exudation composed of blood and puss. Undermining of the mucosa leads to the formation of crypt abscesses, which are the

hallmark of the disease. In patients with long standing disease inflammatory polyps can be seen in colonoscopy.¹⁰

Ulcerative colitis is usually continuous from the rectum, with the rectum almost universally being involved. There is rarely peri-anal disease, but such cases have been reported. The degree of endoscopic involvement ranges from proctitis or inflammation of the rectum, to left sided colitis, to pancolitis, which is inflammation involving the entire colon up to the cecum.

Many different scores have been used to assess the severity of the endoscopic lesions in ulcerative colitis (see chapter 5.2).

3.2.3. ENDOSCOPIC CHANGES IN CROHN'S DISEASE

Although endoscopic appearances are not always typical for CD, some features can favor this diagnosis. Findings on endoscopy consistent with Crohn's disease are mucosal inflammation with its friability and granularity. Strictures are often seen in Crohn's disease, usually in the small intestine, but they also can occur in the colon. Linear, longitudinal and transverse ulcerations result in a cobblestone appearance of the mucosa (Figure 7). Aphthous ulcerations (Figure 6A) are an early inflammatory change. They usually have an appearance of small erosions of mucose membrane (< 5 mm in diameter) and are surrounded by a characteristic red border. They may later progress to large linear and deep serpiginous "bear claw" ulcers (Figure 6C). Finding of skip lesions, areas of inflammation divided by areas with perfectly normal and healthy mucosa (Figure 6D), or fistulizing disease also favors the diagnosis of CD. All of the above mentioned findings can be seen throughout the entire GI tract, as the disease can affect any part from the mouth to the anus. In CD inflammatory changes usually involve the right side of the colon and terminal ileum, the rectum is spared. When evaluating inflammation of the colon, differentiation between CD and UC may be difficult, that's why it is crucial to intubate the terminal part of ileum and assess the mucosa as well as take biopsies for histological evaluation of this region.^{10,11,12}

Numerous biopsies should be taken from the inflammatory changes and borders of ulcerations, during colonoscopy because granulomas (changes characteristic for Crohn's disease) can be present anywhere in the GI tract. Therefore biopsies should also be taken during the endoscopic procedure from the unchanged mucosa, especially from the rectum and upper part of the digestive tract. Upper gastrointestinal tract involvement is

encountered particularly in CD rather than UC and up to 11% of adults present esophageal CD, and a similar percentage of children are affected.¹³

There are two most commonly used scores for evaluation of endoscopic activity in CD. First is the Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) developed and published in 1989 by Mary and Modigliani (Table 36). Second one was developed in 2004 by Daperno et al. and it is called the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD, Table 37 and 38).

3.3. RADIOLOGICAL METHODS

Plain abdominal X-rays are often performed on patients with Crohn's disease, who report sub-ileus or ileus symptoms. In radiological studies this is seen as dilated loops of small intestine or air-fluid levels seen in the small intestinal lumen.

Barium X-ray studies can be used to define the localization, character, and severity of the disease. Barium is a chalky material that is visible by X-ray and appears white on X-ray films. When barium is ingested orally (upper GI series) it fills the upper part of GI tract. When barium is administered through the rectum (barium enema), pictures of the colon and the terminal ileum can be obtained. Barium X-rays can show ulcerations, strictures, and sometimes intestinal fistulas.

Computerized axial tomography (CAT or CT) scanning is a computerized X-ray technique that allows imaging of the entire abdomen and pelvis. It can be especially helpful in detecting abscesses. Recently, CT and MRI enterography imaging techniques, which use oral contrast agents consisting of watery solutions with or without low concentrations of barium to provide more adequate luminal exposure, are used. These are considered to be one of the best evaluation techniques of small bowel pathology in patients with CD.⁷

3.4. CLINICAL SIGNS AND SYMPTOMS

Inflammation of Crohn's disease may involve different areas in different people. In some people, just the small intestine is affected. In others, it's confined to the colon (part of the large intestine). The most commonly affected segments by Crohn's disease are the last part of the small intestine (ileum) and the colon. Inflammation may be confined to the bowel wall, which can lead to scarring (stenosis), or inflammation may spread through the bowel wall forming a fistula.

Signs and symptoms of Crohn's disease can range from mild to severe and may develop gradually or come on suddenly, without warning (exacerbation). You may also have periods of time when you have no symptoms (remission). When the disease is active, signs and symptoms may include:

- diarrhea,
- abdominal pain and cramping,
- blood in your stool,
- ulcers,
- reduced appetite and weight loss.

People with severe Crohn's disease may also experience other signs and symptoms:

- fever,
- night sweats,
- nausea and vomiting,
- under nutrition,
- fatty stools (caused by poor digestion of fat),
- fatigue,
- arthritis,
- eye inflammation,
- mouth sores,
- skin changes,
- inflammation of the liver or bile ducts,
- delayed growth or development in children.

Up to one-third of patients with Crohn's disease may have one or more of the following conditions involving the anal area:

- swelling of the tissue of the anal sphincter, the muscle at the end of the colon that controls defecation,
- development of ulcers and fissures (breaks in the skin) within the anal sphincter. They can cause bleeding and pain with defecation,
- development of anal fistulas (abnormal connections) between the anus or rectum and the skin surrounding the anus). Mucous and pus may drain from the openings of the fistulae on the skin,

- development of peri-rectal abscesses (collections of pus in the anal and rectal area). Peri-rectal abscesses can cause fever, pain and tenderness around the anus.

Therefore, evaluation of the external region surrounding the rectum, and buttocks area, as well as digital rectal examination and rectoscopy is essential during the physical examination of a patient suspected of IBD.

3.5. HISTOLOGICAL METHODS

Diagnosis of inflammatory bowel diseases is always based on histological evaluation of biopsies taken during colonoscopy. In all cases of suspicion of IBD histological evaluation based on a biopsy is a fundamental element of diagnosis. Inflammatory bowel diseases are a heterogeneous group of disorders which includes ulcerative colitis, Crohn's disease, indeterminate colitis. Histological examination of biopsies taken during a colonoscopy usually allows to distinguish these diseases from each other, evaluate disease activity (intensity of inflammatory changes). Inflammatory bowel diseases are chronic diseases, in cases of long-standing disease course histological examination also allows for detection of neoplastic changes which can occur as a complication of chronic inflammatory process.

3.5.1 NORMAL ARCHITECTURE OF THE INTESTINAL WALL

Four layers form the intestinal wall. From the lumen side it is composed of mucous membrane, submucosal layer, muscularis mucosa and serosa. The most metabolically and immunologically active layer of intestinal wall is the mucous membrane covered by glycocalyx containing glycans, enzymes, lectins and mucous. It's covered by single layer of columnar epithelium, which includes goblet cells. Further more in intestinal epithelium acidophilic cells are present, as well as undifferentiated cells and endocrine cells. In normal environment in the cecum as well as in ascending colon, in lower segments of glandular tubules, numerous Paneth cells can also be found. Cylindrical epithelium layer on the basement membrane build from mesh fibers. The crypts lay parallel to each other – glandular tubules lay vertically next to one another, their base reaching to the muscular lamina of the mucous membrane. Between the crypts lamina propria can be found composed of delicate reticulin fibers, between which are present numerous lymphocytes, plasmacytic cells, macrophages, fibroblasts as well as acidophilic granulocytes (on the right side of the colon). Furthermore, small blood vessels are present there, with the absence of

lymphatic vessels in the mucous membrane of the large intestine. Muscular lamina is formed of crosswise, lengthwise and slantwise situated muscle fibers with penetrating through them capillary vessels. There can also be present lymph follicles in mucous membrane. Epithelial cells as well as mucosal membrane lamina propria of small intestine make up villi and crypts. Crypts are also present in the large intestine but in the large intestine there are no villi (Figure 11). Collagen and reticulline fibers as well as blood vessels and lymphatic vessels compose the basement membrane, here and there fat tissue can be found, for example on

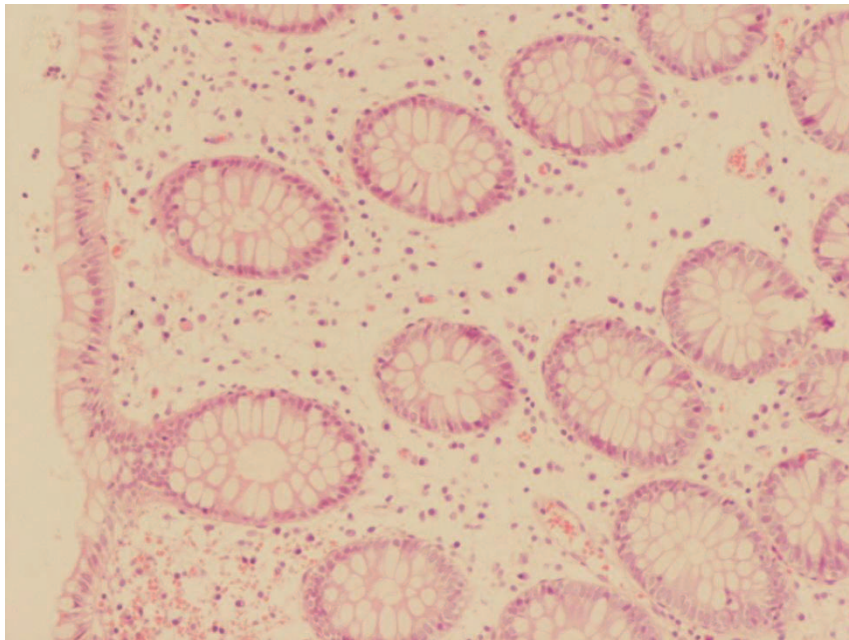


Figure 11.
Normal colon mucosa with regular evenly spaced out glandular crypts. H&E staining.
(Magnification 200x).

the right side of the colon. In the submucosal membrane Meissner plexuses are also present. Two layers compose the mucosal membrane proper – longitudinal layer and circular layer. Longitudinal layer from the side of the serosa (external), compose three haustra of the colon, internal layer of circular course is responsible for the haustration of the large intestine. Between the two layers lay the Auerbach plexuses. In the masularis proper reside the Cajal’s interstitial cells, which are responsible for intestinal peristalsis. From the outside the muscular membrane is covered by fibro-fatty tissue, on which the most outer layer of the intestinal wall is situated – the serosal layer which is formed from the interstitial cells.¹⁰

3.5.2 HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN ULCERATIVE COLITIS

Ulcerative colitis is an inflammation almost solely of the colonic mucous membrane, which always begins in the rectum and may spread to successive parts of the colon as well as distal part of terminal ileum, but always in continuity with the colon (backwash ileitis).

Biopsies take from the rectum usually give the basis for determination of the right diagnosis. Microscopic characteristics of ulcerative colitis are chiefly a derivative of phases of the disease. These include changes typical for active phase of the disease, healing phase as well as remission. In active phase hyperemia of the mucous membrane dominates with accompanying edema, as well as smaller or greater intensity of chronic type of inflammatory infiltrate (Figure 12 C&D) and also acute inflammatory process with destruction (Figure 12 A&B) and reparation changes as part of the healing process. Only in severe bout of the disease, inflammatory infiltrate may also involve the submucosal membrane. In the active

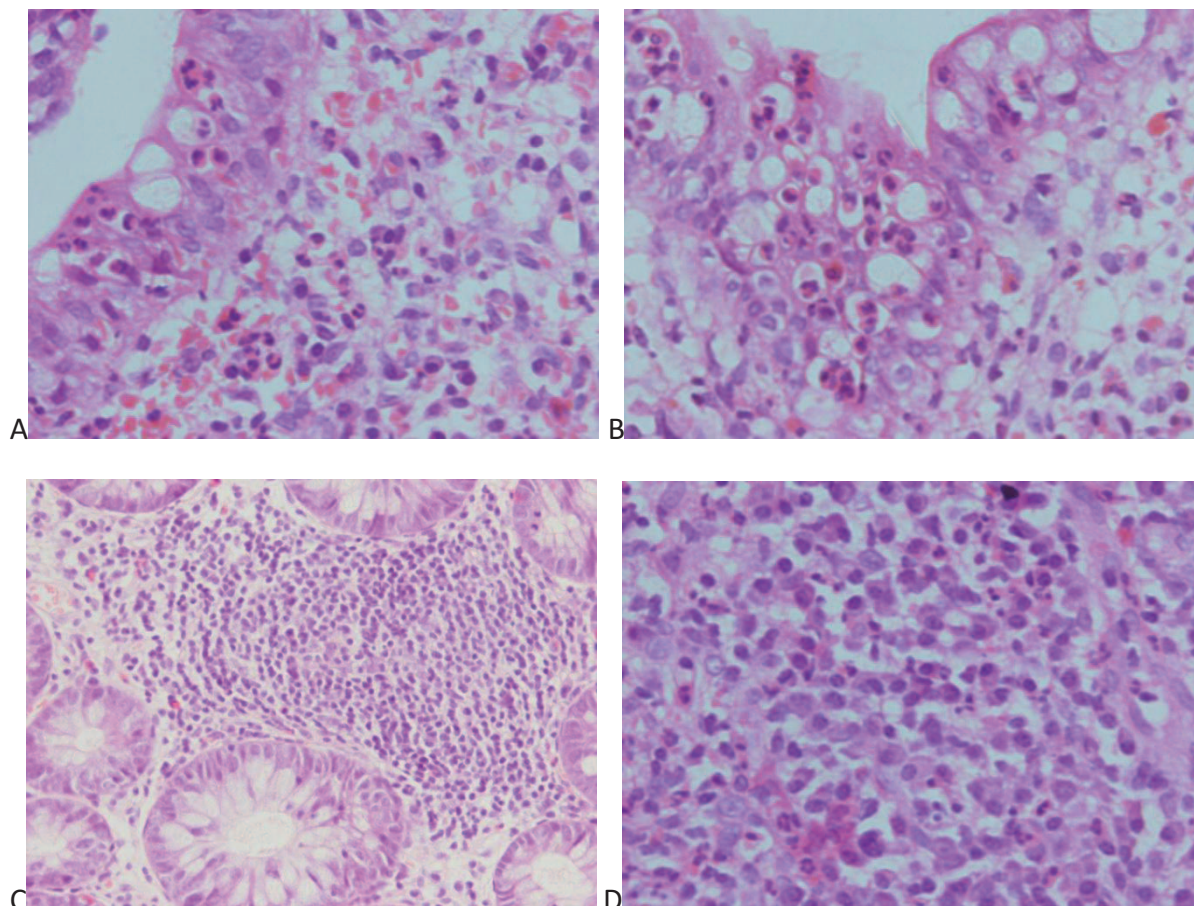


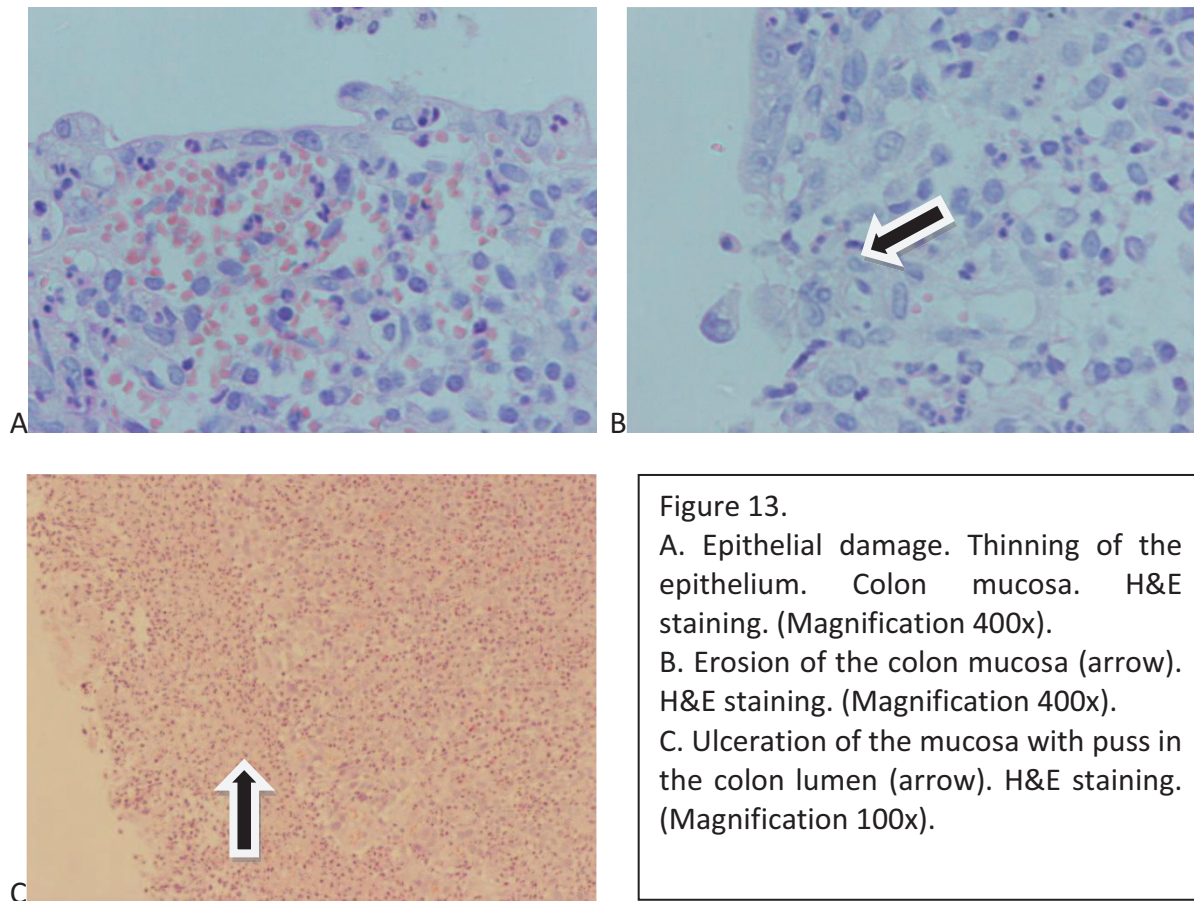
Figure 12.

A & B. Neutrophils in the epithelium. Colon mucosa. H&E staining. (Magnification 400x).

C & D. Mononuclear cells in the lamina propria. Colon mucosa. H&E staining. (Magnification 200x).

phase, we can observe erosions (Figure 13 B), ulcerations (Figure 13 C), crypt abscesses, decrease in the quantity of mucous and the number of goblet cells as well as an irregular arrangement of the glandular crypts. In the epithelium as well as on the surface of the mucous membrane we can notice epithelial damage (Figure 13 A) and the infiltration of granulocytes.

Crypt abscesses are early microscopic changes in ulcerative colitis. However they can also occur in Crohn's disease, other inflammatory diseases, appendicitis and neoplasms. In the lumen of glandular crypts neutrophils, sometimes eosinophils, mucous and microorganisms are present. Epithelium of the crypts becomes more basophilic. When



neutrophils are present in the crypt epithelium, this change is called inflammation of the crypt (cryptitis, Figure 14 A). Crypt abscesses (Figure 14 B) play an important role in the formation of inflammatory polyps as well as ulcerations of the colonic mucous membrane.

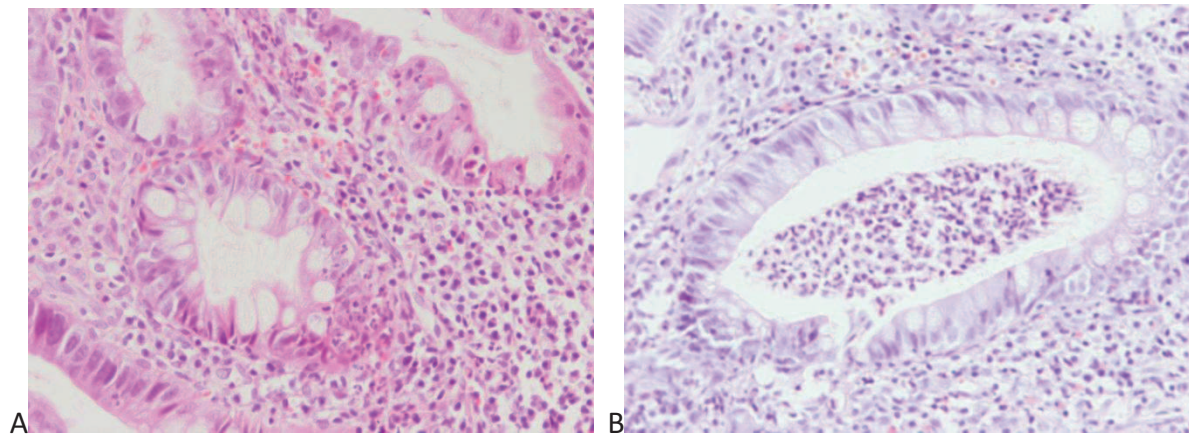


Figure 14. Ulcerative colitis (chronic inflammation). A. Cryptitis. Colon mucosa. H&E staining. (Magnification 400x). B. Crypt abscess. H&E staining. (Magnification 200x).

The presence of plasma cells in the vicinity of the base of the crypt (basal plasmacytosis) is another characteristic feature of ulcerative colitis. In the early phase and in active phase crypts are usually regular with their base reaching to the lamina propria of the mucous membrane. The most characteristic feature in this period, besides the presence of crypt abscesses, is significant loss of quantity of mucous in the epithelial goblet cells. Healing phase is characterized by decrease in hyperemia, edema as well as decrease in the number of granulocytes and crypt abscesses. Mucous production returns to normal.

Remission phase is characterized by a variety of microscopic pictures. There are abnormalities in architecture of the crypts in the form of their shortening as well as separation of the base from the muscular lamina. We can also observe abnormalities in shape as well as their branching (Figure 15 B). The distance between the crypts increases, the lumen of the crypt may become narrowed. At the base of the crypt Paneth cells appear. With persistent disease plasmacytic cells become more visible. In number of cases, acidophilic granulocytes increase in quantity in the lamina propria. With minimal other microscopic symptoms, it is key to rule out eosinophilic colitis. Number of cases call to attention pseudo villous epithelial proliferation (Figure 15 A), in which focal dysplasia may develop. In mucous membrane and submucosa lymphatic nodules and clusters of lymphocytes are visible. Crypt abscesses do not appear, and quantity of mucous inside the cells is normal. Increased number of Auerbach plexus cells is present. It's worth noticing, that even with the normal endoscopic picture of the intestine in microscopic examination

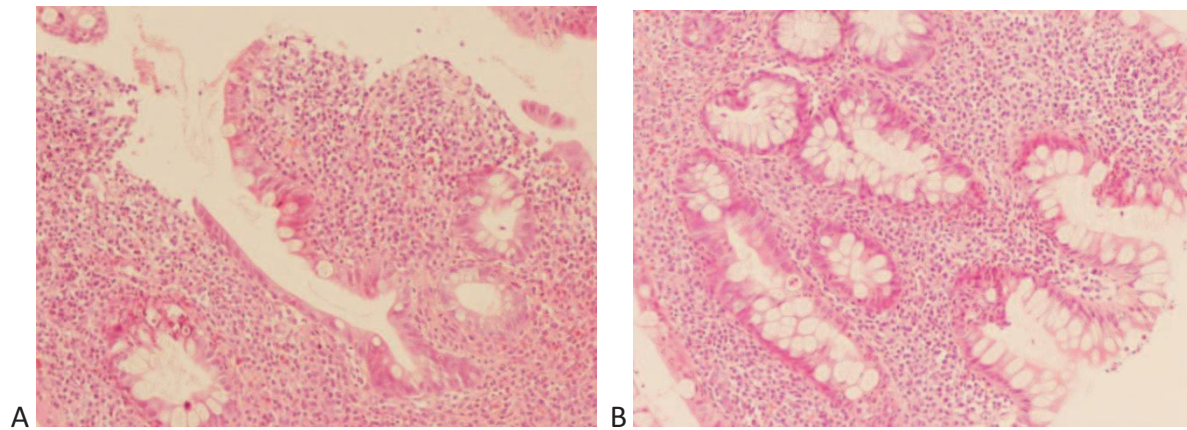


Figure 15. Architectural changes. A. Forming pseudopolip. Inflammatory infiltrate can be seen. H&E staining. (Magnification 100x). B. The shape of glandular crypts is irregular with clearly visible crypt branching. Inflammatory infiltrate can be seen. H&E staining. (Magnification 100x).

characteristics of inactive disease can be found.

Ulcerative colitis is a disease with alternating periods of exacerbations and remission. Therefore in the biopsy taken from patients during colonoscopic examinations there may be different histological pictures which are visualized. In order to determine the span of the disease it is necessary to take biopsies from different parts of the intestine (mapping), also from the seemingly normal intestinal mucosa above the endoscopically visible inflammatory changes. In ulcerative colitis we can encounter local clusters of multinucleated giant cells with accompanying histiocytic reaction in the vicinity of damaged crypt. These are not however typical granulomas characteristic for Crohn's disease.^{10,85}

3.5.3 HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN CROHN'S DISEASE

Crohn's disease, as opposed to ulcerative colitis, can involve the whole digestive tract. The most common is the terminal ileum localization. In very rare cases there are no intestinal manifestations of the disease, but changes are present in the upper part of the digestive tract.

Microscopic changes characteristic for Crohn's disease usually involve the whole thickness of the digestive tract wall, therefore: mucous membrane, submucosa, muscular lamina and serosa. Particular difficulties in microscopic evaluation are caused by small size of biopsies taken during endoscopic evaluation; these mainly contain the mucous membrane and possibly small fragment of the submucosa.

In contrast to ulcerative colitis, changes in Crohn's disease are segmental in character, which causes, the occurrence of some fragments of intestine which are completely normal in microscopic picture. Early symptom, but one which does not always occur, are aphthous ulcers, that is, small focuses of superficial epithelial necrosis usually localized just above a lymphatic nodule. Around the focal necrosis site chronic inflammatory infiltrate is present (lymphocytes and plasmacytic cells) with the presence of neutrophilic granulocytes. Focuses of necrosis can involve the whole thickness of the mucous membrane all the way to the submucosal membrane. Usually in close proximity to the aphthous ulcer, mucous membrane is normal.

The most characteristic feature of Crohn's disease is a noncaseating granuloma. Those are composed from epithelioid cells of the histiocytic origin or from epithelioid cells and few multinucleated giant cells as well as lymphocytes. In contrast to other granulomatous diseases, granulomas in Crohn's disease are small and usually singular (Figure 16 A&B).

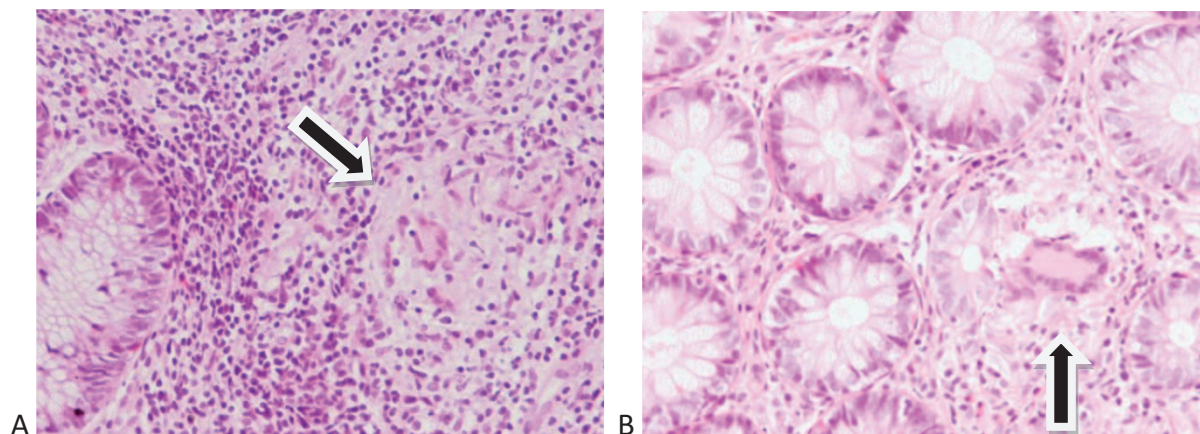


Figure 16.
A & B. Granulomas (arrows). Colon mucosa. H&E staining. (Magnification 200x).

Subsequent, important feature of CD are ulcerations which take a fissuring form and resemble a knife cuts. They penetrate deep into the intestinal wall and may be the exit point for fistulas. The lumen of these ulcerations is narrow, and their edges covered with fibrin. Their presence with absence of granulomas may constitute the basis for diagnosis of CD.⁸⁵

In Crohn's disease inflammatory infiltrate involves usually the whole intestinal wall and is composed of single nuclear cells. If granulocytes are found, they are present on the

surface of mucous membrane or between cylindrical cells and they are connected with severe active episode of the disease. In contrast with UC, crypt abscesses occur sporadically, disturbance of crypt architecture is slight, and quantity of mucous in epithelial cells is usually normal. In endoscopic biopsies adhesions of ganglionic cells can be noticed, widening of the lumen of lymphatic vessels as well as features of capillary damage with the presence of clots. In the mucosa and submucosa edema is present, which together with ulcerations gives the mucous membrane endoscopic “cobblestone” appearance.¹⁰

3.5.4 HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN INDETERMINATE COLITIS

The term indeterminate colitis is a diagnosis reserved solely for colon which is surgically removed. Biopsies do not constitute the basis for this diagnosis and their microscopic examination description finishes with diagnosis of inflammatory bowel disease of unclassified type (unclassified colitis). Macroscopic and microscopic features of indeterminate colitis and not yet fully established. For this diagnosis severe colitis has to be present with extensive ulcerations as well as segmental changes. The disease is usually related to the transverse and right sided colon. Toxic megacolon can be encountered. Irregular fissuring ulcerations in the shape of a letter V or U are characteristic, with their edges filled by a small number of inflammatory cells. Ulcerations with their base commonly reach to the submucosal membrane, and maximally to the upper part of the muscularis propria. These ulcerations are accompanied by transmural infiltration from lymphocytes without the lymphatic nodules. Around the ulcerations there is no inflammatory infiltrate; transition is sharp and mucous membrane in close vicinity presents as normal. Indeterminate colitis does not have granulomas or crypt abscesses.¹⁰

In the material derived from a biopsy ulcerations are usually present next to completely normal mucous membrane, in which there is no disturbance of crypt arrangement and no inflammatory infiltrate, which practically excludes the diagnosis of UC. Absence of granulomas and lymphatic nodules as well as normal submucosa in the area around the ulceration does not give the basis for diagnosis of CD. Making a correct diagnosis on the basis of examined biopsies is very difficult. Endoscopic examination, calling attention to the lack of typical cobblestone appearance, can be helpful. In microscopic examination there are no strict criteria allowing with certainty to place a diagnosis of indeterminate/unclassified colitis. This term applies to cases in which macroscopic and

microscopic features of inflammatory bowel diseases are present, but they do not unequivocally allow answering the question, if this is ulcerative colitis or Crohn's disease.

CHAPTER 4: TREATMENT METHODS OF ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE



4. TREATMENT METHODS OF ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE

Most treatments for inflammatory bowel disease (IBD) are either medical or surgical. Many drugs are used in treating both Crohn's disease and ulcerative colitis. The most common used drugs are: sulfasalazine (ex. Azulfadine), mesalamine (ex. Asacol, Pentasa), azathioprine (ex. Imuran), 6-MP (ex. Purinethol), cyclosporine, methotrexate, corticosteroids (ex. Prednisone), antibiotics such as metronidazole and ciprofloxacin as well as biologics such as infliximab (Remicade), and humira (Adalimumab).¹⁴

Sulfasalazine is known as a 5-aminosalicylate acid (5-ASA) compound, a combination of two drugs (sulfapyridine and an aspirin-like compound [5-ASA]) that has an anti-inflammatory action in induction of remission and helps to maintain remission.^{15,16}

The newer drugs in 5-ASA class: mesalamine (ex. Asacol, Pentasa) and olsalazine (ex. Dipentum) have a similar effectiveness as sulfasalazine, but tend to have fewer side effects because they do not contain the sulfa component. The active ingredient (5-ASA) in mesalamine is enclosed in a resin. The resin does not dissolve until the pill reaches the small intestine releasing 5-ASA. Mesalamine is most effective in mild or moderate cases of Crohn's disease and it also decrease the chances of a relapse of the disease after surgery. In mild disease confined to the rectum, topical mesalazine given by suppository is the preferred therapy. Enemas and foams are less effective because their concentration in the rectum rapidly decreases. Left-sided colonic disease is best treated with a combination of mesalazine suppository and an oral aminosalicylate. Combined oral and topical therapy is better than either route alone.¹⁷

Systemic steroids are indicated when disease fails to quickly respond to aminosalicylates. Corticosteroids (ex. prednisone, methylprednisolone) are similar to a naturally produced cortisol. This fast-acting drug reduces inflammation and is usually prescribed to diminish an acute flare-up. Slowly tapering the amount of the corticosteroids taken daily allows the body to begin producing cortisol again on its own. Long treatment with corticosteroids causes side effects. While taking corticosteroids, some people can experience an overall sense of wellbeing or even euphoria, while others can experience a feeling of agitation. Long-term use is associated with fluid retention and a pattern of weight gain, frequently obesity, buffalo hump, and round face (moon face). Steroids can also increase blood sugars, which can be particularly problematic for people who have diabetes

or glucose intolerance. Long term use of corticosteroids can cause osteoporosis.^{18,19} Corticosteroids are used to treat both forms of IBD, ulcerative colitis and Crohn's disease.²⁰

Budesonide (ex. Entocort EC) is used to treat mild to moderate Crohn's disease involving the ileum and/or the ascending colon. Budesonide is a nonsystemic steroid, and because most of the drug is released in the intestine and not the bloodstream, it causes fewer side effects than other corticosteroids. Budesonide is used in treatment of both forms of IBD.

Thiopurines (Azathioprine (ex. Imuran), 6-mercaptopurine (ex. Purinethol, 6-MP) as well as cyclosporine A (ex. Sandimmune, Neoral) are immunosuppressive agents. IBD have autoimmune basis, and while suppressing the immune system may lessen symptoms, it also leaves the body more susceptible to infection. Azathioprine and 6-MP are slow acting, and are often combined with another faster-acting drug, such as a corticosteroid. The action of cyclosporine is faster but it is associated with serious side effects. These drugs are most often used to treat Crohn's disease and used less frequently for ulcerative colitis.²¹

Methotrexate (ex. Folex, Rheumatrex) is most often given by injection and induces remission in eight to ten weeks. An oral formulation of the drug is also available. Side effects range from mild nausea, fatigue and vomiting to more serious bone marrow and liver conditions. Anticonception is recommended to both men and women taking methotrexate because it may cause congenital abnormalities and even death in the fetus.²¹ Methotrexate is used in Crohn's disease, but so far no studies have shown a benefit from its use in ulcerative colitis.

In recent years a new form of treatment for IBD has become available, and that is biological therapy. Infliximab (Remicade) and Adalimumab (Humira) are antibodies that stop the tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha). TNF-alpha is found in higher than normal amounts in people with IBD.²² Initially developed for Crohn's disease, infliximab is now approved to treat both forms of IBD. Adalimumab is used to treat patients with CD and UC.^{21,23}

With lack of response to conservative treatment, surgical intervention is often required. Choice of surgical intervention depends on the type of IBD. Surgery is typically only used after all conservative options have failed or in case of complications of CD or UC.

The most common type of surgery for Crohn's disease is limited resection, during which surgeons resect part of the intestine changed by the disease and reconnect the bowel

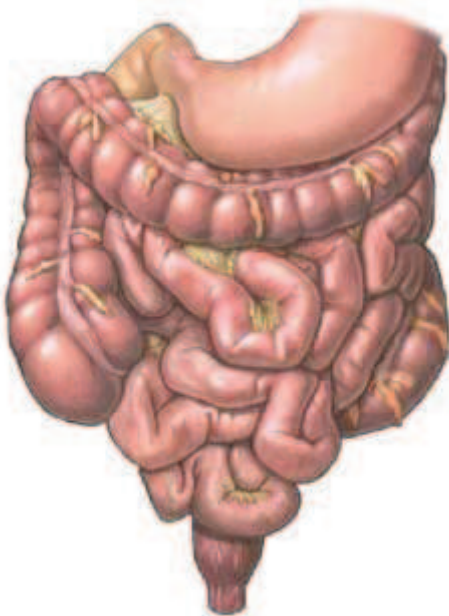
ends to end. This type of surgery is not used for ulcerative colitis - here depending on the extent of the disease surgery of choice is a reconstructive proctocolectomy.

Surgeons also use stricturoplasty in Crohn's disease to open up narrowed sections of the intestine (strictures) by making an incision lengthwise along the stricture and closing it in the opposite direction.

Proctocolectomy is the complete removal of the colon and it is usually associated with the formation of an ileostomy (TAC). This type of surgery may be used to treat both Crohn's disease and ulcerative colitis.

Beneficial option for the patient while the entire colon is removed is a proctocolectomy operation with creation of pelvic pouch (IPPA). After the colon is removed to treat ulcerative colitis, an internal pouch may be created out of the distal section of the small intestine. There are several different types of pelvic pouches (ex. j-pouch, BCIR), but none are used in Crohn's disease.^{21,24}

CHAPTER 5: MATERIALS AND METHODS



5. MATERIALS AND METHODS

5.1. INDICES USED IN ULCERATIVE COLITIS

5.1.1. CLASSIFICATION OF UC

5.1.1.1 Montreal Classification of UC with description of the disease localization

The most frequently used and most detailed classification of ulcerative colitis (UC) – defining the extent of the disease – is the Montreal Classification (Table 1), established in 2005 by a Working Party during International Gastroenterological Congress in Montreal. This classification divides the extent of the disease into three subgroups: E1 – ulcerative colitis of the rectum, E2 – left sided colitis (distal), E3 – extensive ulcerative colitis (pancolitis).²⁵

| Designation | Distribution | Description |
|-------------|---|--|
| E1 | Ulcerative proctitis | Disease limited to the rectum (proximal involvement is in the distal part from the sigmoido-rectal junction) |
| E2 | Left sided ulcerative colitis (distal ulcerative colitis) | Disease limited to the distal part of the colon from the splenic flexure of the colon to the rectum (synonymous with distal inflammation – ‘distal’ colitis) |
| E3 | Extensive ulcerative colitis (pancolitis) | Inflammation extends proximally from the splenic flexure, including involvement of the whole large intestine – (pancolitis) |

R: Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006; 55:749-753.

5.1.2 CLINICAL ACTIVITY INDICES USED IN UC

5.1.2.1. Truelove and Witts Severity Index.

In 1955 Truelove and Witts were the first to publish the results of double-blinded control study in which patients with active form of ulcerative colitis (UC) were treated with steroids. Authors of the study used their own index, created for the purpose of the investigation, which was used for the assessment of disease activity, which came later to be called Truelove and Witts Severity Index (Table 2). The index is composed of six clinical and laboratory parameters:

- number of stools in 24 hours,
- presence of blood in the stool,
- temperature,
- pulse,
- hemoglobin level,
- erythrocyte sedimentation rate (ESR).

Clinical remission in this classification was defined as:

- 1-2 stools without blood in 24 hours,
- absence of fever and tachycardia,
- normal hemoglobin level,
- normal ESR,
- gain in body mass.²⁶

Truelove and Witts Activity Index has two important limitations: firstly it's definitions of "clinical remission," "improvement," "no improvement" or "worsening" were not confirmed. Secondly this index is not quantitative, therefore does not generate points of disease activity. For these reasons, Truelove and Witts Activity Index is considered insufficient in differentiation of changes in active form of UC.

| Variable | Mild disease | Moderate disease | Severe disease |
|-------------------------|--------------|--|----------------------|
| Stool (number/24 hours) | <4 | Intensity between mild and severe type | >6 |
| Blood in the stool | Sporadically | | Frequently |
| Temperature (°C) | Normal | | >37.5 |
| Puls (beats/minute) | Normal | | >90 |
| Hemoglobin | Normal | | <75% of normal value |
| ESR (mm/hour) | ≤30 | | >30 |

R: Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. Br Med J. 1955; 2:1041-1048.

5.1.2.2. Powell-Tuck index.

In 1978 Powell-Tuck et al. reported the results of a controlled comparison of oral prednisolone 10mg used four times daily vs. 40mg used once daily for the treatment of active UC. The authors described a disease activity measure subsequently named the Powell-Tuck Index, (Table 3), also known as St. Mark's Index. This index is composed of ten variables:

- general health,
- abdominal pain,
- bowel frequency,
- stool consistency,

- bleeding,
- anorexia,
- nausea or vomiting,
- abdominal tenderness,
- extraintestinal complications (eye, mouth, joints, skin),
- body temperature.

The scores range from 0 to 20 points. Endoscopic changes were added to this index, and more precisely simple sigmoidoscopic assessment (0-2 points), increasing the total maximum score to 22 points. Mucosal appearance in sigmoidoscopy is an optional variable, may but it

| Table 3 POWELL-TUCK INDEX, also known as the ST. MARK'S INDEX | | | | |
|--|---|---|--|--------------------|
| Variable | Score | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| General well-being | Normal | Slightly impaired, but capable to lead an active life | Activities restricted | Unable to work |
| Abdominal pain | Abdominal pain absent | With bowel movements | Prolonged | |
| Bowel frequency | <3 in 24 hours | 3-6 in 24 hours | >6 in 24 hours | |
| Stool consistency | Formed or normal | Semi-formed | Liquid | |
| Blood in stool | No blood | Trace of blood | More than trace of blood | |
| Anorexia | Absent | Present | | |
| Nausea and Vomiting | Absent | Present | | |
| Abdominal tenderness | No | Mild | Marked | Rebound tenderness |
| Eyes, joints, mouth, or skin complications | No | Mild in one place | Severe or mild in ≥2 places | |
| Body Temperature | <37.1°C | 37.1-38°C | >38°C | |
| Appearance in sigmoidoscopy (optional variable) | Nonhemorrhagic (no spontaneous bleeding or with delicate touch) | Hemorrhagic (bleeding with delicate touch, but without spontaneous bleeding in front of the instrument) | Hemorrhagic (spontaneous bleeding in front of the instrument in first examination with bleeding on delicate touch) | |

R: Powell-Tuck J, Day DW, Bucknell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones JE. Correlation between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 1982; 27:533-537.

does not have to, be taken into consideration. Remission was defined as a score of 0, and improvement was defined as a decrease in the baseline score ≥ 2 points. Neither the Powell-Tuck Index, nor the definition of remission and improvement, have been validated. Each of the ten clinical variables was correlated with the sigmoidoscopic appearance in a patients' cohort.²⁷ Rectal bleeding, abdominal pain, bowel frequency, stool consistency, and well-being correlated best with endoscopic changes. The sigmoidoscopic appearance contributes little to the variance of the Powell-Tuck Index score because only 2 points of the maximum 22 points come from sigmoidoscopy.²⁸

5.1.2.3 Schroeder Scale.

In 1987 Schroeder et al. performed flexible proctosigmoidoscopy during the placebo-controlled trial with the use of slow release oral mesalazine (Asacol; Procter & Gamble, Cincinnati, OH), in treatment of ulcerative colitis.²⁹ During the same year, eleven variables from the Powell-Tuck Index were put together in a simplified Schroeder Scale (Table 4). This 12 point scale is also called the Mayo Score or Disease Activity Index – DAI. This index is composed of four parameters:

- bowel frequency (considering the normal number of stools of a patient)
- bleeding from the rectum (considering the most intense day of bleeding)
- flexible procto-sigmoidoscopy assessment,
- global physicians assessment.

In this scale, mucosal appearance was described with the use of 4 point range (0-3). Assessment of endoscopic improvement considering mucosal healing during the Infliximab (IFX) study has not been validated.³⁰

| Table 4 SCHROEDER SCALE, MAYO SCORE, MAYO CLINIC SCORE or DISEASE ACTIVITY INDEX – DAI |
|---|
| <p>Bowel frequency*</p> <p>0 = Normal number of daily stools for patient</p> <p>1 = 1-2 stools / day more than normal</p> <p>2 = 3-4 stools / day more than normal</p> <p>3 = 5 or >5 stools / day more than normal</p> <p>*Each patient is their own control to determine the degree of deviation from normal number of stools.</p> |
| <p>Bleeding from the rectum**</p> <p>0 = No visible blood</p> <p>1 = Blood streaks seen in the stool less than half the time</p> <p>2 = Obvious blood in most stools</p> <p>3 = Pure blood passes</p> <p>**Daily points for bleeding represent the day with the most intense bleeding.</p> |
| <p>Flexible procto-sigmoidoscopy assessment</p> <p>0 = Normal or inactive colitis seen</p> <p>1 = Mild colitis (erythema, decrease in vascularity, mild friability)</p> <p>2 = Moderate colitis (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions seen)</p> <p>3 = Severe colitis (Spontaneous bleeding, ulcerations)</p> |
| <p>Global physicians assessment***</p> <p>0 = Normal (no signs of inflammation, the patient feels well, and evaluation of flexible procto-sigmoidoscopy is 0) (frequency of bowel movements = 0, rectal bleeding = 0, evaluation of the patient functionality = 0)</p> <p>1 = Mild disease (mild symptoms; procto-sigmoidoscopic evaluation was of minor changes) (subsection should be mostly scored as 1: frequency of stools = 0 or 1; rectal bleeding = 0 or 1; assessment of patient functionality = 0 or 1; sigmoidoscopy rating = 0 or 1)</p> <p>2 = Moderate disease (more serious changes and procto-sigmoidoscopic assessment and scoring of symptoms from 1 to 2) (subsection should be mostly scored as 2: stool frequency = 1 or 2; rectal bleeding = 1 or 2; assessment of patient functionality = 1 or 2; sigmoidoscopic assessment = 1 or 2)</p> <p>3 = Severely active disease (procto-sigmoidoscopic evaluation and scoring of symptoms 2 to 3, and the patient probably needs steroid therapy, and possibly hospitalization) (subsection should be mostly scored as 3: the frequency of bowel movements = 2 or 3; rectal bleeding = 2 or 3; assessment of patient functionality = 2 or 3; sigmoidoscopy rating = 2 or 3)</p> <p>*** Overall physician rating took into consideration three other criteria: daily patient records of abdominal pain, general well-being as well as other observations, and physical changes and the state of the patients laboratory results.</p> |
| <p>Self-assessment of functionality (active of daily living) of the patient (this variable is not part of the scored 12 point scale, but it is considered as an overall assessment of well-being in the general assessment of a doctor (physician's global assessment score)</p> <p>0 = Generally good</p> <p>1 = Slightly below normal</p> <p>2 = Weak</p> <p>3 = Unable to function</p> |
| <p>R: Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. N Engl J Med. 1987; 317:1625-1629.</p> |

5.1.2.4. Sutherland Index or Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI).

In 1987 Sutherland et al. performed sigmoidoscopic evaluations during a placebo-controlled trial with the use of mesalamin enemas (Rowasa enemas; Solvey, Brussels, Belgium) for the treatment of inflammatory changes of the distal part of the colon in patients with UC.³¹ Very similar scale to the Mayo score, was created to allow for an objective assessment of the effectiveness of pharmacological treatment. It later came to be

called Sutherland Index, it is also known as Ulcerative Colitis Disease Activity Index – UCDAI (Table 5). Index describes four parameters on a scale of 0 (normal state) to 3 (most severe changes). Total of 12 points is a picture of the most severe state of the disease. This index included the following parameters:

- frequency of bowel movements,
- presence of blood in the stool,
- assessment of mucous membrane of the colon,
- clinical evaluation of the patient by the physician.

Decrease by at least 2 points is considered a clinical response to treatment. Sutherland Index has also not been validated.

| Table 5 SUTHERLAND INDEX or ULCERATIVE COLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX – UCDAI |
|--|
| Frequency of bowel movements 0 = Normal 1 = 1-2 stools / day > normal 2 = 3-4 stools / day > normal 3 => 4 bowel movements / day > normal |
| Rectal bleeding 0 = Absent 1 = Trace of blood 2 = Obvious blood 3 = Mostly blood |
| Mucosal appearance 0 = Normal 1 = Mild friability 2 = Moderate friability 3 = Inflammatory exudate, spontaneous bleeding |
| Assessment of disease activity by the physician 0 = Normal 1 = Mild 2 = Moderate 3 = Severe |
| R: Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, Martin T, Sparr J, Prokipchuk E, Borgen L. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. <i>Gastroenterology</i> . 1987;92:1894-1898. |

Both of the above presented indexes (Schroeder Index and Sutherland Index) are complex indexes, consisting of three clinical variables as well as point scoring of the changes visualized in endoscopic examination. The advantage of both of these indexes is the fact that they take into account endoscopic picture as diagnostic criteria.

5.1.2.5. Rachmilewitz Index or Clinical Activity Index (CAI).

In 1988, Rachmilewitz et al. reported the results of a controlled comparison of coated mesalamine (Cleversal; Smith Kline Beecham, United Kingdom) and sulfasalazine for the treatment of active UC.³² In this trial, the authors described an instrument subsequently named the Clinical Activity Index – CAI, (Table 6) and it is composed of seven variables:

- number of stools,
- blood in stools,
- investigator's global assessment of symptomatic state,
- abdominal pain or cramps,
- temperature due to colitis,
- extraintestinal manifestations,
- laboratory findings.

The score ranges from 0 to 29 points (higher scores meaning more severe disease). This index was validated in one clinical study in which clinical remission was defined as CAI score ≤ 4 points.³³

| Table 6 RACHMILEWITZ INDEX or CLINICAL ACTIVITY INDEX – CAI | | | | | |
|--|--------|----------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Variable | Score | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Number of stools in one week | <18 | 18-35 | 36-60 | >60 | |
| Blood in stool | Absent | -- | Small amount | -- | Large amount |
| Investigator's global assessment of symptomatic state | Good | Average | Weak | Very weak | |
| Abdominal pain or cramps | Absent | Mild | Moderate | Severe | |
| Temperature due to colitis (°C) | 37-38 | | | >38 | |
| Extraintestinal manifestations (3 points each) | | | | Iritis, erythema nodosum, arthritis | |
| Laboratory findings | | ESR>50 in first hour | ESR>100 in first hour | | Hemoglobin <100g/l |

R: Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989; 298:82-86.

5.1.2.6. Lichtiger Index.

In 1990, Lichtiger et al. reported the results of a pilot trial of intravenous cyclosporine for the treatment of severely active steroid-refractory UC. In this trial, the authors described a modified Truelove and Witts Severity Index – MTWSI (Table 7), also referred to as the Lichtiger Index.³⁴ This index consists of eight variables:

- loose stools (the number of stools during the day),
- loose stools during the night,
- presence of blood in the stool (% of bowel movements),
- fecal incontinence,
- abdominal pain/abdominal cramping,
- general well-being,
- visceral sensitivity,
- need for anti-diarrheal medications.

Point scores range from 0 to 21. Clinical response was initially defined as $\geq 50\%$ reduction in score from the baseline. Subsequently, the clinical response was defined as a value in the Lichtiger Index <10 points in the two days following one another.³⁵ In 2005, remission was defined as a value of ≤ 3 points in the Lichtiger Index.³⁶ Lichtiger Index as well as the definition of clinical response or remission has not been confirmed.

| Table 7 LICHTIGER INDEX or MODIFIED TRUELOVE AND WITTS SEVERITY INDEX – MTWSI | | | | | | |
|--|-----------|--------------------|------------------------------|------------------------------|-----------|----------|
| Variable | Scores | | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Loose stools (number during the day) | 0-2 | 3 or 4 | 5 or 6 | 7-9 | ≥ 10 | |
| Loose stools during the night | No | Yes | | | | |
| Blood in stool (% bowel movements) | 0 | <50 | ≥ 50 | 100 | | |
| Fecal incontinence | No | Yes | | | | |
| Abdominal pain/abdominal cramping | Absent | Mild | Moderate | Severe | | |
| General well-being | Excellent | Very good | Good | Average | Weak | Terrible |
| Visceral sensitivity | No | Mild and localized | Mild to moderate and diffuse | Severe or rebound tenderness | | |
| Need for anti-diarrheal medications | No | Yes | | | | |

R: Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporine in treatment of severe active ulcerative colitis. Lancet. 1990;336:16-19.

5.1.2.7. Seo Scale or simply Activity index (AI).

In 1992, Seo described an activity index – AI (Table 8).³⁷ This index is based on evaluation of 18 clinical, laboratory, and endoscopic variables that were prospectively collected from 72 patients during 85 clinical relapses. A multivariable regression analysis was used to develop an equation that best predicted the Truelove and Witt's Severity Index classification (mild, moderate, severe) for each patient. Five variables were defined:

- bloody stool,
- bowel movements per day,
- ESR,
- Hemoglobin concentration,
- serum albumin concentration.

| Table 8 SEO INDEX - SCORING SYSTEM FOR THE COMPLEX INTEGRATED DISEASE ACTIVITY INDEX or simply ACTIVITY INDEX - AI | | |
|---|--------|-------|
| Variable | Points | |
| Blood in the stool | | x 60 |
| Trace amount or absent | 0 | |
| Present | 1 | |
| Number of bowel movements / day | | x 13 |
| ≤4 | 1 | |
| 5-7 | 2 | |
| ≥8 | 3 | |
| ESR (mm/h) | | x 0.5 |
| Hemoglobin (g/dl) | | x -4 |
| Albumin (g/dl) | | x -15 |
| Constant | | 200 |

Final score is a sum of results from the right column.

R: Seo M, Okada M, Yao T, et al. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992;87: 971-976.
Seo M, Okada M, Yao T, et al. Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis; comparison of a new activity index and Truelove and Witts classification. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1759-1763.

The AI is calculated as follows:

$$\text{AI} = 60 \times \text{bloody stool} + 13 \times \text{bowel movements} + 0.5 \times \text{ESR} - 4 \times \text{hemoglobin} - 15 \times \text{albumin} + 200.$$

Scores range from approximately 50 to 250 points. Activity index scores <150 points, 150-200 points, and >200 points correspond to mild, moderate, and severely active disease, respectively, as classified by the Truelove and Witts Severity Index. In subsequent study performed in patients with severe UC, an AI score <180 points after 2 weeks of intravenous corticosteroids predicted remission. Conversely, a score >200 predicted colectomy.^{38,39} The AI significantly predicted response to infliximab or need for colectomy in a clinical trial.⁴⁰ It

also correlates significantly with endoscopic findings.⁴¹ A cut-off of <120 points correlates with Patient-Defined Remission and a decrease of >30 points from baseline correlates with Patient-Defined Significant Improvement.

5.1.2.8. Physicians Global Assessment.

The Physician Global Assessment is an arbitrarily designed, multicomponent measure of disease activity that uses the physician’s assessment of improvement or worsening in clinical status based on disease activity and symptom severity as compared with baseline (Table 9).⁴² The index was created in 1993 by Hanauer et al. as a assessment of a placebo-controlled trial of long release mesalazine (Pentasa; Ferring, Copenhagen, Denmark, and Shire, Basingstoke, United Kingdom) in treatment of active ulcerative colitis. In this trial the index was used for the first time. Scores of the index range from 1 to 6 points, with higher score meaning more severe disease, and treatment success was defined as a PGA score of 1 or 2, whereas treatment benefit was defined as any improvement of PGA score over baseline and remission as a PGA score of 1. The PGA and the definitions of treatment success, benefit, or remission have not been validated.

| Table 9 PHYSICIAN GLOBAL ASSESSMENT – PGA | |
|--|----------------------------------|
| Score | Description |
| 1 | Complete symptom cessation |
| 2 | Marked easing of the symptoms |
| 3 | Moderate improvement in symptoms |
| 4 | Small improvement in symptoms |
| 5 | Lack of improvement |
| 6 | Increase in severity of symptoms |

R: Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, Safdi M, and the Pentasa Study Group. Am J Gastroenterol. 1993;88:1188-1197.

5.1.2.9. Investigators Global Evaluation.

In 1998, Hanauer et al. again published a report of a placebo-controlled trial, this time, of budesonide enemas for the treatment of active distal UC in which they described a disease activity measure subsequently named the Investigators Global Evaluation (Table 10).⁴³ The scores range from 0 to 4 points, with remission defined as ≤3 bowel movements per day, no blood in stool, no urgency, no abdominal pain or painful evacuations, and a sigmoidoscopic inflammation grade of 0. Neither the Investigators Global Evaluation nor the definition of remission has been validated.

| Table 10 | |
|--|---|
| INVESTIGATORS GLOBAL EVALUATION | |
| Score | Description |
| 0 | Normal or in remission |
| 1 | Mild (symptoms present but not burdensome) |
| 2 | Moderate (symptoms are burdensome) |
| 3 | Severe (symptoms interfere with daily activities) |
| 4 | Resulting in disability (symptoms do not allow patient to continue normal daily activity) |

R: Hanauer S, Robinson M, Pruitt R, Lazenby AJ, Persson T, Nilsson LG, Walton-Bowen K, Haskell LP, Levine JG, for the US Budesonide Enema Study Group. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. *Gastroenterology*. 1998; 115:525-532.

5.1.2.10. Walmsley Index.

Walmsley index, also called, the Simple Clinical Colitis Activity Index was created by Walmsley et al. in order to make the initial assessment of a possible exacerbation of ulcerative colitis easier for the family physician.⁴⁴ This index is based on six criteria:

- number of daily stools,
- number of stools during the night,
- urgency to defecate,
- presence of blood in the stool,
- general well-being,
- extraintestinal symptoms (Table 11).

Investigators modified the Powell-Tuck Index by adding, few variables developed by themselves (number of stools during the night and urgency to defecate) as well as changing the general question about patient's health from the Powell-Tuck index, to general well-being, taken from the Harvey and Bradshaw index used in Crohn's disease. Because in the SCCAI no laboratory investigations are taken into consideration nor the results of endoscopic examinations, this index can be used for an assessment of ambulatory patients or as a tool for the patient themselves, allowing for the modification of treatment and suggesting the need for a consultation with a physician. The point range of the index is from 0 to 19 points. Even though clinical remission as well as criteria of response to treatment were not defined in the Walmsley et al. study, it was shown that the border of <2.5 points correlates with Patient-Defined Remission, and a decrease of >1.5 points from the baseline with the Patient-Defined Significant Improvement.

| Table 11 | | | | | |
|---|--------------|-----------------------|----------------------|--------------------|----------|
| WALMSLEY INDEX or SIMPLE CLINICAL COLITIS ACTIVITY INDEX – SCCAI | | | | | |
| Symptoms | Score | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Number of stools (during the day) | 1-3 | 4-6 | 7-9 | >9 | |
| Number of stools (at night) | | 1-3 | 4-6 | | |
| Urgency to defecate | | Urgent | Immediate | Stool incontinence | |
| Blood in the stool | | Trace | Occasionally present | Mostly present | |
| General well-being | Very good | Slightly below normal | Bad | Very bad | Terrible |
| Arthritis, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, iritis | | 1 for every symptom | | | |

R: Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. Gut. 1998; 43:29-32.

5.1.2.11. Improvement Based on Individual Symptom Score.

In 2002 Levine et al. reported the results of a controlled trial of balsazide for the treatment of active UC. In this trial, the authors described an instrument to measure disease improvement based on individual symptom score (Table 12).⁴⁵ This instrument included such symptoms as:

- bleeding from the rectum,
- assessment of functionality (daily living) of a patient,
- stool frequency,
- abdominal pain,
- sigmoidoscopy assessment,
- physician’s global assessment – PGA, (Table 9).

The score for each item range from 0 to 3 points (normal to severe). Improvement was defined as a reduction from the baseline of ≥ 1 grade in rectal bleeding and at least one of the other assessed symptoms. Improvement based on individual symptom score has not been validated as a measure of disease activity.

| Table 12 IMPROVEMENT BASED ON INDIVIDUAL SYMPTOM SCORES |
|--|
| Bleeding from the rectum Normal (0) = Blood not seen Mild (1) = Trace of blood in stool Moderate (2) = Obvious blood in stool Severe (3) = Only blood seen |
| Assessment of functionality (daily living) of a patient Normal (0) = Lack of symptoms Mild (1) = Aware of symptoms, well tolerated, do not interfere with everyday life (with work, free time, sleep, meals) Moderate (2) = Symptoms cause sporadic difficulties in everyday life Severe (3) = Symptoms frequently interfere with everyday life |
| Bowel movement frequency (bowel movement defined as stool, stool with blood, or blood alone) Normal (0) = Normal number of stools (average or lower than average number of stools daily for patient when the disease is inactive) Mild (1) = 1 to 2 stools above normal Moderate (2) = 3 to 4 stools above normal Severe (3) = 5 or >5 stools above normal |
| Abdominal pain Normal (0) = Pain absent Mild (1) = Mild pain Moderate (2) = Moderate pain Severe (3) = Severe pain |
| Sigmoidoscopic assessment (sigmoidoscopic assessment of the colon mucosa, without preparation, will be determined at 10cm or on the level of the colon with the most severe disease) Normal (0) = Normal mucosa Mild changes (1) = Mucosal edema, vascular pattern not visible, slight granulation without ulcerations Moderate changes (2) = Friability, erythema, strong granulation with small ulcerations Severe changes (3) = Ulcerations seen, spontaneous bleeding |
| Physician's global assessment (based on the global assessment of disease activity by the physician) Inactive process (0) = Inactive disease Mild (1) = Mildly active disease Moderate (2) = Moderately active disease Severe (3) = Severely active disease |
| R: Levine DS, Riff DS, Pruitt R, Wruble L, Koval G, Sales D, Bell JK, Johnson LK. A randomized, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75g), balsalazide (2.25g) and mesalamine (2.4g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2002;97:1398-1407. |

5.1.2.12. Feagan Index.

In 2005, Feagan et al. reported the results of a placebo-controlled trial of anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin (MLN-02) for the treatment of active UC. In this trial, the Ulcerative Colitis Clinical Score - UCCS, (Table 13) was described.⁴⁶ The instrument consists of 4 items:

- stool frequency,
- rectal bleeding,
- subject's (patients) functional assessment, and
- physician's global assessment - PGA.

This instrument is a modification of the Mayo Score mentioned earlier. Scores range from 0 to 12 points with higher scores meaning more active disease. Clinical remission was defined

as a UCCS score of 0 or 1 and a modified endoscopic Baron score of 0 or 1 and no rectal bleeding. Clinical response was defined as an improvement of 3 points or more on the UCCS. Neither the UCCS nor the definitions of clinical remission or response have been validated.

| Table 13 FEAGAN INDEX or ULCERATIVE COLITIS CLINICAL SCORE – UCCS |
|--|
| <p>Stool frequency*</p> <p>0 = Normal number of stools for the patient 1 = 1 to 2 stools more than normal 2 = 3 to 4 stools more than normal 3 = 5 or >5 stools more than normal</p> <p>*Relates to normal number of daily stools when patient is in remission.</p> |
| <p>Bleeding from the rectum</p> <p>0 = Blood absent 1 = Trace of blood in stool 2 = Obvious blood in stool 3 = Only blood seen</p> |
| <p>Assessment of patient's functionality</p> <p>0 = Generally good 1 = Slightly below the norm 2 = Weak 3 = Terrible</p> |
| <p>Physician's global assessment**</p> <p>0 = Inactive disease 1 = Mildly active disease 2 = Moderately active disease 3 = Severely active disease</p> <p>**Opinion, based on daily observations of abdominal pain symptoms and patient's general well-being, as well as patient's other observations and abnormalities.</p> |
| <p>R: Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak R, Pare P, McDonald JWD, Dube R, Cohen A, Steinhardt H, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. N Engl J Med. 2005; 352:2499-2507.</p> |

5.1.2.13. Disease Activity in Ulcerative Colitis.

Disease Activity in Ulcerative Colitis, (Table 14) is a measure accepted by the participants of the European Congress for diagnosis and treatment of patients with UC, this congress was organized by the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO).⁴⁷ This measure is a modification of the Truelove and Witts Index. Among all the participants of the consensus (59 people), 31 found Truelove and Witts criteria to be useful in clinical application, in conjunction with the sigmoidoscopic study, for confirmation of active colitis. In the UC disease activity scale, clinical activity is grouped in the following categories: mild, moderate and severe. This classification allows for its easy use in the outpatient setting, and the criteria for severe disease of Truelove and Witts are an indication for hospitalization and intensification of treatment, as well as for the following of the expected result (only 70% respond to intensive therapy). An important feature is to distinguish moderate form of the disease from the mild form, in order to initiate effective therapy.

| Variable | Mild disease | Moderate disease | Severe disease |
|--------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------|
| Stools (number/24 hours) | <4 | 4 or more if | ≥6 and |
| Pulse (beats/min) | <90 beats per minute | ≤90 beats per minute | >90 beats per minute or |
| Temperature (°C) | <37.5 °C | ≤37.8 °C | >37.8 °C or |
| Hemoglobin | >11.5 g/dL | ≥10.5 g/dL | <10.5 g/dL or |
| ESR (mm/h) or CRP (mg/L) | <20 mm/h CRP normal | ≤30 mm/h ≤30 mg/L | >30 mm/h or >30 mg/L |

R: Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S., Reinisch W., Geboes K., Barakauskiene A., Feakins R., Flejou J.F., Herfarth H., Hommes D.W., Kupcinskas L., Lakatos P.L., Mantzaris G.J., Schreiber S., Villanacci V., Warren B.F. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). *Journal of Crohn's and Colitis*. 2008; 2:1-23.

5.1.2.14. Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis.

Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis, (Table 15) is largely based on the Truelove and Witts criteria. This classification was developed in 2005 by a Working Part during a World Gastroenterology Congress in Montreal.⁴⁸ The working party determined four categories of disease activity. First category – “S0” – these are asymptomatic patients in clinical remission. Category “S1” is a mild form of the disease, in which patient reports show ≤ 4 per day (with or without blood), shows lack of systemic signs of the disease (pulse, body temperature, hemoglobin) as well as normal ESR. Patients who have > 4 stools per day with the presence of fresh blood and show minimal presence of systemic toxicity (faster pulse, increased body temperature, low hemoglobin level and increased ESR) belong to “S2” category. These patients belong to a group with moderately active ulcerative colitis. The fourth group – “S3” make up patients with severe form of the disease. These patients have ≥ 6 bloody stools per day, tachycardia >90 beats per minute, temperature of at least 37.5°C, hemoglobin level lower than 10.5g/100ml, and ESR of at least 30mm/h.

| | S0 | S1 | S2 | S3 |
|------------------------|--------------------|----------------|---|----------------------|
| | Clinical remission | Mild UC | Moderate UC | Severe UC |
| Number of stools / day | Asymptomatic | ≤4 | >4 | ≥6 i |
| Blood | | May be present | Present | Present |
| Pulse | | All normal | Slight or no signs of systemic toxicity | >90 beats per minute |
| Temperature | | | | >37.5 °C |
| Hemoglobin | | | | <10.5 g/dL |
| ESR | | | | >30 mm/h |

R: Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19(suppl A):5-36.

5.1.2.15. Pouchitis Disease Activity Index (PDAI).

In patients with UC in the absence of response to medical treatment, surgical treatment of the disease is considered. There are several surgical options available, such as ileostomy (cock pouch) or preservation of the anal sphincter function and restoration of the bowel continuity (ileal pouch-anal anastomosis - IPAA). In both of these procedures, it is necessary to produce a pouch (container) from connected loop of the distal part of small intestine. Procedures of this type are not carried out in CD patients. In ulcerative colitis, the complications associated with creation of the pouch are usually inflammatory changes, fistulas, constipation, fecal incontinence as well as leaks at the site of anastomosis. The most common complication is the inflammatory state of the pouch that initially can develop, which is associated with a clinical syndrome called "pouchitis". Sandborn in 1994 suggested Pouchitis Disease Activity Index, (Table 16)⁴⁹, which includes an assessment of clinical symptoms:

- bowel movement frequency,
- bleeding from the pouch,
- pressure or cramps,
- fever;

as well as assessment of endoscopic changes:

- mucosal swelling,
- granulation,
- friability,
- loss of vascular network,
- exudate,
- ulcerations;

and histological assessment of the biopsies taken during endoscopy, which takes into consideration:

- infiltration of the polymorphic cells,
- ulcerations in one low magnification field.

With the use of Pouchitis Disease Activity Index the severity level and type of inflammatory changes can be defined in the pouch, which allows for better identification and the use of

appropriate treatment to avoid surgical removal of the pouch, which may occur in some cases, with high intensity of inflammatory changes.

| Table 16 | |
|--|---------------|
| POUCHITIS DISEASE ACTIVITY INDEX (PDAI) | |
| CRITERIA | SCORES |
| I. CLINICAL | |
| A. Stool frequency | |
| 1. Normal | 0 |
| 2. 1 to 2 stools / day more than normal | 1 |
| 3. >3 stools / day more than normal | 2 |
| B. Bleeding from the pouch | |
| 1. Absent or rare | 0 |
| 2. Present | 1 |
| C. Pressure on stool / contractions | |
| 1. Absent | 0 |
| 2. Rare | 1 |
| 3. Frequent | 2 |
| D. Fever >100°F | |
| 1. Absent | 0 |
| 2. Present | 1 |
| II. ENDOSCOPIC | |
| A. Edema | 1 |
| B. Granulation | 1 |
| C. Friability | 1 |
| D. Loss of vascular network | 1 |
| E. Exudate | 1 |
| F. Ulceration | 1 |
| III. HISTOLOGY | |
| A. Infiltrate of polymorphonuclear cells | |
| 1. Mild | 1 |
| 2. Moderate (crypt abscesses) | 2 |
| 3. Severe (crypt abscesses) | 3 |
| B. Ulceration in one field of low resolution | |
| 1. <25% | 1 |
| 2. 25 to 50% | 2 |
| 3. >50% | 3 |
| Classical pouchitis is defined as a sum >7 points. | |
| R: Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis and treatments. Gastroenterology. 1994; 107: 1856-60. | |

5.1.3. ENDOSCOPIC INDICES USED IN UC

5.1.3.1. Baron Score.

System of endoscopic evaluation for ulcerative colitis was derived over 55 years ago by Baron et al., who paid particular attention to the assessment of the variability in describing the appearance of the mucosa by different endoscopists, in a study with a rigid recto-sigmoidoscope in ulcerative colitis patients.⁵⁰ Baron and two of his colleagues identified 14 visible variables that were assessed and compared between observers. In the

study by the Baron there was 40% discrepancy, taking into account graded appearance as the normal state, mild, moderate or severe intensity of changes. It is not surprising that the two variables (present or absent) were associated with greater compatibility between the observers than graded variables. Variables with >60% compatibility between observers included:

- Spontaneous bleeding (present or absent),
- mucosal friability - bleeding under light touch (present or absent),
- humidity (normal – dry, wet – edematous),
- elasticity (normal, rigid / shrunk),
- folds (normal, clear crescent shape folds, edematous, absent),
- large deep vessels (visible and invisible),
- ulcerations (present or absent),
- polyps (present or absent).

To the variables with <60% compatibility between the observers belong:

- granularity of the mucosa (normal smoothness, granulation),
- mucosal surface (normal matt, muffled non-glistening, wet glistening),
- color (red, pink, pale),
- muco-purulent exudate (no mucus or purulent exudate, clear mucus, cloudy purulent exudate),
- stool (no, formed, loose),
- small superficial vessels (normal, low number, scattered / heterogeneous).

One variable - mucosal friability, was crucial in differentiating between mild and moderately active form of UC. This variable has become of specific value when Hanauer et al. proved that well-known drug (oral sustained release mesalamine in a dosage 4.8g/d - 800mg tablet - ASCEND II trial) is effective in treating moderately active UC, but not mildly active disease.⁵¹ Mucosal friability in Baron's study was assessed by rubbing of a cotton swab placed at the end of biopsy forceps and observing whether this action will cause bleeding. This technique has not been confirmed by using a flexible endoscope, but still remains a key method to distinguish changes eligible for clinical trials and in determining the outcome of the treatment. It was recognized that the patient responded positively to treatment, if the parameter mucosal friability assessed at the initiation of the trial improved from 2 or 3 to 1

or 0 in the Baron score. Endoscopically determined disease activity was assessed using a 4-point scale (0-3) based mainly on the severity of bleeding (Table 17 and Figure 17). In the Baron score:

- 0 points is given when the look of the mucosa is normal (matt mucosa, clearly visible vascular pattern, without spontaneous bleeding, without bleeding to light touch of endoscope,
- 1 point is given to a changed appearance of the mucosa, but without bleeding,
- 2 points are given to a picture, when the mucosa bleeds on light touch of the endoscope,
- 3 points, when spontaneous bleeding occurs in front of the instrument during the examination.

Ulcers have not been evaluated at this score. The variability between observers was calculated for all variables and was the highest for graded variables such as redness. However, the greatest agreement was reached for the fragility of the mucosa (bleeding after light touch). Baron score is most often used in clinical trials in patients with active form of ulcerative colitis. Sustainability of this scale is amazing, especially when you consider that it was based on the experiences made by 3 observers in 60 patients using a rigid recto-sigmoidoscope. Description and evaluation of each endoscopic variable caused the Baron score largely to stand the test of time and to this day remain the most widely used endoscopic score. This score has not been validated using flexible sigmoidoscope and higher resolution endoscopes. Although it assesses the severity visualized changes, established criteria did not confirm any relationship with the severity of the disease. Baron score drawback is the lack of correlation of endoscopic changes with the clinical course of the disease as well as histological assessment.⁵⁰

| Table 17 BARON SCORE | |
|--|--|
| 0 = Normal | Matt mucosa, clearly visible vascular pattern, without spontaneous bleeding, without bleeding to light touch of endoscope |
| 1 = Changed | Abnormal and non-bleeding (look between 0 and 2) |
| 2 = Moderate bleeding | Bleeding to light touch of endoscope, but no spontaneous bleeding seen in front of the instrument during the initial examination |
| 3 = Severe bleeding | Spontaneous bleeding seen in front of the instrument during the initial examination and bleeding to light touch of the endoscope |
| R: Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. Br Med J. 1964; 1:89-92 | |

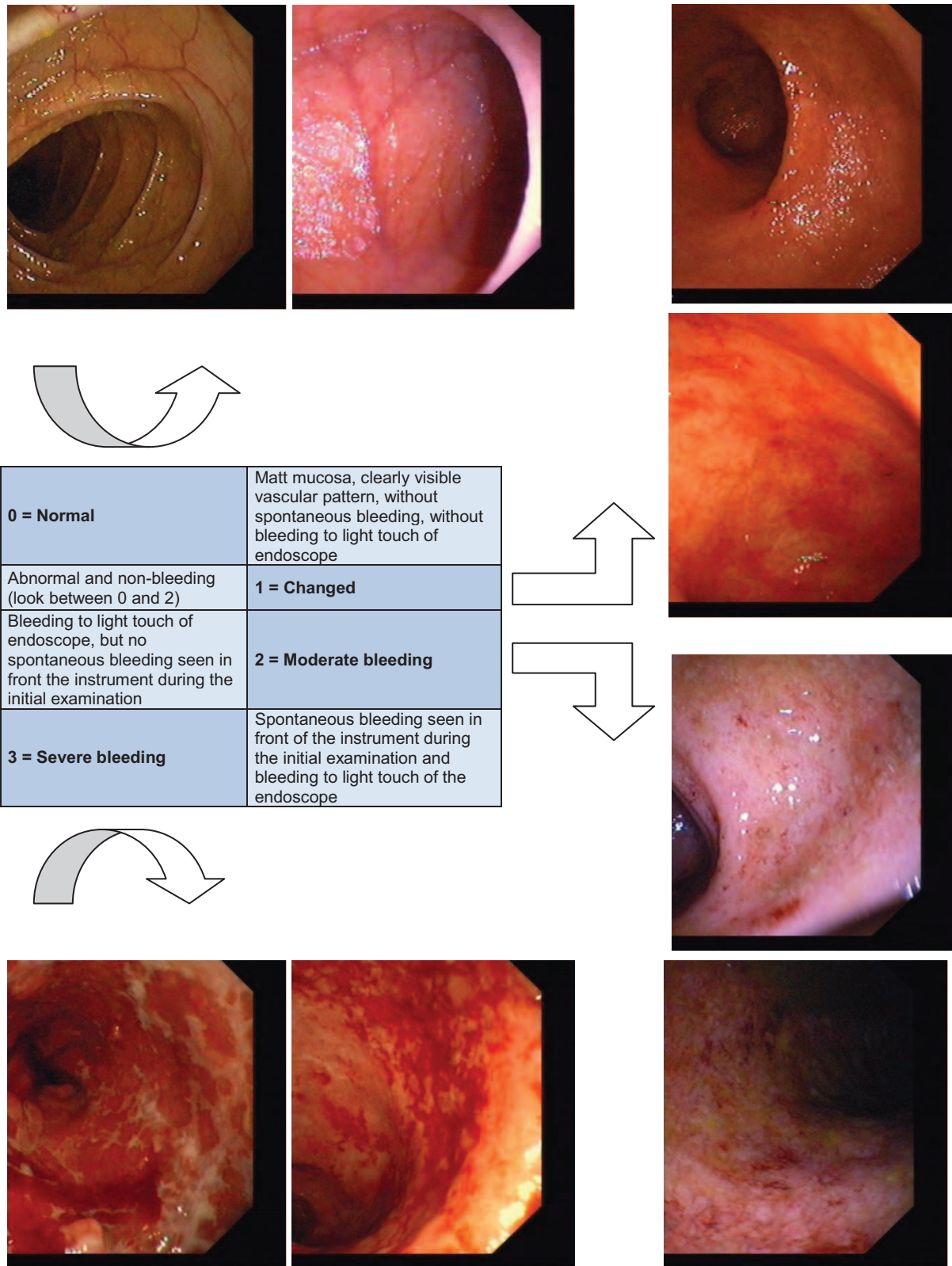


Figure 17. Baron Score – Endoscopic Score used in ulcerative colitis (Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. Br Med J 1964; 1:89-92).

5.1.3.2. Powell-Tuck Score.

Powell-Tuck endoscopic score (Table 18) is a sigmoidoscopic score, which Powell and Tuck et al. formulated and used for the assessment in ulcerative colitis patients.²⁷ Creators performed sigmoidoscopic examinations with mucosal evaluation during a controlled trial of oral prednisolone used in treatment of active form of UC. Sigmoidoscopic appearance was determined by using a 3-point scale (0-2), with particular emphasis on bleeding, as the dominant feature of endoscopic assessment. In the Powell-Tuck score:

- 0 points obtained an endoscopic image of non-bleeding mucosa,
- 1 point - mucosa bleeding with gentle touch,
- 2 points - spontaneously bleeding mucosa and concomitant bleeding with gentle touch.

| Table 18 | |
|---|--|
| POWELL-TUCK SCORE | |
| 0 = | Non-bleeding (without spontaneous bleeding or bleeding to light touch) |
| 1 = | Bleeding (bleeding to light touch, without spontaneous bleeding in front of the endoscope) |
| 2 = | Bleeding (spontaneous bleeding during the initial examination and bleeding to light touch) |
| R: Powell-Tuck J, Day DW, Bucknell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones JE. Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. <i>Dig Dis Sci.</i> 1982; 27:533-537. | |

5.1.3.3. Schroeder Score.

In 1987, Schroeder's endoscopic score (Table 19) has been described and used for the first time, by Schroeder, et al. for the research trial on the coated, orally used form of 5-aminosalicylic acid (mesalazine) with slow release (Asacol; Procter & Gamble, Cincinnati, OH) used for the treatment of patients with mild to moderate activity ulcerative colitis.²⁹ In this score:

- 0 points - normal mucosa,
- 1 point - mild disease, which was determined by changes such as: mucosal congestion partial obliteration of the vascular network and mucosal friability,
- 2 points - accounted for a moderate course of the disease with high congestion of the mucosa, completely obliterated vascular network, mucosal friability and visible erosions,
- 3 points - defined the severe ulcerative colitis with spontaneous bleeding and ulcers.

In two subsequent studies with active UC treated with infliximab (IFX), mucosal healing was

defined as subscore of 0 or 1.³⁰ This definition of endoscopic improvement in flexible proctosigmoidoscopic examination has not been validated.

| Table 19 | |
|---|--|
| SCHROEDER SCORE also known as MAYO SCORE FLEXIBLE PROCTOSIGMOIDOSCOPY ASSESSMENT | |
| 0 = | Normal Mucosa or inactive disease |
| 1 = | Mild (congestion, vascular network partially not visible, with friable mucosa) |
| 2 = | Moderate (Marked erythema, vascular network not visible, mucosal friability, erosions) |
| 3 = | Severe (spontaneous bleeding, ulcerations) |
| R: Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. N Eng J Med. 1987; 317(26):1625-1629. | |

5.1.3.4. Sutherland Endoscopic Index.

In 1987 Sutherland et al. performed sigmoidoscopic assessment during a placebo-controlled trials using rectal mesalazine enemas (Rowasa enemas; Solvay, Brussels, Belgium) for the treatment of distal active form UC.³¹ The appearance of the mucosa in the sigmoidoscopy was described in a 4-point scale (0-3), and was then called Sutherland Endoscopic Index (Table 20). No study validating this index has been carried out.

| Table 20 | |
|---|---------------------------------|
| SUTHERLAND ENDOSCOPIC INDEX | |
| 0 = | Normal mucosa |
| 1 = | Mild mucosal friability |
| 2 = | Moderate mucosal friability |
| 3 = | Exudation, spontaneous bleeding |
| R: Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, Martin T, Sparr J, Prokipchuk E, Borgen L. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. Gastroenterology. 1987; 92:1894-1898. | |

5.1.3.5. Rachmilewitz Endoscopic Index.

Rachmilewitz in 1989, performed endoscopic evaluations in patients with UC when comparing the use of coated mesalazine and sulfasalazine used for the treatment of active form of ulcerative colitis.³² In this trial, Rachmilewitz Endoscopic Index was first used (Table 21). It consists of four variables:

- granulation tissue dispersing the light reflex,
- vascular network grid,
- susceptibility to mucosa for damage,
- changes/damage to the mucosa (mucus, fibrin, exudation, erosions and ulcers).

The score of the index ranges from 0 to 12 points. Endoscopic remission was defined as a score of 0-4 points in the endoscopic index. The index has not been validated.

| Table 21 RACHMILEWITZ ENDOSCOPIC INDEX | | | | |
|--|--------------|---------------------|---------------------------------------|--|
| Variable | Score | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Granulation dispersing the light reflex | No | | Yes | |
| Appearance of the vascular network | Normal | Diminished/Affected | Not present | |
| Susceptibility of the mucosa for damage | Absent | | Slightly increased (contact bleeding) | Greatly increased (spontaneous bleeding) |
| Changes/Damage to the mucosa (mucose, fibrin, exudation, erosions and ulcerations) | Absent | | Small | Pronounced |

R: Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. Br Med J. 1989; 298(6666):82-86.

5.1.3.6. Löfberg Score.

In 1994 Löfberg proposed an endoscopic classification system for the assessment of severity of changes in the course of ulcerative colitis.⁵² A variety of grades could be identified in this score (Table 22):

- diffuse granularity, mucosal edema, dispersment of light reflex and loss of normal vascular network, which is grade 1,
- grade 2 includes all of the criteria of grade 1, and such changes in endoscopy as mucosal hyperemia, susceptibility of mucosal to injury and fibrin exudation,
- grade 3 of UC classification, which contains all the criteria of grade 1 and 2 with ulcerations.

This classification is used more often in clinical trials, rather than in daily practice.

| Table 22 LÖFBERG SCORE | |
|-----------------------------------|---|
| Grade 1 | Wide granulation, edema, dispersed light reflex, loss of normal vascular network. |
| Grade 2 | All the criteria of grade 1 + hyperemia, mucosal susceptibility for damage, and fibrin exudate. |
| Grade 3 | All the criteria of grade 1 as well as grade 2 + ulcerations. |

R: Löfberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, Schiöler R, Danielsson A, Suhr O, Graffner H, Pählman L, Matzen P, Møller-Petersen JF. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. Alimentary pharmacology & therapeutics 1994; 8 (6):623-629.

5.1.3.7. Lémann Endoscopic Index.

Lemann et al. in 1995 have performed endoscopic assessment during a clinical trial using budesonide and 5-ASA rectal enemas for the treatment of active form of distal UC. The

authors describe sigmoidoscopic assessment score for inflammation called Sigmoidoscopic Inflammation Grade Score or as it is also known Lémann index, (Table 23), which consists of a 4-point scale (0-3):

- 0 - normal mucosa,
- 1 - swelling and/or loss of the visible vascular pattern, granulation,
- 2 - mucosal friability (defined as visible bleeding caused by endoscopic examination), minor pinpoint bleeding,
- 3 - spontaneous bleeding, visible ulcerations.⁵³

Definition for improvement of inflammation seen in endoscopic examination has not yet been identified.

| Table 23 LÉMANN ENDOSCOPIC INDEX also known as SIGMOIDOSCOPIC INFLAMMATION GRADE SCORE | |
|---|--|
| 0 = | Normal mucosa |
| 1 = | Edema and/or loss of mucosal vascular network, granulation |
| 2 = | Mucosal friability (visible bleeding caused by endoscopic examination), small points of bleeding |
| 3 = | Spontaneous bleeding, ulcerations seen |
| R: Lémann M, Galian A, Rutgeerts P, Van Heuverzwijn R, Cortot A, Viteau JM, Elewaut, Belaiche J, Froguel E, Modigliani R. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 1995; 9(5):557-562. | |

5.1.3.8. Feagan Score.

In 2005 Feagan and colleagues performed an endoscopic evaluation during a placebo-controlled trial with anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin antibody (Natalizumab) in active UC, describing the endoscopic activity in a 5-point scale (0-4, Table 24).⁴⁶ In this Modified Baron Score or Feagan Score, endoscopic remission was defined as 0. Endoscopic response was defined as improvement, in the Modified Baron Score, by at least 2 degrees from the starting points. Modified Baron Score as well as definitions of endoscopic remission, or endoscopic response have not been validated.

| Table 24 FEAGAN SCORE also known as MODIFIED BARON SCORE | |
|---|--|
| 0 = | Normal mucosa; smooth; glistening with clearly visible vascular network; absent friability |
| 1 = | Mucosal granulation; vascular network not visible; absent friability; hyperemia |
| 2 = | As in 1, with mucosal friability, but no spontaneous bleeding |
| 3 = | As in 2, but mucosa with spontaneous bleeding |
| 4 = | As in 3, but clearly visible ulcerations; damaged mucosa |
| R: Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak R, Pare P, McDonald JWD, Dube R, Cohen A, Steinhardt H, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. <i>N Engl J Med.</i> 2005; 352:2499-2507. | |

5.1.3.9. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS).

In 2011 a UCEIS Working Group 2011 with Simon Travis et al. took upon themselves to develop an Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity – UCEIS (Table 25, similar to the one used in CD – CDEIS but specifically for evaluation of UC severity) for the assessment of the most important and characteristic changes seen in UC (vascular pattern, bleeding and erosions). A two-phase study used a library of 670 video sigmoidoscopies from patients with Mayo Clinic scores 0-11, supplemented by 10 videos from five people without UC and five hospitalized patients with acute severe UC. In phase 1, each of 10 investigators viewed 16/24 videos to assess agreement on the Baron score with a central reader and agreed definitions of 10 endoscopic descriptors. The descriptors studied were: vascular pattern, mucosal erythema, mucosal surface (granularity), mucosal edema, mucopus, bleeding, incidental friability, contact friability, erosions and ulcers, and extent of erosions or ulcers. In phase 2, each of 30 different investigators rated 25/60 different videos for the descriptors and assessed overall severity on a 0-100 visual analogue scale. Kappa statistics tested inter and intra-observer variability for each descriptor. A general linear mixed regression model was used to predict overall endoscopic severity from descriptors. There was 76% agreement for 'severe', but 27% agreement for 'normal' appearances between phase 1 investigators and the central reader. In phase 2 weighted kappa values were studied within and between the observers for the 10 descriptors. The study illustrates that there is wide variation in the endoscopic interpretation of disease severity between observers. The final model incorporated three best descriptors:

- vascular pattern (normal/patchy/complete obliteration),
- bleeding (none/mucosal/luminal mild/luminal moderate or severe),
- erosions and ulcers (none/erosions/superficial ulcers/deep ulcers).

Each descriptor has precise definitions, which explained 90% of variance in the overall assessment of endoscopic severity. The term vascular pattern and bleeding are included in the Baron endoscopic index and other endoscopic indices. Where the UCEIS differs is in defining different levels for each of the three descriptors chosen, the index also excludes friability and applies precise definitions to particular scores of descriptors. The authors concluded that Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity can accurately predict overall assessment of endoscopic severity of UC. This index has not yet been further verified by an independent study.⁹³

| Table 25 ULCERATIVE COLITIS ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY (UCEIS) | | |
|---|-----------------------------------|--|
| DESCRIPTOR (Score most severe lesions) | LIKERT SCALE ANCHOR POINTS | DEFINITION |
| Vascular pattern | Normal (1) | Normal vascular pattern with arborisation of capillaries clearly defined, or with blurring or patchy loss of capillary margins |
| | Patchy obliteration (2) | Patchy obliteration of vascular pattern |
| | Obliterated (3) | Complete obliteration of vascular pattern |
| Bleeding | None (1) | No visible blood |
| | Mucosal (2) | Some spots or streaks of coagulated blood on the surface of the mucosa ahead of the scope, which can be washed away |
| | Luminal mild (3) | Some free liquid blood in the lumen |
| | Luminal moderate or severe (4) | Frank blood in the lumen ahead of endoscope or visible oozing from mucosa after washing intra-luminal blood, or visible oozing from a hemorrhagic mucosa |
| Erosions & Ulcers | None (1) | Normal mucosa, no visible erosions or ulcers |
| | Erosions (2) | Tiny (<5mm) defects in the mucosa, of a white or yellow color with a flat edge |
| | Superficial ulcer (3) | Large (>5mm) defects in the mucosa, which are discrete fibrin-covered ulcers when compared to erosions, but remain superficial |
| | Deep ulcer (4) | Deeper excavated defects in the mucosa, with a slightly raised edge |

R: Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, Feagen BG, Hanauer SB, Lemann M, Lichtenstein GR, Marteau PR, Reinisch W, Sands BE, Yacyshyn BR, Bernhardt CA, Mary JY, Sandborn WJ. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). UCEIS Working Group 2011. Gut 2011. (Gut Online First) doi: 10.1136/gutjnl-2011-300486.

5.1.4. HISTOLOGICAL INDICES USED IN UC

Histological classification of ulcerative colitis according to the degree of severity for years has undergone a thorough examination. Eight indices have been described for the evaluation of UC, of which only two are widely used.⁵⁶ These are Geboes Index and Riley's Index.^{54,57} Inflammatory changes of mucous membrane are usually classified by the scores developed with the use of various selected features, which showed sensitivity in the evaluation of inflammatory process.^{58,59} Histological analysis is generally based on the study of H&E stained samples, from one biopsy. Currently no histological index used in UC is considered optimal, but it is recommended to include histological evaluation as a secondary endpoint to assess therapeutic efficacy.

5.1.4.1. Geboes Index.

In 2000 Geboes developed histological assessment index - Geboes Index, (Table 26).⁵⁷ This index consists of 6 classification parameters:

- 0 - structural (architectural) changes,
- 1 - chronic inflammatory infiltrate,

- 2 - eosinophils (2A) and neutrophils (2B) in the lamina propria,
- 3 - neutrophils in the epithelium,
- 4 - crypt destruction,
- 5 - erosions or ulcerations.

| Table 26 GEBOES INDEX | |
|---|--|
| Grade 0 | Structural (architectural) changes |
| 0.0 | No abnormalities |
| 0.1 | Mild abnormalities |
| 0.2 | Mild or Moderate, dispersed or multifocal abnormalities |
| 0.3 | Severe dispersed or multifocal abnormalities |
| Grade 1 | Chronic inflammatory infiltrate |
| 1.0 | No infiltration |
| 1.1 | Mild but unequivocal infiltrate |
| 1.2 | Moderate infiltrate |
| 1.3 | Pronounced infiltrate |
| Grade 2 | Neutrophils and eosinophils in lamina propria |
| 2A Eosinophils | |
| 2A.0 | No increase in number |
| 2A.1 | Mild but unequivocal increase |
| 2A.2 | Moderate increase |
| 2A.3 | Marked increase |
| 2B Neutrophils | |
| 2B.0 | No increase in number |
| 2B.1 | Mild but unequivocal increase |
| 2B.2 | Moderate increase |
| 2B.3 | Marked increase |
| Grade 3 | Neutrophils in epithelium |
| 3.0 | Absent |
| 3.1 | <5% of intestinal crypts involved |
| 3.2 | <50% of intestinal crypts involved |
| 3.3 | >50% of intestinal crypts involved |
| Grade 4 | Crypt destruction |
| 4.0 | Absent |
| 4.1 | Probable – local neutrophil increase in parts of the crypt |
| 4.2 | Probable – marked weakness |
| 4.3 | Unequivocal destruction of intestinal crypts |
| Grade 5 | Erosions or ulcerations |
| 5.0 | Absence of erosions, ulcerations, or granulation tissue |
| 5.1 | Healing epithelium + adjacent inflammation |
| 5.2 | Probable erosion – focally eroded |
| 5.3 | Unequivocal erosion |
| 5.4 | Ulceration or granulation tissue |
| R: Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut. 2000; 47:404-409. | |

Geboes Index has been validated and checked for reproducibility.⁵⁷ In Geboes study ninety-nine H&E preparations, which were endoscopically taken from areas of inflammatory changes, as well as unchanged sites, from patients with distal form of UC have been tested in two separate trials by three pathologists separately and without knowledge of the patient clinical state. Total agreement was confirmed in 64% of specimens with no changes in the endoscopic assessment and 66% of specimens with inflamed mucosa described in endoscopic study.

5.1.4.2. Riley Index.

Riley's Index also comprises of six parameters:

- acute phase infiltration of inflammatory cell (polymorphonuclear cells in the lamina propria),
- chronic infiltration of inflammatory cells (round cells in the lamina propria),
- crypt abscesses,
- decrease in mucus,
- integrity of the epithelial surface,
- crypt architectural changes (Table 27).

Each aspect is rated in a 4-point clinical scale (0-3), corresponding to: absence of changes, presence of mild, moderate and severe changes. The final score is the average of two independent estimates. Riley's Index was evaluated for the variability between observers in the original publication, as well as in a group of Australian patients and found to be highly reproducible.^{54,55} The differences between Geboes Index and Riley's Index is gradual evaluation and more accurate classification of crypt changes as well as surface epithelial damage in the Geboes Index.⁵⁶

| Table 27 |
|---|
| RILEY INDEX |
| Round cells in the lamina propria (0-3) |
| Cells characterized by nuclei of different shapes (polymorphonuclear cells) in the lamina propria (0-3) |
| Intestinal crypt abscesses (0-3) |
| Excessive loss of mucose (0-3) |
| Integrity/ stability of epithelial surface (0-3) |
| Architectural abnormalities of intestinal crypts (0-3) |
| 0 – changes absent, 1 – mild changes, 2 – moderate changes, 3 – severe changes. |
| R: Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? Gut. 1991; 32:174-178. |

5.2. INDICES USED IN CROHN'S DISEASE

5.2.1. CLASSIFICATION OF CD

5.2.1.1 Vienna and Montreal Classifications of CD with description of the disease onset, localization and behavior.

The issue of sub-classification of Crohn's disease into phenotypes has been revised in recent years. In 1991, in Rome, the International Working Group proposed a classification based on anatomical distribution of disease as well as the clinical behavior and interview, with the division into the dominant inflammatory component, fistulizing disease and stenotic disease. However, this classification was not appropriate in the clinical context. At the World Congress of Gastroenterology in Vienna in 1998, this classification was examined once again. Vienna Classification of Crohn's Disease was finally created, which included age at diagnosis (A), disease localization (L) and disease behavior (B) as the basic elements. In 2005, during the Congress in Montreal, the need to revise the Vienna Classification arose, its three basic elements were not changed, but were only modified (Table 28). With regard to the age of diagnosis, Montreal Classification allows to categorize the early onset of the disease as a separate subgroup (A1), regarding patients diagnosed before 16 years of age, while A2 and A3, respectively constitute a group in which the diagnosis was made during 17-40 years of age and above 40 years of age. Taking into consideration the location of the disease, extreme difficulty concerned inability of classification and coexistence of upper

| Table 28 | | | | |
|---|-----------|------------------------------------|-----------|---|
| VIENNA AND MONTREAL CLASSIFICATION FOR CROHN'S DISEASE | | | | |
| | | VIENNA | | MONTREAL |
| Age at the time of diagnosis | A1 | Below 40 years of age | A1 | Below 16 years of age |
| | A2 | Above 40 years of age | A2 | Between 17 and 40 years of age |
| | | | A3 | Above 40 years of age |
| Localization | L1 | Small intestine | L1 | Small intestine |
| | L2 | Colon | L2 | Colon |
| | L3 | Small intestine and colon | L3 | Small intestine and colon |
| | L4 | Upper part of the digestive tract | L4 | Isolated disease of the upper part of GI tract* |
| Behavior | B1 | Non stenotic, non penetrating type | B1 | Non stenotic, non penetrating type |
| | B2 | Stenotic type | B2 | Stenotic type |
| | B3 | Penetrating type | B3 | Penetrating type |
| | | | p | Modifier of perianal disease type† |
| *L4 is a modifier which can be added to L1-L3 if concomitant disease of the upper GI tract is present. | | | | |
| † "p" is added to B1-B3 when perianal type of disease is present. | | | | |
| R: Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006; 55:749-753. | | | | |

gastrointestinal disease concomitantly with the lower gastrointestinal tract disease in the Vienna Classification. Therefore, in Montreal Classification, the symptoms of upper gastrointestinal tract are considered separately as well as a localization that can coexist with another localization in the gastrointestinal tract. Montreal Classification has also established perianal type of Crohn's disease as a separate subclassification (p), which if present, may be added to the B1-B3 subclassifications. These modifications allowed for the creation of the Montreal Classification of Crohn's Disease.²⁵

5.2.2. CLINICAL ACTIVITY INDICES USED IN CD

5.2.2.1. Crohn's Disease Activity Index (CDAI).

Currently, the index most commonly used and widely accepted throughout the world in research trials as well as in clinical use, is an index used for clinical assessment of Crohn's disease - Crohn's Disease Activity Index or CDAI (Table 29).⁶⁰ CDAI is a recommended gold standard for the assessment of disease activity, by the European Medicines Agency (EMA) for the development of new medical products used in the treatment of Crohn's disease.⁶¹ Crohn's Disease Activity Index was created in 1976 by Best et al., and is the result of multivariate regression analysis of prospectively collected data from 112 patients during 187 visits. Physicians global rating concerning patient's well-being; "how the patient was doing" - "very well," "fair to good," "poor," "very poor" was correlated with 8 independent variables (selected from more than 18 possible prognostic variables). These variables are:

- number of liquid stools,
- abdominal pain severity,
- general well-being,
- the presence of extraintestinal complications,
- the need of anti-diarrheal drug use,
- The presence of abdominal mass/resistance,
- hematocrit value,
- patients body mass.

The calculation of CDAI is based on the 7-day diary. CDAI score falls between 0-600 points. CDAI \leq 150 points corresponds to remission, 150 to 220 points constitutes mild disease course, CDAI above 220 to \leq 450 points constitutes moderate disease course, and a score $>$ 450 points is a severe course of Crohn's disease.

In a later study, values of eight CDAI factors were re-calculated using data from 1058 patient visits.^{62,63} They proved to be similar to the original. New values and original values of the index have been calculated on the basis of the same data collected from patients during visits. These values highly correlated with each other, therefore suggestion was made to continue using the original version of the CDAI.

| Table 29 CROHN'S DISEASE ACTIVITY INDEX – CDAI | | | |
|---|--|---|--|
| Parameters scored | Description | Score | Multiplication factor |
| Number of loose stools | Sum from 7 days | | x2 |
| Abdominal pain | Score from 7 days | 0 = absent 1 = mild 2 = moderate 3 = severe | x5 |
| General well-being | Score from 7 days | 0 = good 1 = slightly below normal 2 = lowered 3 = markedly lowered 4 = terrible | x7 |
| Extraintestinal complications (manifestations) | Number of mentioned complications (1 point for every complication) | Arthritis/joint pain Iritis/uviatis Erythema nodosum Pyoderma gangrenosum Aphthous ulcers of the mouth Fissure, fistula, perianal abscess Other kind of fistulas Fever >37,8°C | x20 |
| Use of antidiarrheal agents | Within the last 7 days | 0 = no 1 = yes | x30 |
| Abdominal resistance (mass) felt during physical exam | | 0 = not felt 2 = questionable 5 = unquestionable | x10 |
| Hematocrit | Proper – assessed hematocrit | Male: 47 – actual hematocrit Female: 42 – actual hematocrit | x6 |
| Body mass | Standard body mass / current body mass | [1 – (current body mass/standard body mass)] x 100 | x1 (0, if current body mass of patient > standard body mass) |

R: Best WR, Becketl JM, Singelton JW. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976; 70:439-444.

5.2.2.2. Harvey and Bradshaw Index.

The Harvey and Bradshaw Index, or also known as Simple Index is a simple version of Crohn's Disease Activity Index (CDAI). It was developed in 1980 (Table 30). Harvey and Bradshaw index is based on 5 out of the 8 variables included in the CDAI, the data is the data from the day before an appointment with the physician.⁶⁴ Index is independent (but complementary) to inflammatory activity laboratory criteria, such as: ESR, plasma viscosity,

or CRP. It does not require laboratory testing or writing down symptoms by the patient. The index consists of the following variables:

- patient’s general well-being,
- abdominal pain,
- the number of loose stools,
- inflammatory tumor in the abdominal examination,
- extraintestinal complications.

As you might expect, the Harvey and Bradshaw Index correlates perfectly with CDAI ($r=0.88$, $P < 0.01$), which was shown in the study by Gomes et al.⁶⁵

| Table 30 HARVEY AND BRADSHAW INDEX or “SIMPLE INDEX” | | |
|--|--|-----|
| Scored parameters | Score | Sum |
| General well-being | 0 = good 1 = slightly decreased 2 = decreased 3 = markedly decreased 4 = bad | |
| Abdominal pain | 0 = absent 1 = mild 2 = moderate 3 = severe | |
| Daily number of liquid stools | - | |
| Palpable abdominal mass | 0 = no 1 = questionable 2 = obvious 3 = obvious and painful upon pressure | |
| Extraintestinal complications | Arthritis/joint pain, iritis/uviatis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, aphthous ulcers of the mouth, fissure/fistula/perianal abscess | |
| R: Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn’s disease activity. Lancet. 1980; 1: 514. | | |

5.2.2.3. van Hees Index.

In 1995, van Hees et al. published reports based on data collected from 63 patients with Crohn's disease, during 85 clinical visits to the physician. From the collected patient data the authors created an index, which combines clinical and laboratory values. Based on 18 predictive variables, three doctors established an overall assessment of the severity of inflammatory activity in each of the examined patients, which was later named the van Hees Index (VHI, Table 31).⁶⁶ The index takes into consideration the following variables:

- the concentration of albumin in blood serum,
- erythrocyte sedimentation rate,

- BMI or as it is also known - Quetelet index,
- palpable mass (inflammatory tumor) in the abdomen,
- gender,
- body temperature,
- consistency of stool,
- bowel resection,
- extraintestinal symptoms.

The index poorly correlates with CDAI, probably because it consists of patients laboratory results (albumin concentration, erythrocyte sedimentation rate - ESR), that are not included in the CDAI.⁶⁶

| Table 31 van HEES INDEX (VHI) also known as DUTCH INDEX | | |
|--|---------------------|------------|
| Variable | Calculations | Sum |
| Albumin in blood serum (g/l) | ___ x -5.48 | _____ |
| ESR (mm/h) | ___ x 0.29 | _____ |
| Quetelet's Index (or body mass index - BMI) Weight / Height² = | ___ x -0.22 | _____ |
| Palpable mass (mass/inflammatory tumor) in the abdomen 1 = absent 2 = questionable 3 = <6cm 4 = 6 - 12cm 5 = >12cm | ___ x 7.83 | _____ |
| Gender 1 = male 2 = female | ___ x -12.3 | _____ |
| Temperature (°C) | ___ x 16.4 | _____ |
| Consistency of stool 1 = normal 2 = loose (soft) 3 = watery (liquid) | ___ x 8.46 | _____ |
| Intestinal resection (surgeries with partial intestinal resections) 1 = no 2 = yes | ___ x -9.17 | _____ |
| Extraintestinal symptoms 1 = no 2 = yes | ___ x 10.7 | _____ |
| | Total sum | _____ |
| | Deduct | -209 |
| | VHI | _____ |

R: Hees PA van, Elteren PH van, Lier HJ van, Tongeren JH van. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol. 1995; 20:27-32.

5.2.2.4. Oxford Index.

In 1987, the Study Group, which later formed an organization called IOIBD (International Organization for Inflammatory Bowel Disease), proposed a simplified index

assessing Crohn’s disease activity, named the Oxford Index (Table 32).⁶⁷ Index was developed as a reaction to the overall perceived complexity of the CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Oxford Index consists of 10 variables which have been recognized by the researchers as the most important:

- presence of pain,
- bowel movements - more than 6 stools / day or blood, mucus in the stool,
- perianal complications,
- fistulas,
- other complications,
- presence of mass / tumor
- wasting / emaciation,
- body temperature above 38 ° C,
- abdominal tenderness,
- hemoglobin below 10mg/100mg (the only laboratory variable).

For each of these variables the same weight and points have been assigned - 1 point for the presence of this variable in a patient, and 0 points for its absence. This index has therefore become very approachable because it checks the number of variables present during the patient's visit to the doctor. As demonstrated by the results of the report IOIBD group, with the use of this index large agreement (95%), between the observers occurred. Oxford Index has not been studied in terms of accuracy and reproducibility.

| Table 32 | |
|--|--------------------------------------|
| OXFORD INDEX or IOIBD – INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE | |
| 1 POINT FOR EVERY SYMPTOM (WHEN PRESENT) | |
| 1 | Presence of pain |
| 2 | Stools – 6+ / day or blood or mucose |
| 3 | Perianal complications |
| 4 | Fistulas |
| 5 | Other complications |
| 6 | Presence of mass / tumor |
| 7 | Waisting / emaciation |
| 8 | Temperature >38°C |
| 9 | Abdominal tenderness |
| 10 | Hemoglobin below 10mg / 100ml |

R: de Dombal FT, Softley A. IOIBD report no 1: Observer variation in calculating indices of severity and activity in Crohn's disease. International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 1987; 28:474-481.

5.2.2.5. Cape Town Index.

Several other clinical disease activity indices have been developed in the past, taking into consideration the Index of Organisation Mondiale de Gastroenterologie (OMGE)⁶⁸, the Cape Town Index (Table 33)⁶⁹, Bristol Score⁷⁰, and St. Mark's Index.⁷⁰ All of these validated indices correlate well with CDAI, because a large part of the assessment in these indices

| Table 33 CAPE TOWN INDEX | | | | |
|--|---------------|--------------------|--------------|----------------|
| VARIABLE | SCORE* | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Loose stool | - | ≤4 | 5 | ≥6 |
| Abdominal pain | - | Mild | Moderate | Severe |
| General well-being | - | Below normal | Not good | Terrible |
| Complications | | | | |
| Local | - | Skin tags | Abscess | Fistula |
| Systemic | - | Mouth inflammation | Joint pain | Arthritis |
| Temperature(°C) | ≤37,0 | ≤38,0 | ≤39,0 | >39,0 |
| Body mass as compared to last weight | - | - | <95% | <90% |
| Abdominal symptoms | | | | |
| mass/tumor | - | - | Questionable | Unquestionable |
| Sensitivity | - | Mild | Moderate | Severe |
| Hemoglobin (g/dl) | ≥12,0 | <12,0 | <11,0 | <10,0 |
| ESR (mm/h)† | ≤15 | >15 | >25 | >40 |
| * This variable is calculated by adding point scores from all the variables, acquiring in this way a sum from 0 to 30 points. | | | | |
| † This variable was added to try out the effect of a widely used inflammatory marker, but it is not part of the index. | | | | |
| R: Wright JP, Marks IN, Parfitt A. A simple clinical index of Crohn's disease activity - the Cape Town index. S Afr Med J. 1985; 68:502-503. | | | | |

constitute such symptoms as general well-being, daily number of loose stools, as well as abdominal pain, which are also included the CDAI. The relationship between these indices and endoscopic disease activity was not tested but we can expect a weak correlation, because variables in these indices, mostly overlap with the CDAI.⁶³

5.2.3. INDICES RELATED TO THE ASSESSMENT OF COMPLICATIONS IN CD.

In the fistulizing type of Crohn's disease the popular Crohn's Disease Activity Index is not an appropriate index for the assessment of activity and severity of inflammatory changes, because the presence or absence of fistulas is only one of many complications mentioned in this index. Therefore the need existed for the development of an index, in which the activity of this disease type could be assessed in a more precise way.

5.2.3.1. Irvine Score.

In 1995, Irvine with McMaster with the McMaster IBD Study Group proposed the Perianal Crohn's Disease Activity Index - PCDAI, (Table 34).⁷¹ This activity assessment system consists of five variables:

- presence of mucus,
- pain and restriction of activity,
- restriction of sexual activity,
- perianal disease type,
- degree of tissue hardening.

| ITEM | SCORE | |
|---|--------------|--|
| Mucus | 0 | Absence of mucus |
| | 1 | Trace amount of secreted mucus |
| | 2 | Moderate amount of mucus or puss exudate |
| | 3 | Abundant amount of mucus |
| | 4 | Generally fecal matter |
| Pain and restriction of activity | 0 | Without restriction of activity |
| | 1 | Mild symptoms without restriction of activity |
| | 2 | Moderate symptoms, with slightly restricted activity |
| | 3 | Pronounced symptoms of pain, clear activity restriction |
| | 4 | Severe pain, serious restriction of activity |
| Restriction of sexual activity | 0 | Without restriction of sexual activity |
| | 1 | Mild restriction of sexual activity |
| | 2 | Moderate restriction of sexual activity |
| | 3 | Clear restriction of sexual activity |
| | 4 | Sexual activity is not possible |
| Type of perianal disease | 0 | Perianal disease absent or no skin tags |
| | 1 | Anal fissure or damage to the mucosa |
| | 2 | <3 perianal fistulas |
| | 3 | >3 perianal fistulas |
| | 4 | Ulceration of the anal sphincter or fistula with large skin loss |
| Degree of tissue hardening | 0 | Absence of tissue hardening |
| | 1 | Minimal tissue hardening |
| | 2 | Moderate tissue hardening |
| | 3 | Substantial tissue hardening |
| | 4 | Evident infection or abscess |
| SUM | | |

R: Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol 1995; 20:27-32.

Each of the above mentioned parameters is appraised with a score from 0 to 4, and the maximum number of points in the PCDAI is 20, and this indicates a severe, active course of perianal Crohn's disease.

Unfortunately, a weakness of this index is the fact that not all fistulas occur in the perianal localization, the lack of consensus criteria for activity of fistulas, no specification of time of fistula inactivity, and the percentage number of fistulas, which should be inactive.

5.2.3.2. Fistula Drainage Assessment.

In 1999, the Present and colleagues described a much simpler and easily reproducible assessment of fistula activity called Fistula Drainage Assessment, (Table 35)⁷², based on the definition of fistula closure, improvement and remission in exacerbation of fistulizing type of Crohn's disease. Fistula closure was described as the absence of discharge of from the fistula despite gentle finger pressure in the fistula area by a physician. Improvement in the assessment of fistula activity was defined as a reduction, from the starting point, of the number of active fistulas by $\geq 50\%$ in at least two consecutive visits to the doctor (ie. at least four weeks). While remission the authors have described as the closure of all fistulas that were active at the starting point, for at least two consecutive visits to the doctor (ie. at least four weeks). This index should be validated in further prospective studies.

| Table 35 |
|---|
| FISTULA DRAINAGE ASSESSMENT |
| IMPROVEMENT |
| Closure of particular fistulas determined by the absence of discharge from the fistula despite delicate pressure of the area with fingers. Improvement was defined as decrease from the baseline of the number of active fistulas by $\geq 50\%$ during at least two subsequent visits to the physician (that is at least 4 weeks). |
| REMISSION |
| Closure of particular fistulas determined by the absence of discharge from the fistula despite delicate pressure of the area with fingers. Remission was defined as closure of all the fistulas which were active at baseline, during at least two subsequent visits to the physician (that is at least 4 weeks). |
| R: Present DH, Rutgeerts P, Targan S. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Corhn's disease. N Engl J Med 1999; 340:1398-1405. |

In the above-mentioned PCDAI, perianal disease form constitutes 20% of the total index score, therefore Irvin score, although useful in the evaluation of patient satisfaction after a conservative medical treatment, it is not a prognostic tool, taking into account the need for surgical intervention.

5.2.3.3. Perianal Crohn's Disease Activity Index (PCDAI).

In 2002, a new evaluation system surfaced, whose task is to estimate and predict surgical intervention. It was developed and published by Pikarsky et al. The Standardized assessment system called Perianal Crohn's Disease Activity Index - PCDAI, (Table 36)⁷³ was created in order to draw attention to the six easily distinguishable and frequently occurring

features of perianal Crohn's disease, which can easily be acquired during physical examination and while taking patient history. These features are:

- abscesses,

| Table 36 | |
|---|--------------|
| PERIANAL CROHN'S DISEASE ACTIVITY INDEX (PCDAI) | |
| <u>CHARACTERISTIC</u> | <u>SCORE</u> |
| ABSCESS | |
| Absent or | 0 |
| First occurrence, single abscess or | 1 |
| First occurrence, multiple abscesses or | 3 |
| First recurrence, single abscess or multiple abscesses or | 4 |
| Numerous recurrences, single abscess or multiple abscesses | 5 |
| Maximal abscess points | 8 |
| FISTULA | |
| Absent | 0 |
| Short period (<30 days) fistula or | 1 |
| Long period (>30 days) fistula or | 2 |
| Persistent post-surgical fistula or | 3 |
| Recurrent fistula | 3 |
| Numerous fistulas | 3 |
| Recto-vaginal fistula / recto-ureteric fistula or | 4 |
| Recurrent recto-vaginal fistula / recto-ureteric fistula | 6 |
| Maximal fistula points | 14 |
| FISSURE AND/OR ULCERATION | |
| Absent | 0 |
| Short period (<30 days) fissure / ulceration or | 1 |
| Long period (>30 days) fissure / ulceration or | 2 |
| Single fissure / ulceration or | 1 |
| Numerous fissures / ulcerations | 2 |
| Maximal fissure / ulceration points | 4 |
| STRICTURE | |
| Absent | 0 |
| Short period (<30 days) stricture or | 1 |
| Long period (>30 days) stricture or | 2 |
| Recurrent stricture | 4 |
| Maximal stricture points | 6 |
| STOOL INCONTINENCE SCORE | |
| No fecal incontinence or | 0 |
| Fecal incontinence – rating 1-6 or | 1 |
| Fecal incontinence – rating 7-14 or | 3 |
| Fecal incontinence – rating >14 | 5 |
| Maximal fecal incontinence points | 5 |
| CONCOMITANT DISEASE* | |
| Absent or | 0, 0, 0 |
| Moderate or | 3, 2, 1 |
| Severe | 4, 3, 2 |
| Active fistula | 4, 3, 2 |
| Maximal concomitant disease points | 18 |
| SUM | |
| *Score for the rectal disease, disease of the colon, and small intestinal disease, respectively. | |
| R: Pikarsky AJ, Gervaz P, Wexner SD. Perianal Crohn's Disease: A New Scoring System to Evaluate and Predict Outcome of Surgical Intervention. Arch Surg. 2002; 137:774-777. | |

- fistulas,
- fissures and/or ulcerations,
- strictures,
- fecal incontinence,
- concomitant forms of disease (rectal, colonic and small bowel disease).

Each feature was rated on a point scale, taking into account its intensity and complexity. Rating equal to zero indicates the absence of this feature. Accordingly, the value of a single point represent the newly formed lesions, 2 - a chronic disease, and 3 - recurrent lesions.

Incontinence score from 1 to 6 was assessed as one point, from 7 to 14 as 3 points, and above 14 as 5 points. Concomitant disease: rectal, colonic form, as well as, small bowel disease were assessed as absent, moderate or severe. Due to the effect of the rectal disease on the perianal disease lesions, rectal disease received a higher score from the colonic disease and small intestinal disease. Patients without perianal form of Crohn's disease would receive zero points in PCDAI, while patients with the most advanced perianal disease would receive maximal amount, so the sum of 55 points.

This proposed index of clinical form of the perianal Crohn's disease has been tested and is able to assess and predict the results of surgical intervention. If the score is 20 or more, we can expect the next relapse or persistence of symptoms after the surgical procedure. Therefore, in these patients, prevention of perianal infection is preferred rather than more aggressive methods of treatment. The failure of the more advanced procedures can lead to infections, strictures or fecal incontinence, as well as to the recurrence of the disease. In turn, these adverse effects might necessitate creation of the stomy with or without the resection of the rectum. The possibility of preoperative identification of a patient, which could potentially be prevented from a surgical operation failure, in perianal form of Crohn's disease, is tempting.

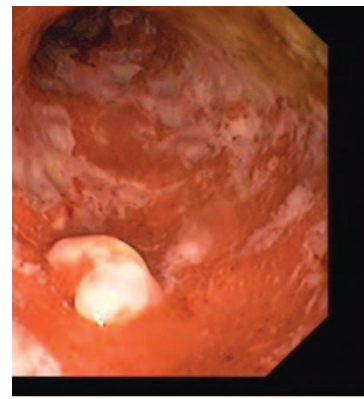
5.2.4. ENDOSCOPIC INDICES USED IN CD

5.2.4.1. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS).

Index in which the data obtained in an endoscopic examination was used for the first time is Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity - CDEIS, (Table 37 and Figure 18). This index was developed in 1989 by a French Groupe d'Etudes des Affections Inflammatoires Therapeutique du Tube Digestif (GETAID). After assessing the value of this index in a large



Deep ulcerations

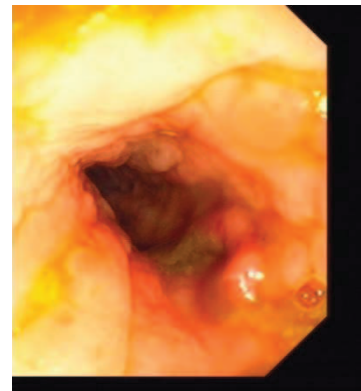


Superficial ulcerations

| Score | Rectum | Sigmoid colon and descending colon | Transverse colon | Cecum and ascending colon | Terminal ileum | Sum | |
|--|--------|------------------------------------|------------------|---------------------------|----------------|-------|-------|
| Deep ulcerations (12 if present, 0 if absent in the segment) | + | + | + | + | = | Sum 1 | |
| Superficial ulcerations (6 if present, 0 if absent in the segment) | + | + | + | + | = | Sum 2 | |
| Area taken up by the disease process (cm) | + | + | + | + | = | Sum 3 | |
| Area taken up by ulcerations (cm) | + | + | + | + | = | Sum 4 | |
| Sum 1 + Sum 2 + Sum 3 + Sum 4 = | | | | | | = | Sum A |
| Number of segments fully or partially visualized (1-5) | | | | | | = | n |
| Partial Sum A/n = | | | | | | = | Sum B |
| If stenosis with ulceration is present anywhere add 3 = | | | | | | = | C |
| If stenosis without ulceration is present anywhere add 3 = | | | | | | = | D |
| Total Sum B + C + D = | | | | | | = | CDEIS |



Stenosis with ulceration



Stenosis without ulceration

Figure 18. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity - CDEIS (Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut 30:983-989,1989).

multicenter trial, it has become the gold standard for endoscopic assessment of disease activity in Crohn's disease.⁷⁴ In the CDEIS intestine was divided into five segments: rectum, descending colon, transverse colon, ascending colon, and terminal ileum. The number of points awarded to each segment depends on the presence of deep and superficial ulcerations as well as on the surface area covered by the disease process, and the area occupied by ulcerations (both of these parameters are determined in centimeters). Furthermore, to the total sum, 3 points are added if stenosis with ulceration was observed in any of the investigated segment, as well as subsequent 3 points if stenosis without ulceration was observed. Scores range from 0 to 44 points, a higher score marks more severe disease course. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity is reproducible, validated, quantitative measure of endoscopic severity of the disease, which primarily has been used in clinical trials. Used frequently in research CDEIS is not very useful in clinical work, because calculation of the result requires a lot of time. So far, no correlation was shown between the CDEIS and clinical severity as well as symptoms reported by the patients.

| Score | Rectum | Sigmoid colon and descending colon | Transverse colon | Cecum and ascending colon | Terminal ileum | Sum |
|--|--------|------------------------------------|------------------|---------------------------|----------------|--------------|
| Deep ulcerations (12 if present, 0 if absent in the segment) | | + | + | + | + | = Sum 1 |
| Superficial ulcerations (6 if present, 0 if absent in the segment) | | + | + | + | + | = Sum 2 |
| Area taken up by the disease process (cm) | | + | + | + | + | = Sum 3 |
| Area taken up by ulcerations (cm) | | + | + | + | + | = Sum 4 |
| Sum 1 + Sum 2 + Sum 3 + Sum 4 = | | | | | | = Sum A |
| Number of segments fully or partially visualized (1-5) | | | | | | = n |
| Partial Sum A/n = | | | | | | = Sum B |
| If stenosis with ulceration is present anywhere add 3 = | | | | | | = C |
| If stenosis without ulceration is present anywhere add 3 = | | | | | | = D |
| Total Sum B + C + D = | | | | | | CDEIS |
| Score span from 0-44 (higher score = higher disease activity) | | | | | | |
| R: Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut. 1989; 30:983-989. | | | | | | |

Due to the fact that new research points to longer periods of clinical remission and fewer exacerbations in patients with endoscopic state of remission, the view of the role of endoscopic examinations in assessment of the course of Crohn's disease is also changing.

5.2.4.2. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD).

In connection with recognition of endoscopic remission as one of the criteria for monitoring the effectiveness of treatment, the development of a simpler method than CDEIS became necessary. In 2002 Daperno et al. have developed and published the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease - SES-CD, (Table 38 - SES-CD Score, and Table 39 - way of calculation of SES-CD).^{75,88}

| Table 38 SIMPLE ENDOSCOPIC SCORE FOR CROHN'S DISEASE – SES-CD | | | | |
|--|--------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Presence and size of ulcerations | Absent | Aphthous ulcerations, <0,5 cm | Large ulcerations, 0,5 – 2,0 cm | Very large ulcerations, >2,0 cm |
| Are covered with ulcerations | 0% | <10% | 10-30% | >30% |
| Area covered with inflammatory changes | 0% | <50% | 50-75% | >75% |
| Presence and type of stricture | Absent | Singular, able to pass | Numerous, able to pass | Unable to pass |

R: Daperno M, van Assche G, Bulois P i wsp. Development of Crohn's disease endoscopic score (CDES): A simple index to assess endoscopic severity of Crohn's disease [abstract]. *Gastroenterology*. 2002; 122:A216.

In SES-CD score the intestine was also divided into 5 segments, point score from 0 to 3 is granted depending on the presence and size of the ulcers, area covered by ulcers, span of the area with inflammatory changes, presence of stenosis, as well as the number of affected segments. The calculations are easier and faster than CDEIS, whereas reproducibility of results of SES-CD is as good as CDEIS. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease is also characterized by a strong correlation with the CDEIS score, as previously mentioned, currently recognized as the gold standard. The SES-CD score however, poorly correlates with clinical severity of Crohn's disease.

| | Rectum | Sigmoid and descending colon | Transverse colon | Ascending colon | Terminal ileum | Sum |
|---|--------|------------------------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Presence and size of ulcers (0-3) | + | + | + | + | + | = + |
| Surface area with ulcers (0-3) | + | + | + | + | + | = + |
| Surface area with inflammatory changes (0-3) | + | + | + | + | + | = + |
| Presence and type of stenosis (0-3) | + | + | + | + | + | = + |
| SUM OF VARIABLES | | | | | | = Sum |
| Number of affected segments | | | | | | = n |
| Sum – 1.4 x n = | | | | | | = SES-CD |
| R: Daperno M, van Assche G, Bulois P i wsp. Development of Crohn's disease endoscopic score (CDES): A simple index to assess endoscopic severity of Crohn's disease [abstract]. Gastroenterology. 2002; 122:A216. | | | | | | |

5.2.4.3. Rutgeerts' Score - Endoscopic recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum.

Rutgeerts Score was developed in 1990 by Rutgeerts et al., with the use of the results collected from 89 patients with Crohn's disease after terminal ileum resections during the years 1979 to 1984. These patients had undergone endoscopic examinations to evaluate and document the natural history of early postoperative changes (Table 40).⁷⁶ Rutgeerts Score for endoscopic recurrence of Crohn's disease consists of 5 steps:

- i0 - no changes in new-terminal part of the small intestine,
- i1 - ≤5 aphthous changes,
- i2 - >5 aphthous changes, with normal mucosa between changes, or larger changes limited to the post-operative anastomosis,
- i3 - extensive aphthous ileitis with extensive inflammatory changes of the mucosa,
- i4 - extensive inflammatory changes, large ulcers, nodules, and/or stenosis.

Rutgeerts Score additionally allows for the assessment of recurrence in real-time, provides predictive ability: 80-85% of patients with a score of i0 and i1 will remain asymptomatic for 3 years after surgery, comparing to the number of less than 10% of those with a score of i3 or i4.^{76,77,78} Among those patients with a score of i0 or i1, the chance of clinical relapse of the disease after 3 years is less than 5%, while the endoscopic score being i2, i3, and i4,

correlates with a three-year relapse rate corresponding to respectively 15, 40 and 90%.⁷³ Endoscopic relapse of the disease predicts clinical relapse, therefore many clinical trials consider relapse as a score of i2 or higher.^{79,80,81}

| Table 40 RUTGEERTS' SCORE-ENDOSCOPIC RECURRENCE OF CROHN'S DISEASE IN THE NEOTERMINAL ILEUM ('i'=ileal') | |
|---|--|
| Grade | Endoscopic changes |
| i0 | No changes in new-terminal part of the small intestine |
| i1 | ≤5 aphthous changes |
| i2 | >5 aphthous changes, with normal mucosa between changes, or excluded areas or larger changes limited to the post-operative anastomosis |
| i3 | Extensive aphthous ileitis with extensive inflammatory changes of the mucosa |
| i4 | Extensive inflammatory changes, large ulcers, nodules, and/or stenosis |

R: Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et. al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990; 99:956-963.

5.2.4.4. Capsule Endoscopy Scoring Index.

Capsule endoscopy has proven to be a method that better than any other imaging method is able to detect inflammatory changes of the small intestine. Selection criteria must of course be implemented to increase the benefits of capsule endoscopy in patients with the suspicion of Crohn's disease. Capsule endoscopy allows early detection and allows alike for earlier diagnosis of Crohn's disease of the small intestine, as well as improvement in the diagnosis of colitis in patients who do not have a clearly stated diagnosis whether they suffer from Crohn's disease or ulcerative colitis. The way Crohn's disease is treated is changing and will be based on early diagnosis and treatment rather targeted for mucosal healing, than the improvement of clinical symptoms. Capsule endoscopy can be essential in this new approach.

In 2008, Gralnek developed a point score for the assessment of mucosal inflammatory changes in the small intestine, detected by capsule endoscopy. This Capsule Endoscopy Scoring Index, (Table 41)⁸² is based on three variables:

- appearance of the villi,
- ulcerations,
- stenosis.

In addition, each of the variables is estimated by other parameters taking into consideration the size and scope of the change. Changes in the appearance of the villi and ulcerations are evaluated in thirds, dividing capsule's transit time through the small intestine into three

equal time intervals. Assessment of stenosis takes into consideration changes visualized during the whole study. Endoscopic variables are clearly defined – appearance of the villi is defined as edema, and villi width is equal or greater than their height. Assessment of villous appearance is based on the sites with clearly separated and interrupted continuity of the mucosa from the ulcers. Ulcers were defined as interrupted continuity of the mucosa with white or yellow base surrounded by a red or pink "collar". Ulcer size is based on an assessment of the whole change along with the surrounding collar and is measured by the assessed percentage of image part occupied by the ulcer. Ulcer size in Capsule Endoscopy Scoring Index is the assessment of largest ulcer visualized in each of the thirds. The number of changes was defined as a singular, a few (2-7 changes), or multiple (8 or more changes). If the capsule did not reach the colon, the transit time through the small intestine was calculated to last image obtained. The length of affected segment of the small intestine was defined by the percentage of a particular third affected by the mucosal changes. A short segment was defined as $\leq 10\%$ of the third, long segment as 11-50%, and the entire segment as $>50\%$ of the third. Stricture assessment was based on whether the inflammatory changes had ulcers and whether the endoscopic capsule was able to go through the stricture. Stricture score was estimated, based on the entire study, regardless of the individual thirds, due to the possibility of capsule entrapment, which could have an impact on the assessment of each period (third). In the Capsule Endoscopy Scoring Index <135 points is defined as the normal state or as clinically unchanged mucosa, scoring between 135 and 370 constitutes mild intensity, and assessment of ≥ 790 constitutes moderate to severe intensity of changes. Scores in the Capsule Endoscopy Scoring Index allows for the use of a common denominator to specify inflammatory changes in the small intestine. The index can be used in many situations, including differentiation of normal healthy lining of the small intestine from that changed by the disease. Scoring index can help establish the diagnosis of Crohn's disease of the small intestine, if it is associated with other clinical symptoms such as patient history, physical examination or laboratory tests. This index can also potentially be used as a measuring and documentation tool of mucosal healing in response to the implemented treatment. The index may be a standard method of communication for the treating physician, as well as for the research purposes.⁸²

| Table 41 | | | | |
|---|------------------|--|--|---|
| CAPSULE ENDOSCOPY SCORING INDEX – (Parameters and weightings for capsule endoscopy scoring system) | | | | |
| PARAMETERS | | QUANTITY | LONGITUDINAL RANGE | DESCRIPTION |
| First third | Villi appearance | Normal – 0 Edematous – 1 | Short segment – 8 Long segment – 12 Whole 1/3 – 20 | Single – 1 Islet type – 14 Extensive – 17 |
| | Ulceration | Absent – 0 Single – 3 Several – 5 Multiple – 10 | Short segment – 5 Long segment – 10 Whole 1/3 – 15 | <1/4 – 9 1/4-1/2 – 12 >1/2 – 18 |
| Second third | Villi appearance | Normal – 0 Edematous – 1 | Short segment – 8 Long segment – 12 Whole 1/3 – 20 | Single – 1 Islet type – 14 Extensive – 17 |
| | Ulceration | Absent – 0 Single – 3 Several – 5 Multiple – 10 | Short segment – 5 Long segment – 10 Whole 1/3 – 15 | <1/4 – 9 1/4-1/2 – 12 >1/2 – 18 |
| Third third | Villi appearance | Normal – 0 Edematous – 1 | Short segment – 8 Long segment – 12 Whole 1/3 – 20 | Single – 1 Islet type – 14 Extensive – 17 |
| | Ulceration | Absent – 0 Single – 3 Several – 5 Multiple – 10 | Short segment – 5 Long segment – 10 Whole 1/3 – 15 | <1/4 – 9 1/4-1/2 – 12 >1/2 – 18 |
| Stenosis assessed for the whole study | Stenosis | Absent – 0 Single – 14 Multiple – 20 | With ulceration – 24 Without ulceration – 2 | Able to pass – 7 Unable to pass – 10 |

R: Gralinek M, Defranchis R, Seidman E, Leighton JA, Legnani P, Lewis BS. Development of capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27:146-154.

5.2.5. HISTOLOGICAL INDICES USED IN CD

In Crohn's disease the use of histological indices is much more difficult than in ulcerative colitis due to the fragmentary nature of this disease and particular predilection for terminal ileum localization. Some histological indices used in Crohn's disease were originally designed for the assessment of UC, others have been developed specifically for use in Crohn's disease. Currently, there are many histological indices, but they lack uniformity. Histological evaluation of disease activity is usually performed by a single pathologist, who should be unaware of the clinical and endoscopic data. Single biopsy specimen may be subjected to an assessment, usually derived from a rectal biopsy, more biopsies from one intestinal segment or biopsy specimens taken from number of intestinal segments. In Crohn's disease, it is prefer to take many biopsies for histological evaluation. Assessment in a histological index may be based on the average assessment of changes or the most severe change in the specimen. This last method is decisively preferred.

5.2.5.1. Scoring System for Crohn's Disease.

The most accurate index used to evaluate the histological in Crohn's disease is Scoring System for Crohn's Disease (Table 42).⁸³ This index was developed by D'Haens et al. and was published in 1998. Scoring System for Crohn's Disease consists of 8 histological parameters (variables) assessed individually. The index takes into account the criteria listed below:

- epithelial damage (0-2),
- architectural changes (0-2),
- the presence of mononuclear cells in the lamina propria (0-2),
- the presence of polymorphonuclear cells in the lamina propria (0-2),
- the presence of neutrophils in the epithelium (1-3),
- the presence of erosions or ulcerations (yes or no),
- visible granulomas (yes or no),
- number of biopsies affected by disease (0 - no, 1 - <33%, 2 - 33-66%, 3 - >66%).

| Histological Variable | Classification |
|--|--|
| 1: Epithelial damage | 0 = normal 1 = focal 2 = diffuse |
| 2: Architectural changes | 0 = normal 1 = (<50%) 2 = (>50%) |
| 3: Mononuclear cells in lamina propria | 0 = normal 1 = moderate increase 2 = severe increase |
| 4: Polymorphonuclear cells in the lamina propria | 0 = normal 1 = moderate increase 2 = severe increase |
| 5: Nutrophils in the epithelium | 1 = epithelial surface 2 = cryptitis 3 = crypt abscess |
| 6: Erosion or ulceration | 0 = no 1 = yes |
| 7: Granuloma | 0 = no 1 = yes |
| 8: Number of biopsies affected by disease (sum: n=6 or more) | 0 = none 1 = <33% 2 = 33-66% 3 = >66% |
| Each variable is individually scored. Total score is a sum off all individual scores (maximally = 16 points). | |
| R: D'Haens G, Geboes K, Peeters M, i wsp. Early lesions caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum in Crohn's disease. Gastroenterology. 1998; 114:262-267. | |

Final total score in this index is the sum of individual scores, and 16 points is the maximum number of points the histological material taken from the patient can receive.

5.3. PATIENT GROUPS AND CONTROL GROUP

Material for histological examination consists of the biopsies collected during the colonoscopic examination from different parts of the colon and small intestine. The research included patients with histologically, radiologically or surgically earlier confirmed diagnosis of Crohn's disease as well as ulcerative colitis. These two groups of patients with the above mentioned diagnoses were the main subject of research. The patients were under the care of Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases as well as under the care Gastroenterology Clinic of the Heliodor Swiecicki Clinical Hospital, of Poznan University of Medical Sciences, in the years from 2009 to 2012. Comparison group consisted of individuals who had a colonoscopic examination and agreed to biopsy taking for histological examination, but were not diagnosed with IBD or any other diseases of the gastrointestinal tract.

All patients were evaluated on the basis of a subjective and objective assessment, as well as additional test which highlighted the essential elements in patients with CD and UC patients, such as: time of diagnosis and the bases of diagnosis of the disease, sections of the gastrointestinal tract affected, occurrence of the extraintestinal symptoms, the frequency of exacerbations, a history of substance abuse, family history (especially for the occurrence in close relatives of IBD), data on the number of bowel movements during the day and in the night time, stool consistency, symptoms of abdominal pain, assessment of general well-being, weight loss, height of the patient. Detailed interview also included information about patients prior surgeries and their extent (appendectomy, resections due to stenosis of the intestine, segmental resections of the small intestine or colon, operations of external as well as internal fistulas, operations due to an abscess or the presence of an anal fissure, Table 43). Patients were also asked about all prior methods of pharmacotherapy they were subjected to, and their effect. This included the standard treatment options as well as biological therapy (Infliximab, Adalimumab) in patients with Crohn's disease.

In the physical examination, in addition to the standard examination other aspects were noted such as: body mass index (BMI), the presence and quality of peristalsis, the presence of palpable mass or resistance within the abdominal cavity, characteristics of

Table 43. Characteristics of studied patient groups and control group, for which assessments were performed in clinical, endoscopic and histological indexes.

| Variable | CD patients | UC patients | Control group |
|---|----------------|----------------|----------------|
| Number of people evaluated | 71 | 49 | 52 |
| Age range | 18-70 | 18-75 | 23-82 |
| Average age | 34,5 ± 13 | 40,4 ± 15,4 | 49,3 ± 17,9 |
| Gender F/M (%) | 37/34 (52/48%) | 17/32 (35/65%) | 29/23 (56/44%) |
| BMI | 21,6 ± 3,5 | 24,8 ± 5,4 | 25,0 ± 5,3 |
| CDAI | 25-488 ± 108,6 | - | - |
| Remission: CDAI <150 | 30 (42%) | - | - |
| Mild: CDAI 150 – 219 | 21 (30%) | - | - |
| Moderate: CDAI 220 – 400 | 16 (22%) | - | - |
| Severe: CDAI >400 | 4 (6%) | - | - |
| Montreal Classification of CD | | | |
| <u>Age at diagnosis</u> | | | |
| A ₁ : <17 yo | 8 | - | - |
| A ₂ : between 18-40 yo | 50 | - | - |
| A ₃ : above 40 yo | 13 | - | - |
| <u>Location</u> | | | |
| L ₁ : ileal | 8 | - | - |
| L ₂ : colonic | 19 | - | - |
| L ₃ : ileocolonic | 44 | - | - |
| L ₄ : isolated upper GI disease | 1 | - | - |
| <u>Behavior</u> | | | |
| B ₁ : non-stricturing, non-penetrating | 13 | - | - |
| B ₂ : stricturing | 25 | - | - |
| B ₃ : penetrating | 33 | - | - |
| p: perianal disease modifier | 10 | - | - |
| Montreal Classification of severity of UC | | | |
| Clinical remission (S0) | - | 6 | - |
| Mild (S1) | - | 9 | - |
| Moderate (S2) | - | 25 | - |
| Severe (S3) | - | 9 | - |
| Montreal Classification of extent of UC | | | |
| Ulcerative proctitis (E1) | - | 6 | - |
| Left sided UC (distal UC) (E2) | - | 26 | - |
| Extensive colitis (pancolitis) (E3) | - | 17 | - |
| Past surgeries | | | |
| Appendectomy | 7 | 2 | - |
| Partial resection of small intestine | 14 | - | - |
| Partial resection of the colon | 12 | - | - |
| Fistula operations | 12 | - | - |
| Presence of abscess | 5 | - | - |
| Presence of anal fissure | 3 | - | - |

anemia, the presence and location of the fistulas, and attention was focused on all the extraintestinal symptoms which could be present in patients with IBD.

For each patient, as well as people in the control group, clinical disease activity was calculated according to different disease activity indices available for ulcerative colitis and Crohn's disease.

In patients with the diagnosis of ulcerative colitis, activity of the disease was calculated in the following clinical activity indices: Truelove and Witts Severity Index (Table 2), Powell-Tuck Index or St. Mark's Index (Table 3), Schroeder Score, Mayo Score or Disease Activity Index - DAI (Table 4), Sutherland Index or Ulcerative Colitis Disease Activity Index - UCDAI (Table 5), Rachmilewitz Index or Clinical Activity Index - CAI (Table 6), Lichtiger Index or Modified Truelove and Witts Severity Index - MTWSI (Table 7), Seo Score or Activity Index - AI (Table 8), Walmsley Index or Simple Clinical Colitis Activity Index - SCCAI (Table 11), Improvement Based on Individual Symptom Scores (Table 12), Feagan Index or Ulcerative Colitis Clinical Score - UCCS (Table 13), and MCSUC (Table 15).

In a patient group with the diagnosis of ulcerative colitis most of the patients (25) had moderate severity of the disease (S2), as classified by the Montreal Classification of Severity of UC. Six patients were in clinical remission (S0), 9 patients had mild disease (S1) and severe disease (S3) was observed in 9 patients. As to the extent of the disease in the UC patient group: ulcerative proctitis (E1) was diagnosed in 6 patients, 17 patients had extensive disease or pancolitis (E3), the rest of the group of patients had left-sided colitis (distal colitis, E2).

In patients with the diagnosis of Crohn's disease, activity of the disease was calculated in the following clinical activity indices: Crohn's Disease Activity index - CDAI (Table 29), Harvey and Bradshaw Index or Simple Index (Table 30), van Hees Index - VHI or Dutch Index (Table 31), Oxford Index or IOIBD – International Organization for Inflammatory Bowel Disease (Table 32) and Cape Town Index (Table 33).

In the CD patient group 8 patients had the disease diagnosed at an age <17 years old (A1 - in Montreal Classification). Earlier diagnosis is usually linked with worse prognosis. In 50 patients the disease was diagnosed between the age of 18 and 40 years old (A2) and 13 patients had their diagnosis made at an age above 40 years old (A3). Concerning the localization of the disease in the studied CD patient group: 8 patients had ileal disease only (L1), 19 patients had only colonic disease (L2), 44 patients had combination of both the

terminal part of the ileum involved as well as the colon (ileocolonic disease – L3) and only in 1 patient an isolated upper GI disease was present (L4). The inflammation in the ileo-cecal junction predominated in this group of CD patients. The behavior of the disease was pretty evenly distributed although penetrating disease predominated (B3, 33 patients). Thirteen patients had a course of the disease without strictures or penetration (B1), 25 patients had structuring disease (B2) and 10 patients had concomitant perianal disease (p). During the course of the research clinical activity of CD patients was calculated in five different clinical indices. In the most widely used Crohn's Disease Activity Index, 30 patients (42%) had remission of the disease, 21 (30%) patients had mild disease, 16 patients (22%) experienced moderate disease activity and 4 patients (6%) presented severe disease (CDAI score of >400, Table 43). Averages as well as minimal and maximal values and standard deviations (SD) for the other clinical activity indices are shown in Table 46.

For the purpose of comparison and index correlation each clinical, endoscopic and histological index was divided into four categories of disease severity: remission, mild course of the disease, moderate and severe. Table 44 shows how indices used in ulcerative colitis were divided and Table 45 contains the division of indices used in Crohn's disease.

After signing the consent form for endoscopy with biopsy acquisition for histological examination, from each of the patients a blood samples were taken in order to perform the basic biochemistry workup needed to determine the severity of the disease and essential for calculation of the indices. All patients had the following biochemical parameters evaluated: WBC, RBC, HGB, HCT, ESR, CRP, total protein level , iron, TIBC, Na, K, albumin, urea and creatinine.

The starting point material for research were in all cases biopsies from the colon and small intestine which were taken during endoscopic examinations (colonoscopies), as well as peripheral blood. All patients were treated at the Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases of Poznan University of Medical Sciences and the Departmental Outpatient Clinic (Head of the Department: Prof. Krzysztof Linke M.D., PhD).

Table 44. Division of clinical, endoscopic and histological indices into four UC disease activity categories for comparison purposes.

| ULCERATIVE COLITIS | | | | |
|---|-----------|--------------|------------------|----------------|
| Clinical Indices | | | | |
| Clinical Index (range) | Remission | Mild disease | Moderate disease | Severe disease |
| UCDAI (Sutherland Index) (0-12) | ≤2 | 3-6 | 7-10 | >10 |
| Truelove and Witts Index | | MILD | MODERATE | SEVERE |
| Powell-Tuck Index (0-22) | ≤3 | 4-10 | 11-14 | >14 |
| Schroeder (Mayo Score) (0-12) | <3 | 3-5 | 6-9 | >9 |
| Rachmilewitz Index (CAI) (0-25) | ≤3 | 4-10 | 11-14 | >14 |
| Lichtiger Index (0-21) | ≤3 | 4-10 | 11-14 | >14 |
| Seo Scale (70-300) | <120 | 120-150 | 151-220 | >220 |
| Walmsley Index (0-20) | ≤3 | 4-10 | 11-14 | >14 |
| IBOISS Score (0-15) | <3 | 3-6 | 7-10 | >10 |
| Feagan Index (0-12) | <3 | 3-5 | 6-9 | >9 |
| MCOSUC (Montreal Classification) (S0-S3) | S0 | S1 | S2 | S3 |
| Endoscopic Indices | | | | |
| Endoscopic Index (range) | Remission | Mild disease | Moderate disease | Severe disease |
| UCEIS (0-11) | ≤3 | 4-6 | 7-9 | >9 |
| Baron Index (0-3) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Schroeder Index (0-3) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Feagan (0-4) | 0 | 1 | 2 | 3-4 |
| Powell-Tuck (0-2) | | 0 | 1 | 2 |
| Rachmilewitz (0-3) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Sutherland (0-3) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Lofberg (1-3) | | 1 | 2 | 3 |
| Lemman (0-3) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Histological Indices | | | | |
| Histological Index (range) | Remission | Mild disease | Moderate disease | Severe disease |
| Geboes Index (Grade 0-5) | G0 | G1-G2A3 | G2B0-G3 | G4-G5 |

Table 45. Division of clinical, endoscopic and histological indices into four CD disease activity categories for comparison purposes.

| CROHN'S DISEASE | | | | |
|----------------------------|-----------|--------------|------------------|----------------|
| Clinical Indices | | | | |
| Clinical Index (range) | Remission | Mild disease | Moderate disease | Severe disease |
| CDAI (0 - >400) | <150 | 150-219 | 220-400 | >400 |
| van Hees Index | <100 | 100-150 | 151-210 | >210 |
| Harvey and Bradshaw | <5 | 5-7 | 8-16 | >16 |
| Oxford Index | <2 | 2-4 | 5-7 | 8-10 |
| Cape Town Index | 1-3 | 4-10 | 11-20 | 21-30 |
| Endoscopic Indices | | | | |
| Endoscopic Index (range) | Remission | Mild disease | Moderate disease | Severe disease |
| CDEIS (0-44) | <3 | 3-9 | 10-12 | >12 |
| SES-CD (0-60) | 0-2 | 3-6 | 7-15 | >15 |
| Histological Indices | | | | |
| Histological Index (range) | Remission | Mild disease | Moderate disease | Severe disease |
| SSFHDAICD (0-16) | 0-4 | 5-7 | 8-10 | 11-16 |

5.4. MATERIALS AND METHODS USED IN ENDOSCOPIC EVALUATION

Material in ulcerative colitis patients was taken from the right side of the colon (cecum or ascending colon), transverse colon, left side of the colon (descending or sigmoid colon) as well as the rectum. Material in Crohn's disease patients was taken from terminal ileum, the right side of the colon (cecum or ascending colon), transverse colon, left side of the colon (descending or sigmoid colon) and the rectum. In the control group of patients material was acquired from five intestinal segments as in patients with CD. Several biopsies were taken from each of the intestinal segments so that the material would be representative.

In patients with the diagnosis of UC the extent and severity of disease was assessed in the following endoscopic indices: Baron Score (Table 17), Powell-Tuck Score (Table 18), Schroeder Score or Mayo Score Flexible Proctosigmoidoscopy Assessment (Table 19), UCDAI - Sutherland Endoscopic Index (Table 20), Rachmilewitz Endoscopic Index (Table 21), Löfberg Score (Table 22), Lémann Endoscopic Index or Sigmoidoscopic Inflammation Grade Score (Table 23) and the Feagan Score or Modified Baron Score (Table 24).

In patients with the diagnosis of CD the extent and severity of disease was assessed in the following endoscopic indices: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity - CDEIS (Table 37), Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease - SES-CD (Table 38, and the method of calculating the index, Table 39). In patients after small intestine resection Rutgeerts' Score - Endoscopic Recurrence of Crohn's Disease in the neoterminal ileum (Table 40) was calculated.

5.5. MATERIALS AND METHODS USED IN HISTOLOGICAL EVALUATION

Material obtained from patients, after fixing in a 10% formalin buffered solution, was washed and then dehydrated. Dehydration process consisted of putting the material through a series of aqueous alcohol solutions of gradually increasing concentrations (eg, 50, 70, 80, 90%). Rinsing procedure with pure alcohol was performed twice. The next step was saturation of the material with xylene.

Tissues prepared this way were placed in a xylene and paraffin solutions (in ratio 1:1) at a temperature 37°C in order for the paraffin to enter the tissue. Subsequently the material was put through two changes of pure paraffin, in order to remove residual trace amounts of xylene. After saturation of tissue with paraffin, studied material was embedded in paraffin

cubes, which were then cooled in cold water. After solidification of paraffin, obtained paraffin blocks were cut on a sledge microtome. Obtained sections 3 microns in thickness were initially straightened on the surface of water heated to the temperature of 40°C and then glued to the primary glass slides. The next step was drying of the sections for one hour at a temperature of 37°C.

Subsequently H&E staining was performed. First, paraffin was removed by washing in xylene, and then tissues were rehydrated, putting them through a series of alcohol solutions of increasingly lower concentrations (90, 80, 70 and 50%). Finally, sections were rinsed in pure water, and then stained routinely with hematoxylin and eosin, and rinsed again, this time to wash unbound dye. After the staining slides were exposed and natural resin was applied - Canadian balsam, then they were closed with cover slip slides. Thus prepared slides were evaluated in a light microscope model - OLYMPUS CX41, by the same pathologist.

In patients with the diagnosis of UC histological assessment of disease activity in different parts of the large intestine was performed using the Geboes Index (Table 26). This index took into consideration such histological variables as: structural (architectural) changes, chronic inflammatory infiltrate, the presence of neutrophils and eosinophils in lamina propria, the presence of neutrophils in the epithelium, destruction of intestinal crypts as well as the presence of erosions and ulcers.

In Grade 2A of this index, for the description of changes, eosinophils in the lamina propria were counted under the microscope. Zero points were given if no increase in the number of eosinophils was present, 1 point was given if up to 10 eosinophils (mild but unequivocal increase) was seen in one microscope field, if 11 to 50 eosinophils were counted (moderate increase), 2 points were awarded, and if the number of eosinophils was >50 (marked increase), 3 points were awarded.

In patients with the diagnosis of CD histological assessment of disease activity in different parts of the large intestine and terminal part of ileum was performed using the Scoring System for Histological Disease Activity in Crohn's Disease (Table 42), which took into consideration such histological variables as: epithelial damage, architectural changes, the presence of mononuclear cells in the lamina propria, polymorphonuclear cells in the lamina propria, the presence of neutrophils in the epithelium, erosions or ulcerations, the presence of granulomas as well as the number of biopsies affected by the disease process.

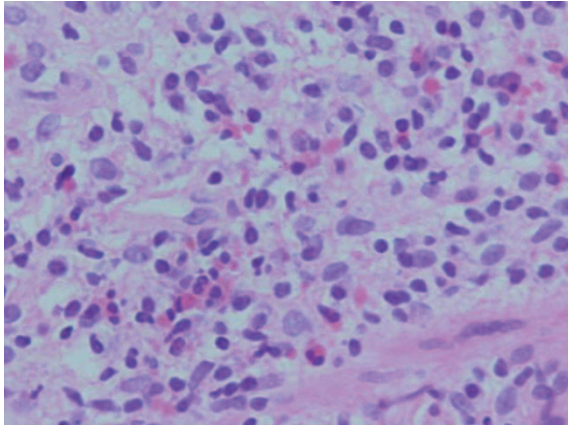


Figure 19.
Eosinophils. Colon mucosa. H&E
staining. (Magnification 400x).

5.6. MATERIALS AND METHODS USED IN STATISTICAL ANALYSIS

The histological, endoscopic and clinical severity indices in groups analyzed, from the point of view of statistical methods, are ordinal (ranking) indices, therefore statistical analysis was performed by nonparametric methods.

The assessment results in each of the indices in the studied groups and the control group are presented in the form of descriptive statistical parameters: mean values, standard deviation, median and quartiles (Q25 and Q75). Median is a Q50 quartile dividing the results into two parts, 50% of the results is below the median value, and 50% above its value, while below Q25 quartile is 25% of the results, and 75% of the results shows results above Q75 quartile.

Dependencies between endoscopic, histological and clinical indices assessing severity degree of the changes in each studied group (group of patients with diagnosis of ulcerative colitis, and group of patients with Crohn's disease), as well as in the control group were analyzed by the use of Spearman's ranking correlation coefficient. In addition, for the statistically significant correlation coefficients generally accepted classification of their absolute values was introduced, according to the following criteria⁸⁴:

- If the correlation coefficient belongs to the 0.00-0.25 range, then the dependency between the studied traits (indices) is negligible (little if any correlation),
- If the correlation coefficient belongs to the 0.26-0.49 range, then the correlation of traits is low (low correlation),
- If the correlation coefficient belongs to the 0.50-0.69 range, then the correlation is moderate (moderate correlation),

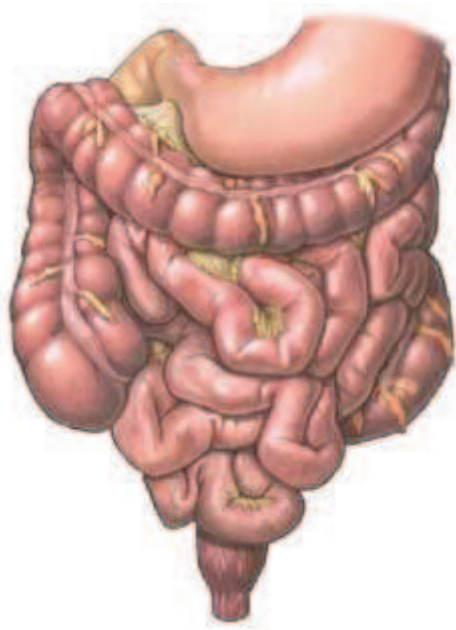
- If the correlation coefficient belongs to the 0.70-0.89 range, then the correlation is high (high correlation),
- If the correlation coefficient belongs to the 0.90-1.00 range, then the correlation is a very high correlation (very high correlation).

On this basis, statistically significant correlation coefficients, which were both greater than or equal to 0.5 (in absolute value, ie. without consideration of a sign, marking the direction of decreasing or increasing correlation, a positive sign of the correlation marks it's increasing direction, while negative - descending direction), were adopted as results of moderate or high dependency between indices.

Examined dependencies were illustrated graphically in a form of graphs with a trend line (ascending or descending dependency) as well as three-dimensional histograms of the number of assessed results of two indices (eg. selected clinical and histological index).

The results of severity assessment of the clinical, endoscopic and histological changes in both patient groups were compared with the control group with the use of Mann-Whitney test. The results were considered significant, if the level of significance $p \leq 0,05$. Statistical analysis of the results was performed using Statistica v.10 software.

CHAPTER 6: RESULTS AND DATA ANALYSIS



6. RESULTS AND DATA ANALYSIS

6.1. RESULTS OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL INVESTIGATIONS

The study involved 71 patients with the diagnosis of CD patients, 49 patients with the diagnosis of UC made on the bases of radiological, endoscopic studies with the confirmation of histological examination or on the bases of results from surgical material, in this group of patients which required such an intervention prior to the enrollment in the study. The study also involved 52 people who were the control group. Total of 172 individuals were tested, in this 83 women and 89 men. In all of the subjects studied subjective assessment and physical examination were performed as well as clinical disease activity was assessed in generally used clinical activity indices (Table 46).

Patients as well as people constituting the control group were informed of the nature and purpose of the study, for which an approval no. 200/09, was given by the resolution of the Bioethical Committee of Poznan University of Medical Sciences on March 5th 2009. After written consent, each person was a subject of the study.

The average age of the patients with UC was 40.43 years (18-75) \pm 15.4 years, the average age of patients with CD was 34.55 years (18-70) \pm 13.0 years, and the mean age of the control group was 49.35 years (23-82) \pm 17.9. Other average values of body weight, height, BMI as well as values of the laboratory tests are shown in Table 45 for patients with UC, in Table 46 for patients with CD, as well as Table 47 for the control group.

Table 46. Activity of ulcerative colitis and Crohn's disease according to different clinical indices in particular researched groups.

| ULCERATIVE COLITIS | | | | |
|-------------------------------|---------------------|----------------|--------------------|------------------|
| Activity Index (range) | Average | Minimum | Maximum | SD |
| UCDAI (0-12) | 7,12 | 1 | 12 | 3,25 |
| Powell-Tuck (0-22) | 9,78 | 0 | 20 | 4,63 |
| Schroeder (0-12) | 7,12 | 1 | 12 | 3,25 |
| Rachmilewitz (0-25) | 10,10 | 0 | 25 | 5,21 |
| Lichtiger (0-21) | 10,61 | 1 | 19 | 5,15 |
| SEO (70-300) | 149,08 | 77 | 278,1 | 52,00 |
| Walmsley (0-20) | 8,47 | 0 | 17 | 4,62 |
| IBOISS (0-18) | 9,51 | 1 | 17 | 4,09 |
| Feagan (0-12) | 6,31 | 1 | 12 | 2,93 |
| | - | Mild | Moderate | Severe |
| Truelove and Witts | - | 17 | 15 | 17 |
| | S0-Remission | S1-Mild | S2-Moderate | S3-Severe |
| Montreal Classification | 6 | 9 | 25 | 9 |
| CROHN'S DISEASE | | | | |
| Activity Index | Average | Minimum | Maximum | SD |
| CDAI | 188,21 | 25 | 488 | 108,64 |
| van Hees | 146,71 | 28,3 | 257,7 | 51,77 |
| Harvey and Bradshaw | 8,65 | 3 | 23 | 4,60 |
| Oxford | 3,70 | 0 | 9 | 1,82 |
| Cape Town | 8,41 | 1 | 23 | 4,62 |
| CONTROL GROUP | | | | |
| Activity Index (range) | Average | Minimum | Maximum | SD |
| UCDAI (0-12) | 1,29 | 0 | 4 | 1,36 |
| Powell-Tuck (0-22) | 3,83 | 0 | 10 | 2,30 |
| Schroeder (0-12) | 1,29 | 0 | 4 | 1,36 |
| Rachmilewitz (0-25) | 3,29 | 0 | 10 | 2,25 |
| Lichtiger (0-21) | 5,23 | 2 | 11 | 1,76 |
| SEO (70-300) | 96,35 | 61,2 | 141,8 | 19,08 |
| Walmsley (0-20) | 2,87 | 1 | 10 | 1,75 |
| IBOISS (0-18) | 3,13 | 0 | 7 | 1,84 |
| Feagan (0-12) | 1,85 | 0 | 5 | 1,47 |
| | - | Mild | Moderate | Severe |
| Truelove and Witts | - | 44 | 8 | - |
| | S0-Remission | S1-Mild | S2-Moderate | S3-Severe |
| Montreal Classification | 47 | 5 | - | - |
| Activity Index | Average | Minimum | Maximum | SD |
| CDAI | 106,52 | 3 | 283 | 59,52 |
| van Hees | 87,08 | 33,9 | 232,8 | 35,74 |
| Harvey and Bradshaw | 4,60 | 1 | 22 | 3,36 |
| Oxford | 1,50 | 0 | 4 | 1,04 |
| Cape Town | 2,52 | 0 | 9 | 1,98 |

Table 47. Average values for age, body mass, height, BMI, number of daily stools, body temperature, pulse as well as biochemical laboratory results for patients with CD.

| Variable [units] | Average | Minimum | Maximum | SD |
|--------------------------|---------|---------|---------|-------|
| Age [years] | 34,55 | 18 | 70 | 12,99 |
| Body mass [kg] | 62,07 | 36,0 | 90,0 | 13,73 |
| Height [cm] | 169,39 | 147,0 | 187,0 | 10,35 |
| BMI [kg/m ²] | 21,60 | 12,8 | 32,0 | 3,46 |
| Number of stools/24h | 4,29 | 1,0 | 15,0 | 3,50 |
| Temp. [°C] | 36,75 | 36,2 | 39,0 | 0,54 |
| Pulse [beats/min] | 77,52 | 60,0 | 100,0 | 5,95 |
| ESR [mm/h] | 35,10 | 3,0 | 138,0 | 26,14 |
| CRP [mg/l] | 31,21 | 0,2 | 217,5 | 41,49 |
| WBC | 7,58 | 2,7 | 21,0 | 3,55 |
| RBC | 4,34 | 2,5 | 5,7 | 0,68 |
| Hgb [g/dl] | 12,47 | 6,7 | 17,5 | 2,08 |
| Hct [%] | 37,48 | 22,3 | 50,2 | 5,55 |
| Total protein [g/dl] | 6,95 | 5,3 | 8,0 | 0,65 |
| Albumin [g/dl] | 3,98 | 2,2 | 5,0 | 0,61 |
| Na ⁺ [mmol/l] | 138,87 | 131,0 | 146,0 | 2,63 |
| K ⁺ [mmol/l] | 4,29 | 2,9 | 5,8 | 0,48 |
| Fe [ug/dl] | 65,00 | 8,0 | 230,0 | 49,12 |
| TIBC [ug/dl] | 301,04 | 126,0 | 519,0 | 87,56 |
| Urea [mg/dl] | 23,61 | 7,0 | 96,0 | 12,60 |
| Creatinine [mg/dl] | 0,77 | 0,4 | 2,9 | 0,32 |

Table 48. Average values for age, body mass, height, BMI, number of daily stools, body temperature, pulse as well as biochemical laboratory results for patients with UC.

| Variable [units] | Average | Minimum | Maximum | SD |
|--------------------------|---------|---------|---------|-------|
| Age [years] | 40,43 | 18,0 | 75,0 | 15,41 |
| Body mass [kg] | 74,94 | 50,8 | 133,0 | 20,45 |
| Height [cm] | 172,76 | 153,0 | 187,0 | 9,10 |
| BMI [kg/m ²] | 24,77 | 15,0 | 41,0 | 5,42 |
| Number of stools/24h | 5,86 | 1,0 | 15,0 | 3,63 |
| Temp. [°C] | 36,74 | 36,1 | 39,0 | 0,54 |
| Pulse [beats/min] | 80,37 | 70,0 | 98,0 | 5,71 |
| ESR [mm/h] | 24,74 | 1,0 | 112,0 | 25,06 |
| CRP [mg/l] | 16,91 | 0,2 | 131,9 | 29,15 |
| WBC | 8,34 | 2,9 | 16,3 | 3,64 |
| RBC | 4,44 | 2,7 | 5,8 | 0,72 |
| Hgb [g/dl] | 12,90 | 4,2 | 16,3 | 2,51 |
| Hct [%] | 39,34 | 24,5 | 50,1 | 6,02 |
| Total protein [g/dl] | 6,94 | 2,7 | 8,8 | 1,05 |
| Albumin [g/dl] | 4,17 | 2,6 | 5,4 | 0,61 |
| Na ⁺ [mmol/l] | 139,30 | 132 | 144 | 2,35 |
| K ⁺ [mmol/l] | 4,26 | 3,0 | 5,4 | 0,48 |
| Fe [ug/dl] | 84,21 | 13,0 | 272,0 | 57,29 |
| TIBC [ug/dl] | 314,85 | 163,0 | 525,0 | 87,69 |
| Urea [mg/dl] | 24,94 | 12,0 | 48,0 | 8,10 |
| Creatinine [mg/dl] | 0,83 | 0,5 | 1,5 | 0,20 |

Table 49. Average values for age, body mass, height, BMI, number of daily stools, body temperature, pulse as well as biochemical laboratory results for the control group.

| Variable [units] | Average | Minimum | Maximum | SD |
|--------------------------|---------|---------|---------|-------|
| Age [years] | 49,35 | 23,0 | 82,0 | 17,92 |
| Body mass [kg] | 70,92 | 42,0 | 110,0 | 16,70 |
| Height [cm] | 168,22 | 153,0 | 188,0 | 8,39 |
| BMI [kg/m ²] | 25,01 | 16,0 | 43,0 | 5,31 |
| Number of stools/24h | 2,42 | 1,0 | 12,0 | 2,11 |
| Temp. [°C] | 36,48 | 36,2 | 37,6 | 0,30 |
| Pulse [beats/min] | 75,67 | 60,0 | 94,0 | 4,61 |
| ESR [mm/h] | 14,38 | 2,0 | 83,0 | 15,27 |
| CRP [mg/l] | 4,51 | 0,2 | 52,9 | 8,84 |
| WBC | 6,42 | 3,5 | 11,5 | 1,85 |
| RBC | 4,81 | 3,4 | 12,7 | 1,31 |
| Hgb [g/dl] | 14,07 | 10,4 | 17,3 | 1,76 |
| Hct [%] | 40,81 | 32,1 | 49,0 | 4,34 |
| Total protein [g/dl] | 7,23 | 4,7 | 8,6 | 0,76 |
| Albumin [g/dl] | 4,65 | 2,7 | 5,7 | 0,51 |
| Na ⁺ [mmol/l] | 139,58 | 131,0 | 146,0 | 2,88 |
| K ⁺ [mmol/l] | 4,30 | 3,4 | 5,8 | 0,47 |
| Fe [ug/dl] | 115,67 | 32,0 | 243,0 | 48,26 |
| TIBC [ug/dl] | 306,69 | 65,0 | 480,0 | 76,10 |
| Urea [mg/dl] | 29,61 | 15,0 | 81,0 | 13,18 |
| Creatinine [mg/dl] | 0,96 | 0,5 | 7,5 | 0,96 |

6.2. RESULTS OF ENDOSCOPIC INVESTIGATIONS (COLONOSCOPIES)

All 49 patients with UC were evaluated by colonoscopy and the severity of mucosal changes was scored in 9 different endoscopic indices commonly used in both pharmacological trials and clinical practice. In Baron's endoscopic index 33 patients had no changes in the right part of the colon, 10 patients had mild disease, no one had moderate changes in the RCO and there were 4 patients who had severe disease in that segment of the colon. There were 28 patients with remission in the transverse colon (TRA), 10 patients had mild disease, five patients had moderate inflammatory changes and another five had severe inflammation in that segment of bowel. When the left side of the colon (LCO) was evaluated, five patients had no visible changes of the mucosa, 16 had mild disease, 14 had moderate mucosal changes and another 14 patients with UC had severe endoscopic changes. Considering the rectum (REC), where inflammatory changes tend to usually localize themselves in this disease, 13 patients with UC showed severe disease, 16 showed moderate inflammatory changes, 11 had mild changes of the mucosa and 9 patients had remission in the rectum according to the Baron's endoscopic index.

Table 50. Activity of ulcerative colitis according to endoscopic indices in UC patient group.

| ULCERATIVE COLITIS | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------|-------|----|----|----|----|---|---|---|---|---|----|----|---|
| Endoscopic Index (range) | Intestinal section | Score | | | | | | | | | | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | N | | | | | | | |
| Baron (0-3) | RCO | 33 | 10 | 0 | 4 | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 28 | 10 | 5 | 5 | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 5 | 16 | 14 | 14 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 9 | 11 | 16 | 13 | - | 0 | | | | | | | |
| Schroeder (0-3) | RCO | 34 | 8 | 1 | 4 | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 29 | 6 | 8 | 5 | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 5 | 14 | 12 | 18 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 10 | 13 | 7 | 19 | - | 0 | | | | | | | |
| Feagen (0-4) | RCO | 34 | 7 | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 29 | 7 | 5 | 4 | 3 | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 6 | 13 | 12 | 5 | 13 | 0 | | | | | | | |
| | REC | 10 | 10 | 10 | 3 | 16 | 0 | | | | | | | |
| Powell-Tuck (0-2) | RCO | 43 | 0 | 4 | - | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 36 | 6 | 6 | - | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 18 | 16 | 15 | - | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 19 | 16 | 14 | - | - | 0 | | | | | | | |
| Rachmilewitz (0-3) | RCO | 33 | 8 | 2 | 4 | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 28 | 6 | 8 | 6 | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 5 | 8 | 20 | 16 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 11 | 5 | 18 | 15 | - | 0 | | | | | | | |
| Sutherland (0-3) | RCO | 34 | 9 | 1 | 3 | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 29 | 9 | 6 | 4 | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 6 | 19 | 11 | 13 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 11 | 14 | 11 | 13 | - | 0 | | | | | | | |
| Lofberg (1-3) | RCO | 33* | 10 | 1 | 3 | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 28* | 8 | 7 | 5 | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 5* | 14 | 14 | 16 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 10* | 11 | 12 | 16 | - | 0 | | | | | | | |
| Lemman (0-3) | RCO | 33 | 10 | 1 | 3 | - | 2 | | | | | | | |
| | TRA | 28 | 9 | 7 | 4 | - | 1 | | | | | | | |
| | LCO | 6 | 15 | 11 | 15 | - | 0 | | | | | | | |
| | REC | 12 | 12 | 9 | 16 | - | 0 | | | | | | | |
| Endoscopic Index (range) | Intestinal section | Score | | | | | | | | | | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | N |
| UCEIS (0-11) | RCO | 0 | 0 | 0 | 33 | 4 | 2 | 3 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 |
| | TRA | 0 | 0 | 0 | 27 | 4 | 3 | 4 | 4 | 2 | 0 | 3 | 1 | 1 |
| | LCO | 0 | 0 | 0 | 5 | 4 | 8 | 4 | 9 | 5 | 4 | 4 | 6 | 0 |
| | REC | 0 | 0 | 0 | 9 | 3 | 5 | 5 | 6 | 6 | 5 | 3 | 7 | 0 |

N – number of biopsies not taken from this intestinal segment.

* - in this index (Lofberg index) there is no designation for normal appearance of mucosa. The number before the star designates normal colonic mucosa in intestinal segment biopsy.

When we look at the newly developed index – UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) comparing the same intestinal sections, 33 patients had remission in the RCO, 9 patients had mild disease, 2 patients had moderate inflammatory changes and in 3 people severe inflammation was seen in the right colon. In the transverse colon 27 patients,

Table 51. Activity of ulcerative colitis according to endoscopic indices in the control group.

| CONTROL GROUP | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------|-------|---|---|----|---|---|---|---|---|---|----|----|---|--|
| Endoscopic Index (range) | Intestinal section | Score | | | | | | | | | | | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | N | | | | | | | | |
| Baron (0-3) | RCO | 43 | 2 | 2 | 0 | - | 5 | | | | | | | | |
| | TRA | 44 | 2 | 2 | 0 | - | 4 | | | | | | | | |
| | LCO | 44 | 5 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | | |
| | REC | 44 | 5 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | | |
| Schroeder (0-3) | RCO | 42 | 3 | 1 | 0 | - | 5 | | | | | | | | |
| | TRA | 44 | 3 | 1 | 0 | - | 4 | | | | | | | | |
| | LCO | 44 | 6 | 2 | 0 | - | 0 | | | | | | | | |
| | REC | 44 | 6 | 2 | 0 | - | 0 | | | | | | | | |
| Feagen (0-4) | RCO | 43 | 2 | 2 | 0 | 0 | 5 | | | | | | | | |
| | TRA | 45 | 2 | 1 | 0 | 0 | 4 | | | | | | | | |
| | LCO | 44 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | |
| | REC | 44 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | |
| Powell-Tuck (0-2) | RCO | 45 | 2 | 0 | - | - | 5 | | | | | | | | |
| | TRA | 47 | 1 | 0 | - | - | 4 | | | | | | | | |
| | LCO | 48 | 4 | 0 | - | - | 0 | | | | | | | | |
| | REC | 49 | 3 | 0 | - | - | 0 | | | | | | | | |
| Rachmilewitz (0-3) | RCO | 43 | 2 | 2 | 0 | - | 5 | | | | | | | | |
| | TRA | 45 | 2 | 1 | 0 | - | 4 | | | | | | | | |
| | LCO | 44 | 4 | 4 | 0 | - | 0 | | | | | | | | |
| | REC | 44 | 5 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | | |
| Sutherland (0-3) | RCO | 43 | 2 | 2 | 0 | - | 5 | | | | | | | | |
| | TRA | 45 | 2 | 1 | 0 | - | 4 | | | | | | | | |
| | LCO | 46 | 3 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | | |
| | REC | 45 | 4 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | | |
| Lofberg (1-3) | RCO | 43* | 2 | 2 | 0 | - | 5 | | | | | | | | |
| | TRA | 46* | 1 | 1 | 0 | - | 4 | | | | | | | | |
| | LCO | 44* | 4 | 4 | 0 | - | 0 | | | | | | | | |
| | REC | 44* | 5 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | | |
| Lemman (0-3) | RCO | 43 | 2 | 2 | 0 | - | 5 | | | | | | | | |
| | TRA | 45 | 2 | 1 | 0 | - | 4 | | | | | | | | |
| | LCO | 44 | 4 | 4 | 0 | - | 0 | | | | | | | | |
| | REC | 44 | 5 | 3 | 0 | - | 0 | | | | | | | | |
| Endoscopic Index (range) | Intestinal section | Score | | | | | | | | | | | | | |
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | N | |
| UCEIS (0-11) | RCO | 0 | 0 | 0 | 43 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | |
| | TRA | 0 | 0 | 0 | 45 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | | |
| | LCO | 0 | 0 | 0 | 44 | 1 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | REC | 0 | 0 | 0 | 44 | 1 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

N – number of biopsies not taken from this intestinal segment.

* - in this index (Lofberg index) there is no designation for normal appearance of mucosa. The number before the star designates normal colonic mucosa in intestinal segment biopsy.

11, 6 and 4 had respectively remission, mild, moderate and severe endoscopic disease. Severe left-sided disease was observed in 10 patients, 18 patients had moderate disease, mild disease was seen in 16 patients in this segment and only 5 had endoscopic remission. Severe changes in the rectum (REC) were shown in 10 patients evaluated by UCEIS, 17 patients had moderate endoscopic changes, mild mucosal changes were assessed in 13 individuals, and 9 had remission in this intestinal segment.

All the results from the evaluation by the other 7 endoscopic indices are presented in Table 50 (for UC patients) and Table 51 (for the control group). Table 44 contains divisions into four disease severity categories (remission, mild, moderate and severe course) for each of the studied endoscopic indices.

Crohn's disease group of patients (71 patients) as well as the control group (52 people) were also subjected to an endoscopic evaluation. Their colon and terminal ileum mucosa was scored in two separate endoscopic indices used for evaluation of mucosal changes in CD (CDEIS and SES-CD). For these two endoscopic indices minimum and maximum index score values were shown as well as the averages and SD were calculated for each of the five studied segments of bowel (Table 52).

Additionally for CD patients after resection Rutgeert's Score (range i0-i4, Table 52) was calculated. Total of 20 patients from the CD patient group (71) had undergone bowel resection. Rutgeert's Score predicts endoscopic recurrence of CD in the neoterminal ileum. Eleven people had a score of i0 and none had i1. According to the study conducted by Paul Rutgeerts 80-85% of patients with i0 and i1 will remain asymptomatic for 3 years after surgery. Comparing to the number of less than 10% of those with a score of i3 or i4. In patients with i0 or i1 the chance of relapse of the disease after 3 years is less than 5%. When the endoscopic score is i2, i3, i4 this correlates with a three year relapse rate corresponding to respectively 15, 40, and 90%. In the CD patient group studied 4 patients have a 15% chance of relapse in 3 years, 1 patient has a 40% chance of undergoing another surgery and 4 people have a very high, 90% chance of being operated on in the next 3 years because of disease recurrence.

Table 52. Activity of Crohn's disease according to endoscopic indices in CD patient group and the control group.

| CROHN'S DISEASE | | | | | |
|--|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Endoscopic Index (range) | Average | Minimum | Maximum | SD | |
| SES-CD (0-60) | 8,55 | 0 | 31 | 7,51 | |
| CDEIS (segments) | ILE | 3,43 | 0 | 11 | 3,80 |
| | RCO | 1,38 | 0 | 10 | 2,75 |
| | TRA | 1,45 | 0 | 12 | 2,52 |
| | LCO | 2,10 | 0 | 12 | 3,28 |
| | REC | 1,80 | 0 | 10 | 2,89 |
| CDEIS (0-44) | 9,70 | 0 | 38 | 9,11 | |
| SES-CD (segments) | ILE | 11,85 | 0 | 40 | 13,64 |
| | RCO | 5,67 | 0 | 37 | 10,47 |
| | TRA | 6,11 | 0 | 33 | 9,19 |
| | LCO | 8,22 | 0 | 41 | 12,13 |
| | REC | 7,08 | 0 | 39 | 10,97 |
| Rutgeerts' Score (i0-i4) (number of patients) | i0 (11) | i1 (0) | i2 (4) | i3 (1) | i4 (4) |
| CONTROL GROUP | | | | | |
| Endoscopic Index (range) | Average | Minimum | Maximum | SD | |
| SES-CD (0-60) | 1,31 | 0 | 6 | 1,74 | |
| CDEIS (segments) | ILE | 0,14 | 0 | 2 | 0,47 |
| | RCO | 0,26 | 0 | 2 | 0,53 |
| | TRA | 0,21 | 0 | 4 | 0,65 |
| | LCO | 0,56 | 0 | 5 | 1,14 |
| | REC | 0,27 | 0 | 2 | 0,56 |
| CDEIS (0-44) | 0,88 | 0 | 8 | 1,76 | |
| SES-CD (segments) | ILE | 0,61 | 0 | 8 | 2,04 |
| | RCO | 0,40 | 0 | 6 | 1,15 |
| | TRA | 0,65 | 0 | 10 | 2,06 |
| | LCO | 1,19 | 0 | 12 | 2,71 |
| | REC | 0,77 | 0 | 10 | 2,04 |

6.3. RESULTS OF HISTOLOGICAL INVESTIGATIONS

Histological disease activity was assessed in patients with UC and in the control group from mucosal biopsies taken from four different bowel segments (RCO, TRA, LCO, REC) during colonoscopic procedures (Table 53).

In UC patient group (49), according to Geboes Histological Index 8 patients had remission in the right side of the colon, total of 25 had mild disease, 9 had moderate histological disease and 6 patients had severe colitis in the cecum and ascending colon (RCO). In the transverse colon remission was seen in 5 patients, 31 had mild disease, seven

patients had moderate histopathological activity and 5 severe disease. Considering the LCO, two patients had remission in the left colon, mild disease was diagnosed in 20 patients, moderate in 8 patients and 19 had severe histopathological disease. Rectum (REC) is where disease was seen in the most number of cases – 21 patients received grade of 4 and 5, which constitutes severe disease activity, 8 patients showed moderate activity, 16 had histopathological diagnosis of mild disease and 4 had remission in the rectum.

Table 53. Activity of ulcerative colitis according to histological index (Geboes Index) in UC patient group and control group.

| ULCERATIVE COLITIS | | | | | |
|--------------------|------------------------------|---|-----|-----|-----|
| GRADE | ACTIVITY | No. of patients with particular grade in intestinal segment | | | |
| | | RCO | TRA | LCO | REC |
| Grade 0 | Remission (inactive disease) | 8 | 5 | 2 | 4 |
| Grade 1 | Mild disease | 7 | 7 | 2 | 4 |
| Grade 2A | | 18 | 24 | 18 | 12 |
| Grade 2B | Moderate disease | 1 | 2 | 2 | 1 |
| Grade 3 | | 8 | 5 | 6 | 7 |
| Grade 4 | Severe disease | 3 | 1 | 5 | 4 |
| Grade 5 | | 3 | 4 | 14 | 17 |
| N | | 1 | 1 | 0 | 0 |
| CONTROL GROUP | | | | | |
| GRADE | ACTIVITY | No. of people with particular grade in intestinal segment | | | |
| | | RCO | TRA | LCO | REC |
| Grade 0 | Remission (inactive disease) | 31 | 34 | 35 | 34 |
| Grade 1 | Mild disease | 4 | 2 | 3 | 6 |
| Grade 2A | | 11 | 10 | 13 | 11 |
| Grade 2B | Moderate disease | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Grade 4 | Severe disease | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Grade 5 | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| N | | 5 | 4 | 0 | 0 |

N – no biopsy taken from this intestinal segment.

In patients with CD as well as in the control group histological disease activity was assessed by the Scoring System for Histological Disease Activity in CD (score range 0-16). Histological activity was divided into four categories: remission, mild disease, moderate disease and severe CD disease (Table 54). According to this score system only 3 patients had severe histological disease in the ileum (ILE), 10 patients had moderate disease, 5 patients had mild activity and 20 patients did not show any changes in this small intestinal segment.

Table 54. Activity of Crohn's disease according to histological index (Scoring system for Histological Disease Activity in CD) in CD patient group and control group.

| CROHN'S DISEASE | | | | | | |
|-----------------|------------------|--|-----|-----|-----|-----|
| SCORE | ACTIVITY | Number of patients with particular score in intestinal segment | | | | |
| | | ILE | RCO | TRA | LCO | REC |
| 0 | Remission | 9 | 5 | 8 | 7 | 14 |
| 1 | | 1 | 1 | 5 | 1 | 0 |
| 2 | | 1 | 10 | 11 | 16 | 8 |
| 3 | | 4 | 3 | 10 | 7 | 10 |
| 4 | | 5 | 8 | 7 | 14 | 13 |
| 5 | Mild disease | 1 | 8 | 11 | 9 | 6 |
| 6 | | 1 | 5 | 6 | 2 | 7 |
| 7 | | 3 | 3 | 4 | 2 | 1 |
| 8 | Moderate disease | 5 | 5 | 2 | 4 | 2 |
| 9 | | 4 | 2 | 0 | 3 | 1 |
| 10 | | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| 11 | Severe disease | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| 12 | | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| 13 | | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 14 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 15 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 16 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| N | | 33 | 19 | 4 | 1 | 0 |
| CONTROL GROUP | | | | | | |
| SCORE | ACTIVITY | Number of people with particular score in intestinal segment | | | | |
| | | ILE | RCO | TRA | LCO | REC |
| 0 | Remission | 15 | 32 | 34 | 34 | 35 |
| 1 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 2 | | 2 | 5 | 7 | 9 | 6 |
| 3 | | 3 | 7 | 5 | 7 | 5 |
| 4 | | 1 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| 5 | Mild disease | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 7 | | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 8 | Moderate disease | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 9 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 10 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | Severe disease | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 12 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 13 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 14 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| N | | 30 | 5 | 4 | 0 | 0 |

N – biopsy not taken because of inability to intubate terminal ileum, presence of stricture or because of other technical reasons during colonoscopy.

In a substantial number of patients (33) this segment of bowel was not evaluated because of difficulty with intubation of the small intestine, strictures in more distal part of the colon or other technical difficulties during the colonoscopy. Remission was seen in 27 patients in the RCO, mild disease was present in 21 patients, moderate histological disease in 7 patients and severe disease affecting this segment in only 2 patients. Taking into consideration the transverse colon (TRA), two people had severe disease in this section, 3 patients had moderate disease, 21 had mild disease and 41 patients had no histological changes in the transverse colon. Severe left-sided colitis caused by Crohn's disease was detected in 3 patients, moderate in 9 patients, mild in 13 patients and no histological changes were found in 45 of the evaluated CD patients. CD of the rectum was diagnosed in a mild form in 14 patients, with moderate histopathological activity in 5 patients, severe disease was seen in 7 patients and no changes in the histological evaluation of biopsies from the rectum were present in 45 CD patients.

6.4. RESULTS OF STATISTICAL ANALYSIS

Statistical correlations were performed between endoscopic indices and clinical indices, between endoscopic and histological indices and between clinical indices and histological indices in both UC and CD.

In the group of patients with UC a significant correlation was shown - defined as a high correlation according to the criteria used, between all endoscopic Indices (patients were evaluated in nine indices - UCEIS, Baron Score, Schroeder Index, Feagan Index, Powell-Tuck Index, Rachmilewitz Index, Sutherland Index, Lofberg Index as well as Lemman Index), and three of the eleven evaluated clinical indices - UCDAI (Ulcerative Colitis Disease Activity Index), Schroeder Scale (Mayo Score) as well as Improvement Based on Individual Symptom Score. Feagen clinical Index also showed high correlation with seven of the nine endoscopic indices evaluated, the other two endoscopic indices - the Baron Index and Powell-Tuck Index correlated with it to a moderate degree (Table 55).

If we look at the correlation between endoscopic indices and clinical indices used in UC, the results show that the Rachmilewitz endoscopic index has a high correlation (correlation coefficient belongs to the 0.70-0.89 range) with five clinical indices (UCDAI, Truelove and Witts, Schroeder index, IBOISS and Feagen index). It correlates with the highest number of clinical indices. Six endoscopic indices: UCEIS, Schroeder index, Feagen index,

Table 55. Correlations of results from clinical indices - Sutherland Index, Truelove and Witts Severity Index, Powell-Tuck Index, Schroeder Index, Rachmilewitz Index, Lichtiger Index, Seo Index, Walmsley Index, Improvement Based on individual Symptom Score, Feagan Index and Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis, with the following endoscopic indices - Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, Baron Score, Schroeder Score, Feagan Score, Powell-Tuck Score, Rachmilewitz Endoscopic Index, Sutherland Endoscopic Index, Lofberg Score and Lemman Endoscopic Index, for patients with UC. Below correlations of above mentioned clinical indices with histological index - Geboes Index, for patients with UC.

| UC | | CLINICAL INDICES | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------------|--------------------|-----------|----------|----------|--------|---------------|---------------------|--|
| | UCDAI (Sutherland) | Truelove and Witts | Powell-Tuck | Schroeder - Mayo score | Rachmilewitz - CAI | Lichtiger | SEO - AI | Walmsley | IBOISS | Feagan - UCCS | MCOUOC - (Montreal) | |
| ENDOSCOPIC INDICES | UCEIS | 0,7613 | 0,6324 | 0,6368 | 0,7613 | 0,6757 | 0,5305 | 0,5903 | 0,7468 | 0,7218 | 0,5330 | |
| | Baron | 0,7129 | 0,6830 | 0,6242 | 0,7129 | 0,5823 | 0,5775 | 0,5834 | 0,7075 | 0,6603 | 0,5219 | |
| | Schroeder | 0,7398 | 0,6603 | 0,6602 | 0,7398 | 0,6798 | 0,6014 | 0,6235 | 0,7490 | 0,7260 | 0,5856 | |
| | Feagan | 0,7158 | 0,5865 | 0,6097 | 0,7158 | 0,5911 | 0,5977 | 0,6073 | 0,7270 | 0,7031 | 0,5066 | |
| | Powell-Tuck | 0,7193 | 0,6602 | 0,6131 | 0,7193 | 0,6115 | 0,5183 | 0,5667 | 0,7164 | 0,6746 | 0,5666 | |
| | Rachmilewitz | 0,7876 | 0,7099 | 0,6090 | 0,7876 | 0,6049 | 0,6253 | 0,6595 | 0,7836 | 0,7664 | 0,5655 | |
| | Sutherland | 0,7527 | 0,6483 | 0,6078 | 0,7527 | 0,5891 | 0,5967 | 0,6064 | 0,7554 | 0,7265 | 0,5152 | |
| | Lofberg | 0,7868 | 0,6498 | 0,6409 | 0,7868 | 0,6492 | 0,6074 | 0,6388 | 0,7898 | 0,7664 | 0,5915 | |
| | Lemman | 0,7506 | 0,6179 | 0,6138 | 0,7506 | 0,5588 | 0,5624 | 0,5707 | 0,7510 | 0,7347 | 0,5336 | |
| | UC | | CLINICAL INDICES | | | | | | | | | |
| | UCDAI (Sutherland) | Truelove i Witts | Powell-Tuck | Schroeder - Mayo score | Rachmilewitz - CAI | Lichtiger | SEO - AI | Walmsley | IBOISS | Feagan - UCCS | MCOUOC - (Montreal) | |
| HISTOLOGICAL INDEX | Geboes Index | 0,4770 | 0,4651 | 0,4525 | 0,4770 | 0,3592 | 0,3068 | 0,3201 | 0,4696 | 0,4678 | 0,4448 | |

Table 56. Correlations of results from clinical indices - Sutherland Index, Truelove and Witts Severity Index, Powell-Tuck Index, Schroeder Index, Rachmilewitz Index, Lichtiger Index, Seo Index, Walmsley Index, Improvement Based on individual Symptom Score, Feagan Index and Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis, with the following endoscopic indices - Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, Baron Score, Schroeder Score, Feagan Score, Powell-Tuck Score, Rachmilewitz Endoscopic Index, Sutherland Endoscopic Index, Lofberg Score and Lemman Endoscopic Index, for the control group. Below correlations of above mentioned clinical indices with histological index - Geboes Index, for the control group.

| CONTROL | | CLINICAL INDICES | | | | | | | | | | |
|--------------|--------------------|------------------|-------------|------------------------|--------------------|-----------|----------|----------|--------|---------------|----------------------|--|
| | UCDAI (Sutherland) | Truelove i Witts | Powell-Tuck | Schroeder - Mayo score | Rachmilewitz - CAI | Lichtiger | SEO - AI | Walmsley | IBOISS | Feagan - UCCS | MCOSOUC - (Montreal) | |
| UCEIS | 0,1746 | -0,0548 | 0,3667 | 0,1746 | 0,2719 | 0,2023 | -0,0793 | -0,0264 | 0,2761 | 0,2448 | 0,0783 | |
| Baron | 0,1392 | -0,0091 | 0,3667 | 0,1392 | 0,2715 | 0,1699 | -0,0541 | -0,0336 | 0,2476 | 0,2177 | 0,0671 | |
| Schroeder | 0,1709 | -0,0321 | 0,3797 | 0,1709 | 0,2569 | 0,1885 | -0,0579 | -0,0464 | 0,2694 | 0,2403 | 0,0785 | |
| Feagan | 0,1235 | -0,0137 | 0,3597 | 0,1235 | 0,2667 | 0,1650 | -0,0457 | -0,0505 | 0,2407 | 0,2066 | 0,0615 | |
| Powell-Tuck | -0,1132 | 0,0128 | 0,1723 | -0,1132 | 0,1856 | 0,0082 | 0,0120 | -0,0919 | 0,0061 | -0,0268 | -0,1178 | |
| Rachmilewitz | 0,1235 | -0,0137 | 0,3597 | 0,1235 | 0,2667 | 0,1650 | -0,0457 | -0,0505 | 0,2407 | 0,2066 | 0,0615 | |
| Sutherland | 0,1640 | 0,0241 | 0,2734 | 0,1640 | 0,2509 | 0,0608 | -0,0182 | 0,0071 | 0,2085 | 0,2367 | 0,1004 | |
| Lofberg | 0,1235 | -0,0137 | 0,3597 | 0,1235 | 0,2667 | 0,1650 | -0,0457 | -0,0505 | 0,2407 | 0,2066 | 0,0615 | |
| Lemman | 0,1235 | -0,0137 | 0,3597 | 0,1235 | 0,2667 | 0,1650 | -0,0457 | -0,0505 | 0,2407 | 0,2066 | 0,0615 | |
| CONTROL | | CLINICAL INDICES | | | | | | | | | | |
| | UCDAI (Sutherland) | Truelove i Witts | Powell-Tuck | Schroeder - Mayo score | Rachmilewitz - CAI | Lichtiger | SEO - AI | Walmsley | IBOISS | Feagan - UCCS | MCOSOUC - (Montreal) | |
| Geboes Index | 0,3710 | -0,1220 | 0,3319 | 0,3710 | 0,1651 | 0,2465 | -0,1473 | 0,0384 | 0,4172 | 0,4003 | 0,0416 | |

Sutherland index, Lofberg index and Leeman index also have high correlation but with only four clinical indices each. Baron endoscopic index and Powell-Tuck endoscopic index correlate highly with only three clinical indices (UCDAI, Schoreder, IBOISS).

Correlations between all clinical indices (11) and histological Geboes index returned correlation coefficients with low dependency between indices (Table 55, bottom). In this the highest correlation coefficient was shown for - UCDAI and Schroeder Index (same for both indices, where $r = 0.4779$), because these indices are almost exactly the same.

Correlations for the control group show low dependence between the endoscopic indices and clinical indices as well as between endoscopic indices and histological indices (Table 56).

Further correlations between endoscopic indices used in UC and histological evaluation of biopsies taken from four different segments of the colon (RCO, TRA, LCO, REC) were made and the results showed that Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity and Barons endoscopic index moderately correlated with the Geboes index in three out of the four intestinal segments studied (UCEIS - TRA $r = 0,5193$ / LCO $r = 0,5157$ / REC $r = 0,6287$, Baron – TRA $r = 0,5313$ / LCO $r = 0,5227$ / REC $r = 0,5981$, Table 57). UC is usually located in these parts of the colon. In the right part of the colon correlation also existed in those two indices, though it was considered low. The other six endoscopic indices (Feagen, Powell-Tuck, Rachmilewitz, Sutherland, Lofberg, Lemman) moderately correlated with Geboes index in only two intestinal segments and Schroeder endoscopic index correlated only in the rectal segment. Sutherland endoscopic index had the highest correlation ($r = 0,5344$) in the transverse colon (TRA), Lofberg index had the best correlation ($r = 0,5349$) in the LCO and Powell-Tuck index showed best correlation coefficient ($r = 0,6684$) in the rectum (REC).

Table 57 (Continuation). Correlations of results for evaluation by histological index - Geboes Index and the following endoscopic indices - Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, Baron Score, Schroeder Score, Feagan Score, Powell-Tuck Score, Rachmilewitz Endoscopic Index, Sutherland Endoscopic Index, Lofberg Score, Lemman Endoscopic Index, for patients with UC and control group.

| | UC patients | | | | Control group | | | |
|------------------|-------------|------------|------------|------------|---------------|------------|------------|------------|
| Rachmilewitz | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC |
| Rachmilewitz RCO | 0,4458 | 0,4111 | 0,1028 | -0,0397 | 0,4083 | 0,2944 | 0,3175 | 0,2391 |
| Rachmilewitz TRA | 0,2370 | 0,5078 | 0,2647 | 0,0029 | 0,2825 | 0,3670 | 0,2132 | 0,1516 |
| Rachmilewitz LCO | 0,1450 | 0,3550 | 0,4258 | 0,3223 | 0,2552 | 0,2744 | 0,5897 | 0,3222 |
| Rachmilewitz REC | 0,0637 | 0,3176 | 0,3038 | 0,5906 | 0,1278 | 0,1508 | 0,4856 | 0,5692 |
| | | | | | | | | |
| Sutherland | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC |
| Sutherland RCO | 0,4594 | 0,4539 | 0,0737 | 0,0149 | 0,4083 | 0,2944 | 0,3175 | 0,2391 |
| Sutherland TRA | 0,2704 | 0,5344 | 0,2226 | 0,0418 | 0,2825 | 0,3670 | 0,2132 | 0,1516 |
| Sutherland LCO | 0,1527 | 0,4149 | 0,4284 | 0,3672 | 0,3498 | 0,3670 | 0,5003 | 0,3406 |
| Sutherland REC | 0,1452 | 0,4022 | 0,3626 | 0,6512 | 0,1846 | 0,2058 | 0,4357 | 0,5313 |
| | | | | | | | | |
| Lofberg | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC |
| Lofberg RCO | 0,4403 | 0,4366 | 0,1199 | -0,0218 | 0,4083 | 0,2944 | 0,3175 | 0,2391 |
| Lofberg TRA | 0,2128 | 0,4937 | 0,2721 | 0,0011 | 0,2825 | 0,3670 | 0,2132 | 0,1516 |
| Lofberg LCO | 0,1457 | 0,4007 | 0,5349 | 0,3627 | 0,2552 | 0,2744 | 0,5897 | 0,3222 |
| Lofberg REC | 0,1565 | 0,3395 | 0,4095 | 0,6289 | 0,1278 | 0,1508 | 0,4856 | 0,5692 |
| | | | | | | | | |
| Lemman | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC | Geboes RCO | Geboes TRA | Geboes LCO | Geboes REC |
| Lemman RCO | 0,4403 | 0,4366 | 0,1199 | -0,0218 | 0,4083 | 0,2944 | 0,3175 | 0,2391 |
| Lemman TRA | 0,2579 | 0,5155 | 0,2695 | 0,0262 | 0,2825 | 0,3670 | 0,2132 | 0,1516 |
| Lemman LCO | 0,2177 | 0,4137 | 0,4942 | 0,3782 | 0,2552 | 0,2744 | 0,5897 | 0,3222 |
| Lemman REC | 0,1900 | 0,3982 | 0,4475 | 0,6645 | 0,1278 | 0,1508 | 0,4856 | 0,5692 |

In the group of patients with CD a correlation of a low coefficient value was demonstrated between the endoscopic index CDEIS and the Harvey and Bradshaw clinical index ($r = 0.2661$, Table 58). The rest of the combinations showed a negligible correlation between the endoscopic indices (CDEIS and SES-CD) and all five clinical indices - CDAI, van Hees Index, Harvey and Bradshaw Index, Oxford Index and the Cape Town Index. In this the highest of them was found between the SES-CD Index and both indices - CDAI and van Hees Index ($r = 0.2355$, $r = 0.2517$ respectively) as well as between CDEIS endoscopic Index and

Table 58. Correlations of results for evaluation by clinical indices - Crohn's Disease Activity Index, van Hees Index, Harvey and Bradshaw Index, Oxford Index and Cape Town Index, and two endoscopic indices - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease and Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity for patients with Crohn's disease. Correlation made between the above five mentioned clinical indices and the most changed by the disease endoscopic segment.

Below correlation of results of evaluation by clinical indices - Crohn's Disease Activity Index, van Hees Index, Harvey and Bradshaw Index, Oxford Index and Cape Town Index, and histological index - Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease, for patients with Crohn's disease. Correlation made between the above five mentioned clinical indices and the most represented section in the histological index.

| | | CLINICAL INDECES | | | | |
|--------------------|--------------------|------------------|----------------|---------------------------|--------------|-----------------|
| CD | | CDAI | van Hees Index | Harvey and Bradshaw Index | Oxford Index | Cape Town Index |
| ENDOSCOPIC INDEX | SES-CD global | 0,2355 | 0,2517 | 0,2041 | 0,0818 | 0,2010 |
| | CDEIS global | 0,2541 | 0,2366 | 0,2661 | 0,1482 | 0,2231 |
| | | CLINICAL INDECES | | | | |
| CD | | CDAI | van Hees Index | Harvey and Bradshaw Index | Oxford Index | Cape Town Index |
| HISTOLOGICAL INDEX | Hist score maximum | 0,1386 | 0,1027 | 0,1602 | -0,0014 | 0,1120 |

Table 59. Correlations of results for evaluation by clinical indices - Crohn's Disease Activity Index, van Hees Index, Harvey and Bradshaw Index, Oxford Index and Cape Town Index, and two endoscopic indices - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease and Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity for the control group. Correlation made between the above five mentioned clinical indices and the most and the most representative endoscopic segment.

Below correlation of results of evaluation by clinical indices - Crohn's Disease Activity Index, van Hees Index, Harvey and Bradshaw Index, Oxford Index and Cape Town Index, and histological index - Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease, for the control group. Correlation made between the above five mentioned clinical indices and the most represented section in the histological index.

| | | CLINICAL INDECES | | | | |
|--------------------|--------------------|------------------|----------------|---------------------------|--------------|-----------------|
| CONTROL | | CDAI | van Hees Index | Harvey and Bradshaw Index | Oxford Index | Cape Town Index |
| ENDOSCOPIC INDEX | SES-CD global | 0,3700 | -0,0249 | 0,0327 | 0,2139 | 0,2472 |
| | CDEIS global | 0,4042 | 0,0014 | 0,0521 | 0,2479 | 0,2449 |
| | | CLINICAL INDECES | | | | |
| CONTROL | | CDAI | van Hees Index | Harvey and Bradshaw Index | Oxford Index | Cape Town Index |
| HISTOLOGICAL INDEX | Hist score maximum | 0,0289 | 0,1284 | 0,3250 | 0,2065 | 0,2222 |

both CDAI and van Hees Index ($r = 0.2541$, $r = 0.2366$ respectively).

Negligible correlation was shown between all five clinical indices used for clinical assessment of severity of CD (CDAI, van Hees Index, Harvey and Bradshaw Index, Oxford Index and Cape Town Index), and histological Index - Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease.

Negligible correlation was also observed in the control group when endoscopic and clinical indices were compared, except that there were low correlations between SES-CD as well as CDEIS and clinical index CDAI ($r = 0,3700$ and $0,4042$, respectively). A low correlation coefficient of $0,3250$ was observed between CD histological index and Harvey and Bradshaw clinical index (Table 59).

In the researched group of patients with CD a significant correlation was demonstrated - according to the criteria used, defined as a moderate correlation, between the endoscopic index - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) and histological assessment made using the Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease in four of the five intestinal segments from which mucosal biopsies were taken. From all five intestinal segments the highest correlation was demonstrated in the terminal ileum where CD usually tends to localize. But lower moderate correlations were also obtained in the right side of the colon, the left side of the colon and the rectum.

In the researched group of patients with CD significant correlation was demonstrated - according to the criteria used, defined as a moderate correlation, between the endoscopic index - Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) and histological assessment made using the Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease in two of the five intestinal segments from which mucosal biopsies were taken. Moderate correlations were obtained in the terminal part of the ileum and right side of the colon (Table 60).

Table 60. Correlations of results for evaluation in histological index - Scoring System for Crohn's Disease and two endoscopic indices - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease and Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity for patients with Crohn's disease. Correlations made in five intestinal segments: terminal ileum (ILE), right colon (RCO), transverse colon (TRA), left colon (LCO) and rectum (REC).

Below correlation of results of evaluation by histological index - Scoring System for Crohn's Disease and two endoscopic indices - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease and Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity for patients with Crohn's disease. Correlation made between most affected by the disease section of bowel and the most changed by the disease endoscopic segment.

| CD | Hist ILE | Hist RCO | Hist TRA | Hist LCO | Hist REC |
|---------------|------------------|---------------|----------|---------------|---------------|
| SES-CD ILE | 0,5982 | 0,3844 | 0,2001 | 0,0788 | 0,2125 |
| SES-CD RCO | 0,1265 | 0,5079 | 0,3840 | 0,1764 | 0,3812 |
| SES-CD TRA | 0,0505 | 0,3846 | 0,4509 | 0,2383 | 0,2579 |
| SES-CD LCO | 0,0358 | 0,3187 | 0,4723 | 0,5077 | 0,5338 |
| SES-CD REC | 0,1364 | 0,2389 | 0,3828 | 0,3568 | 0,5504 |
| | | | | | |
| CD | Hist ILE | Hist RCO | Hist TRA | Hist LCO | Hist REC |
| CDEIS ILE | 0,5577 | 0,4499 | 0,3062 | 0,1724 | 0,2768 |
| CDEIS RCO | 0,2543 | 0,5640 | 0,4014 | 0,1283 | 0,3232 |
| CDEIS TRA | 0,1180 | 0,4009 | 0,4517 | 0,2414 | 0,2696 |
| CDEIS LCO | 0,0582 | 0,2587 | 0,4197 | 0,4323 | 0,5134 |
| CDEIS REC | 0,1109 | 0,1510 | 0,3004 | 0,2856 | 0,4840 |
| | | | | | |
| | Hist most severe | | | | |
| SES-CD global | 0,5988 | | | | |
| CDEIS global | 0,5537 | | | | |

At the same time in patients with CD a moderate correlation was demonstrated in an endoscopic assessment made by the use SES-CD Index and histological index (Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease) as well as between CDEIS and histological index, considering in each patient section of bowel with the most severe endoscopic changes, as well as an area with most representative inflammatory changes which were rated in a histological index. Correlation was also performed for the people in the control group (Table 61).

Table 61. Correlations of results for evaluation in histological index - Scoring System for Crohn's Disease and two endoscopic indices - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease and Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity for the control group. Correlations made in five intestinal segments: terminal ileum (ILE), right colon (RCO), transverse colon (TRA), left colon (LCO) and rectum (REC).

Below correlation of results of evaluation by histological index - Scoring System for Crohn's Disease and two endoscopic indices - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease and Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity for the control group. Correlation made between the highest scored section of bowel in histological index and the most changed endoscopic segment.

| CONTROL | Hist ILE | Hist RCO | Hist TRA | Hist LCO | Hist REC |
|---------------|------------------|----------|----------|----------|----------|
| SES-CD ILE | 0,3737 | -0,2125 | -0,2114 | -0,2328 | -0,2323 |
| SES-CD RCO | 0,1425 | 0,2148 | 0,1647 | 0,1833 | 0,0420 |
| SES-CD TRA | 0,3415 | 0,2023 | 0,3326 | 0,1691 | 0,1239 |
| SES-CD LCO | 0,2822 | 0,0886 | 0,1000 | 0,3654 | 0,0755 |
| SES-CD REC | 0,2822 | 0,0887 | 0,0897 | 0,3105 | 0,3409 |
| | | | | | |
| CONTROL | Hist ILE | Hist RCO | Hist TRA | Hist LCO | Hist REC |
| CDEIS ILE | 0,3737 | -0,2011 | -0,2002 | -0,2201 | -0,2196 |
| CDEIS RCO | 0,0906 | 0,2148 | 0,1704 | 0,1833 | 0,0420 |
| CDEIS TRA | 0,3450 | 0,2158 | 0,3452 | 0,1900 | 0,1432 |
| CDEIS LCO | 0,2877 | 0,1195 | 0,1341 | 0,3869 | 0,1129 |
| CDEIS REC | 0,2877 | 0,1131 | 0,1176 | 0,3364 | 0,3694 |
| | | | | | |
| | Hist most severe | | | | |
| SES-CD global | 0,1350 | | | | |
| CDEIS global | 0,1098 | | | | |

Next form of statistical analysis was to present the assessment results of each of the indices in CD patients as well as those from the control group in a form of descriptive statistical parameters: mean values, standard deviation, median and quartiles (Q25 and Q75). The results of severity assessment of the endoscopic, clinical and histological indices in CD patients compared with the control group with the use of Mann-Whitney test (Table 62).

Same statistical analysis was done for patients with UC and the control group and the results are presented below, also in a form of descriptive statistical parameters: mean values, SD, median, quartiles and Mann-Whitney test (Table 63).

Table 62. Assessment results in each of the indices in CD patients as well as in the control group presented in the form of descriptive statistical parameters: mean values, standard deviation, median, quartiles (Q25 and Q75) and Mann-Whitney test.

| SES-CD whole | | | | | | |
|----------------------------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------------------|
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| CD (n=71) | 8,55 | 7,51 | 3,00 | 7,00 | 13,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 1,31 | 1,74 | 0,00 | 1,00 | 2,00 | |
| CDEIS whole | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| CD (n=71) | 9,70 | 9,11 | 2,50 | 7,20 | 14,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 2,81 | 13,99 | 0,00 | 0,25 | 1,00 | |
| CDAI | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| CD (n=71) | 188,21 | 108,65 | 107,00 | 164,00 | 241,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 106,52 | 59,52 | 57,00 | 105,50 | 142,50 | |
| van Hees Index | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| CD (n=71) | 146,71 | 51,78 | 110,94 | 139,00 | 179,61 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 87,08 | 35,74 | 64,06 | 77,63 | 107,13 | |
| Harvey and Bradshaw Index | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| CD (n=71) | 8,65 | 4,60 | 5,00 | 8,00 | 11,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 4,60 | 3,36 | 2,50 | 4,00 | 5,00 | |
| Oxford Index | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| CD (n=71) | 3,70 | 1,82 | 3,00 | 4,00 | 5,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 1,50 | 1,04 | 1,00 | 1,50 | 2,00 | |
| Cape Town Index | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| CD (n=71) | 8,41 | 4,62 | 5,00 | 8,00 | 11,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 2,52 | 1,98 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | |

Table 63. Assessment results in each of the indices in UC patients as well as in the control group presented in the form of descriptive statistical parameters: mean values, standard deviation, median, quartiles (Q25 and Q75) and Mann-Whitney test.

| UCEIS global | | | | | | |
|----------------------------|---------|------|------|--------|------|--------------------|
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 7,57 | 2,26 | 6,00 | 7,00 | 9,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 3,62 | 1,09 | 3,00 | 3,00 | 4,50 | |
| Baron global | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 2,00 | 0,84 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 0,37 | 0,66 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | |
| Schroeder global | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 2,14 | 0,89 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 0,33 | 0,58 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | |
| Feagan global | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 2,49 | 1,31 | 1,00 | 2,00 | 4,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 0,38 | 0,69 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | |
| Powell-Tuck global | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 1,10 | 0,80 | 0,00 | 1,00 | 2,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 0,12 | 0,32 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| Rachmilewitz global | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 2,27 | 0,70 | 2,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 0,38 | 0,69 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | |
| Sutherland global | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 1,88 | 0,93 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 0,33 | 0,65 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| Lofberg global | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 2,10 | 0,85 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 0,38 | 0,69 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | |
| Lemman global | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 2,04 | 0,89 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 0,38 | 0,69 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | |
| Geboes index global | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 2,37 | 0,86 | 2,00 | 3,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 0,60 | 0,72 | 0,00 | 0,50 | 1,00 | |
| Sutherland global | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 1,88 | 0,93 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 0,33 | 0,65 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |

Table 63 (Continued). Assessment results in each of the indices in UC patients as well as in the control group presented in the form of descriptive statistical parameters: mean values, standard deviation, median, quartiles (Q25 and Q75) and Mann-Whitney test.

| UCDAI | | | | | | |
|-------------------------------|---------|-------|--------|--------|--------|--------------------|
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 7,12 | 3,25 | 4,00 | 8,00 | 10,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 1,29 | 1,36 | 0,00 | 1,00 | 2,50 | |
| Truelove and Witts | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 2,00 | 0,84 | 1,00 | 2,00 | 3,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 1,15 | 0,36 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | |
| Powell-Tuck | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 9,78 | 4,63 | 8,00 | 10,00 | 13,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 3,83 | 2,30 | 2,00 | 4,00 | 5,00 | |
| Schroeder - Mayo score | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 7,12 | 3,25 | 4,00 | 8,00 | 10,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 1,29 | 1,36 | 0,00 | 1,00 | 2,50 | |
| Rachmilewitz - CAI | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 10,10 | 5,21 | 6,00 | 10,00 | 14,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 3,29 | 2,25 | 2,00 | 3,00 | 4,50 | |
| Lichtiger | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 10,61 | 5,15 | 8,00 | 11,00 | 14,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 5,23 | 1,76 | 4,00 | 5,00 | 6,00 | |
| SEO - AI | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 149,08 | 52,00 | 101,00 | 148,00 | 184,20 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 96,35 | 19,08 | 84,73 | 92,10 | 106,85 | |
| Walmsley | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 8,47 | 4,62 | 5,00 | 9,00 | 11,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 2,87 | 1,75 | 2,00 | 2,00 | 4,00 | |
| IBOISS | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 9,51 | 4,09 | 7,00 | 11,00 | 13,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 3,13 | 1,84 | 2,00 | 3,00 | 4,00 | |
| Feagan - UCCS | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 6,31 | 2,93 | 4,00 | 6,00 | 9,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 1,85 | 1,47 | 1,00 | 1,00 | 3,00 | |
| MCOSOU - (Montreal) | | | | | | |
| group | average | SD | Q25 | median | Q75 | Test M-W |
| UC (n=49) | 1,76 | 0,90 | 1,00 | 2,00 | 2,00 | p<0,0001 |
| CONTROL (n=52) | 0,10 | 0,30 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |

6.5. SUMMARY OF RESULTS

On the basis of conducted research and statistical analysis the following results were obtained:

- In the group of patients with UC a significant correlation was shown - defined as a high correlation according to the criteria used, between all endoscopic Indices (patients were evaluated in nine indices), and three of the eleven evaluated clinical indices. Feagen clinical Index also showed high correlation with seven of the nine endoscopic indices evaluated, the other two endoscopic indices - the Baron Index and Powell-Tuck Index correlated with it to a moderate degree.
- In the group of patients with CD a correlation of a low coefficient value was demonstrated between the endoscopic index CDEIS and the Harvey and Bradshaw clinical index ($r = 0.2661$). The rest of the combinations showed a negligible correlation between the endoscopic indices and all five clinical indices. In this the highest of them was found between the SES-CD Index and both indices - CDAI and van Hees Index ($r = 0.2355$, $r = 0.2517$ respectively) as well as between CDEIS endoscopic Index and both CDAI and van Hees Index ($r = 0.2541$, $r = 0.2366$ respectively).
- In the correlation of Geboes histological index with eleven clinical indices in patients with a diagnosis of UC low correlation was shown in all comparisons. In this the highest correlation coefficient was shown for - UCDAI and Schroeder Index (same for both $r = 0.4779$), because these indices are almost exactly the same.
- Negligible correlation was shown between all five clinical indices used for clinical assessment of severity of CD and histological Index - Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease.
- In the researched group of patients with CD a significant correlation was demonstrated - according to the criteria used, defined as a moderate - between the endoscopic index - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD), and histological assessment made using the Scoring system for histologic disease Activity in Crohn's Disease in four of the five intestinal segments from which mucosal biopsies were taken. From all five intestinal segments the highest correlation was

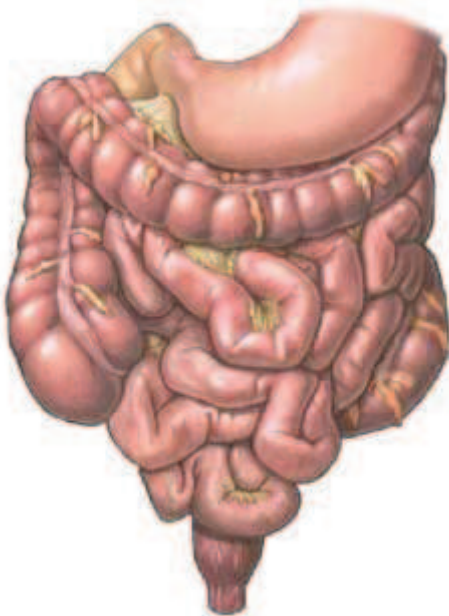
demonstrated in the terminal ileum, typical localization for CD. Lower - moderate correlations were also obtained in the right side of the colon, the left side of the colon and the rectum.

- In the researched group of patients with CD significant correlation was demonstrated - according to the criteria used, defined as a moderate correlation, between the endoscopic index - Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) and histological assessment made using the Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease in two of the five intestinal segments from which mucosal biopsies were taken. Moderate correlations were obtained in the terminal part of the ileum and right side of the colon.
- At the same time in patients with CD a moderate correlation was demonstrated in an endoscopic assessment made by the use SES-CD Index, and histological index (Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease) as well as between CDEIS and histological index, considering in each patient section of bowel with the most severe endoscopic changes, as well as an area with most representative inflammatory changes, which were assessed in a histological index.
- In patients with UC moderate correlation was demonstrated, according to the criteria of the correlation coefficient, between the two endoscopic indices - Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity as well as Baron Score, and histological results assessed in the Geboes Index in three of the four assessed sections of the colon – transverse colon, left part of the colon and the rectum. UC is usually located in these parts of the colon. In the right part of the colon correlation also existed in those two indices, though it was considered low.
- According to the results of tests performed during this research it can be said that currently the most optimal endoscopic index used in the diagnostic stage as well as in the assessment of treatment effects in CD is the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD). SES-CD correlates with histological index (Spearman's rank $r = 0.5988$), and to an equal measure as the CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) correlates with two of the clinical indices, CDAI and van Hees Index.

However, this is not a significant correlation ($r = 0.2355$ with correlation to CDAI and $r = 0.2517$ with correlation to van Hees Index).

- At the same time it can be stated that according to the results of tests performed, the most optimal endoscopic index used in the diagnostic stage as well as in the assessment of treatment effects in UC is the UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity). It showed the highest of all indices, according to the statistical criteria, moderate correlation with histological Geboes Index in three of the four assessed intestinal segments (TRA $r = 0.5193$, LCO $r = 0.5157$, REC $r = 0.6287$) as well as a high correlation with four clinical indices (UCDAI, Schroeder Index, IBOISS Index and Feagan Index).

CHAPTER 7: DISCUSSION



7. DISCUSSION

Endoscopy plays an integral role in the diagnosis, management, and surveillance of inflammatory bowel disease. Because there is no single pathognomonic test that establishes the diagnosis of IBD, endoscopy is useful in making the diagnosis, excluding other etiologies, differentiating Crohn's disease from ulcerative colitis. It also allows to define the patterns, extent, and activity of mucosal inflammation. Endoscopy enables direct visualization of the mucosa and allows biopsy acquisition for histologic evaluation. In established IBD diagnosis, endoscopy helps to influence clinical and surgical decisions, aids in targeting medical therapies, and allows for the management of inflammatory bowel disease related complications. Furthermore, endoscopy plays a key role in the surveillance of patients who are at increased risk for dysplasia and the development of colorectal cancer.

In UC, in order to evaluate the clinical disease activity and determine the disease extent various endoscopic indices (9 studied in this research project) have been developed, such as Baron Score, Powell-Tuck Score, Schroeder Score, Sutherland Endoscopic Index, Rachmilewitz Endoscopic Index, Löfberg Score, Lémann Endoscopic Index, Feagen Score, and most recently (2011) the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS).^{27,29,31,32,46,50,52,53,93} All were based on the granulation scattering of light, vascular pattern abnormalities, vulnerability of mucosa to bleeding (friability with or without spontaneous bleeding), (and mucosal damage (mucus, fibrin, exudates, erosions and ulcers). However, over the years no standard model has been established. Observation of vascular pattern, bleeding severity, presence of erosions and ulcerations on the surface can be easily recognized by all endoscopists, friability as well as other assessed variables (mucosal erythema, mucosal edema, mucopus, incidental friability, contact friability, extent of erosions or ulcerations) are very difficult to judge and there can be great variability between different observers. In their study of development of a new validated instrument for endoscopic assessment (UCEIS), Simon Travis and colleagues took that into consideration. They have evaluated ten different variables (descriptors) by assigning to them very clear definitions of severity of those descriptors and have tested the inter- and intra-observer variability for each descriptor. In the final endoscopic index model they have incorporated three best descriptors: vascular pattern (normal/patchy/complete obliteration), bleeding (none/mucosal/luminal mild/luminal moderate or severe), and erosions and ulcers (none/erosions/superficial ulcers/deep ulcers). These were the descriptors which were shown to explain 90% of the variance in the

overall assessment of endoscopic severity in the study.

As part of the research for this paper UCEIS was correlated with clinical and histological indices used in practice and clinical trial for assessment of clinical and histological disease activity. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity was found to moderately correlate with the Geboes histological index in three out of the four intestinal segments studied (left-colon, transverse colon and the rectum). These intestinal segments are usually affected by UC. One other index which also moderately correlated with histology in those three parts of the colon was the Baron Score, but the index highly correlated with only three clinical indices while UCEIS had high correlations with four. The highest correlation ($r = 0,7898$) was between the Lofberg Endoscopic Index and Improvement based on individual symptom score, probably because Lofberg is a very simple 3 grade score which does not even include normal appearance of mucosa and also because IBOISS has a sigmoidoscopic assessment as part of the clinical index. Rachmilewitz endoscopic has the second highest correlation ($r = 0,7876$) and correlated with the largest number of clinical indices, five in total, but only correlated in two intestinal segments with the Geboes histological index on a moderate level. In summary Rachmilewitz endoscopic index seems to be the one that best correlates with clinical assessment of UC, the USEIS in better correlated with the histological Geboes index. Overall UCEIS correlates the strongest when we consider, both the clinical and histological indices.

Endoscopic scoring system - Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS) that was developed in 1989 in order to assess severity of ileal and colonic disease, and validated for monitoring of CD is time consuming and unsuitable for routine endoscopic evaluation of CD patients. CDEIS requires visual analogue scale (VAS) transformations, and is too complicated, involving the analysis of multiple aspects of endoscopic lesions. It is based on the presence of four types of lesions: superficial ulcers, deep ulcers, ulcerated stenosis or stenosis without ulceration, all of which should be recorded in five different segments: terminal ileum, cecum or ascending colon, transverse colon, descending and sigmoid colon and the rectum.⁷⁴ After endoscopic evaluation, assessment and value recording, calculation is required to receive the severity score, which ranges from 0 to 44. This process is time consuming and not practical in the clinical setting. The differentiation between deep and superficial ulcers is difficult during endoscopy whereas size might be more important in this index. That same group that developed it – the GETAID group (Groupe d'Etudes

Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives), demonstrated in a publication (1992) that the use of endoscopy and CDEIS to guide therapeutic decisions with regard to corticosteroid therapy was not helpful.⁸⁶

In 2002, Depermo and co-workers developed and published a simplified endoscopic score based on ulcer size, ulcerated surface, affected surface and narrowing of the lumen present in the ileum, right colon, transverse colon, left colon and rectum, with a score ranging from 0 to 3. The calculations in SES-CD are easier and can be done faster than in CDEIS and the reproducibility of parameters was confirmed and as it was derived from the CDEIS it is therefore also highly correlated with CDEIS. Simple Endoscopic Score for CD is reliable, reproducible and much easy to use. It includes only relevant endoscopic lesions and avoids complicated measurements and conversions by using numerical values instead of visual analogue scale and therefore it allows for the score to be easily calculated by the endoscopist on site.^{75,88}

While conducting this research in patients with CD it was shown that SES-CD and CDEIS, both of the endoscopic indices most commonly used for assessment of mucosal lesions moderately correlate with CD histological index (Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease). SES-CD endoscopic index had a better result in the correlation because the correlation was moderate in four of the five sections from which biopsies were taken (terminal ileum, right colon, left colon, and the rectum). The highest of them being the one in the terminal part of the ileum, typical localization for Crohn's disease. In CDEIS the moderate correlation occurred only in two out of the five sections of the intestine studied (terminal ileum and right colon). Taking into consideration other studies which show close correlation of CDEIS (gold standard) and SES-CD, as well as demonstrating that in clinical routine, the SES-CD is easier to use and could replace the CDEIS.⁸⁷ It should be even further said that because SES-CD correlates better than CDEIS with histopathology results it should most surely be used in the clinical practice rather than CDEIS, even though the correlation of both of the endoscopic indices and the five clinical indices evaluated in this study is negligible (little if any correlation). Poor correlation of endoscopic indices and clinical indices was also reported in many published studies.

Although the above conclusions can be made there are some evident limitations of endoscopic scores of bowel lesions in Crohn's disease. For one the mucosal activity does not always reflect transmural damage and such complications of the disease as fistulas,

abscesses (eg. perianal, intra-abdominal) are not endoscopically evaluated and are not scored in any of the above indices. Another shortfall of the endoscopic indices is that there are still no validated endpoints for: endoscopic response, endoscopic remission or validated definition of complete mucosal healing. As Maneesh Dave states in his paper: “Currently, there is no validated definition of what constitutes mucosal healing in inflammatory bowel disease.”⁸⁹

In recent years mucosal healing is gaining more acceptance as a measure of disease treatment effectiveness, and is also becoming the desired endpoint in clinical trials. Why is mucosal healing important as the goal of IBD treatment? The main hypothesis in support of mucosal healing is that achieving mucosal healing may improve quality of life, prevent IBD relapse, minimize hospitalizations, and alter the natural history of the disease as well as to minimize the lifetime risk for surgical interventions. Mucosal healing is a more objective endpoint than clinical remission for evaluating inflammatory disease activity and should be used in both therapeutic trials and clinical practice for the management of IBD patients. Recent publications have correlated achievement of mucosal healing with good end-treatment outcomes. In clinical trials of UC, mucosal healing has been achieved with corticosteroids, 5-ASA, azathioprine, and infliximab, although it can only be maintained with the use of 5-ASA, immunosuppressive drugs and biological agents. In CD, mucosal healing has been achieved with corticosteroids, enteral nutrition (in pediatric patients), immunosuppressive drugs, infliximab, and adalimumab, and has been maintained with immunosuppressive drugs and biological agents.^{90,91,92}

In contrast to few indices to assess endoscopic disease activity in CD there are numerous endoscopic indices that have been used to assess disease activity in clinical trials of UC.^{27,30,31,32,46,50,52,53,93} Physicians need to remember this point when comparing the rates of mucosal healing across studies, since minor changes in the definition of mucosal healing or the use of indices with just slight changes to their variables may result in considerable differences in healing rates presented.

Mucosal healing as assessed by endoscopy is a useful tool evaluating and guiding response to therapy in patients with IBD. However, performing endoscopy on a frequent, regular basis may have drawbacks. Patients discomfort and compliance are both issues. Also, while generally considered to be a low-risk procedure, diagnostic endoscopy still carries risk of perforation, bleeding, and cardiovascular risks due to anesthesia, especially in patients

with inflammatory bowel diseases. In addition, endoscopy is an expensive procedure, and frequent endoscopy may not prove to be cost effective. Finally, colonoscopy without biopsies may not be able to completely assess treatment response, may not diagnose early neoplastic lesions or predict long-term outcomes such as hospitalizations or surgical procedures.

Newer clinical trials are incorporating mucosal healing as an endpoint for evaluation of efficacy. However, we do not yet have prospective trials demonstrating that escalation of therapy to achieve mucosal healing alters long-term outcomes for patients. ECCO consensus conference on mucosal healing in IBD concluded that mucosal healing is important, but this conference highlighted the need for large, prospective studies assessing the impact of mucosal healing on the natural course of the disease. The use of different indices by endoscopists for endoscopic assessment does not help the researchers.⁹³

Overall, mucosal healing is a good goal that we should strive to achieve in our patients on a regular basis. However, until endoscopists have no standardized definition of mucosal healing and a consistently used, prospective validated measurement scale with good inter-observer agreement, mucosal healing alone will be insufficient to guide therapy. Currently as this study shows the best measure for evaluation of mucosal changes in UC is the newly developed Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) and in CD the Simple Endoscopic Score for CD (SES-CD). That is why these indices should be used in each colonoscopic procedure performed by an endoscopist evaluating the mucosa of a patient with IBD. This is crucial for patient follow-up and modification of treatment in time to change the natural course of the disease. Such actions this will standardize the presentation assessment and help to guide the patient in their treatment.

In a study of patients with longstanding UC who were undergoing surveillance colonoscopy, a universal analysis by Rutter and coworkers showed that the degree of colonoscopic and histologic inflammation correlated with risk of colorectal neoplasia; however, in the multivariate analysis, only histologic inflammation was an important determinant of risk.⁹⁴ In the interesting, subsequent follow-up study, the same group showed that UC patients who had microscopically normal colon had a 5-year colorectal cancer risk similar to that of general population. Postinflammatory polyps as well as strictures on endoscopy were associated with a significantly increased cancer risk.⁹⁵ One thing can be said for sure IBD definitely increases the risk of colon cancer and long standing

inflammation (chronic inflammation) even more so. We should strive for mucosal healing and endoscopic changes seen macroscopically should be monitored for improvement and response to treatment with endoscopic indices. But one of the major difficulties in indentifying dysplastic mucosa during colonoscopy arises in that the majority of changes occur within macroscopically normal tissue. As a result, the accuracy in predicting dysplasia correlates with the number of biopsies taken. It has been estimated that to exclude dysplasia with a 90% certainty, 33 biopsy specimens are required, and to increase the accuracy to 95%, nearly twice the number of biopsy specimens are required.⁹⁶ This is probably why in the analysis of research for this dissertation moderate correlations were obtained between endoscopic indices and histological once in both UC and CD. We are not always able to take a biopsy from the site that we see macroscopically changed in endoscopic study, sometimes changes in close vicinity are biopsied and histological picture from those sites can be totally different. Even if the proper place is biopsied it might not be enough material, the material might be damaged by the biopsy procedure itself or during preparation. Therefore the number of biopsies is crucial in showing the actual state of the disease process. The more biopsies are taken the better chance of diagnosis of the sites histologically most severely changed by inflammatory bowel disease.

Current surveillance strategies call to minimize clinical relapse periods, annual colonoscopy, with multiple biopsies (4 circumferential) taken at every 10 cm intervals, with additional biopsies taken from sites of strictures or raised lesions.

Transmural disease is an important feature and a unique feature of CD. Colonoscopy with biopsy is not a procedure for the diagnosis of transmural disease. Endoscopy also is an invasive technique that is difficult to repeat in patients. However, this feature can be evaluated with a computer tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI) assessing the disruptive layered structure of bowel wall. An interesting study has shown that the magnitude of various quantitative MRI changes, such as wall thickening, contrast signal intensity, and relative contrast enhancement, parallel the severity of endoscopic lesions in Crohn's disease. This finding has enabled the definition of magnetic resonance activity index (MRAI) for CD activity that correlates well with the CDEIS.⁹⁷ Additionally, endoscopic ultrasound (EUS) has been used to assess transmural disease.^{98,99,100} However EUS has not become a standard of care to assess the patient with CD versus UC patient. Crohn's disease causes asymmetric wall thickening, and in UC it is defined as a thickened third layer

consistent with the muscularis mucosa. In patients with penetrating type of Crohn's disease with intra-abdominal fistulas or perianal fistulizing disease endoscopic assessment might not be as important as in patients who present non-penetrating and non-stenotic disease or have just luminal stenotic disease with characteristic mucosal changes. This aspect shows a shortfall in the endoscopic assessment. Endoscopic indices used in CD do not take into consideration such changes and they might not be visible on endoscopy, but they are very important. Endoscopic index score in such a patient will be low and is not representative of the disease severity. Therefore in the diagnosis and treatment all available information from history taking, physical exam, biochemical and radiological studies, as well as other diagnostic modalities all have to be taken into consideration. Endoscopy alone in a good number of cases is not enough. In such patients depending on the type of the disease or its localization other indices can be used, such as Irving Score (Table 34) or Perianal Crohn's Disease Activity Index (Table 36) for patients with perianal disease to assess severity of the disease process and its complications. In patients with the disease localized in the small intestine non accessible to standard endoscopy (colonoscopy, gastroscopy) the use of capsule endoscopy and available Capsule Endoscopy Scoring Index⁸² (Table 41) can help in the assessment of disease activity and in making therapeutic decisions. These indices were not studied in this thesis but were gathered because of their importance and their usefulness should be studied in subsequent research. The diagnostic yield of capsule endoscopy for CD ranges from 10% to 71% depending on the clinical setting. Capsule endoscopy has been shown to be more sensitive in the diagnosis of small bowel CD than CT enterography, small bowel follow through, and enteroclysis.^{101,102} However the precise role of capsule endoscopy in the clinical management of patients with CD is yet to be defined.

As seen in this study endoscopy and histology is so crucial in the diagnosis, treatment and follow-up of IBD patients the initiation of the use of both of them simultaneously was inevitable. Standard white light endoscopy only allows the investigation of the mucosal surface and the surrounding blood vessels at low magnification. Recent advances in endoscopic imaging techniques have revolutionized the diagnostic approach in patients with IBD. Several new emerging endoscopic imaging techniques can visualize new mucosal details even at the cellular and subcellular level. Such techniques include: chromoendoscopy, magnification endoscopy, confocal spectroscopy, laser endomicroscopy and endocytoscopy.¹⁰³ Maybe in the near future these modern endoscopic techniques will be

widely available and will make the diagnosis and management of patients with IBD much easier. For now white light endoscopy remains the gold standard.

Endoscopy in recent years is gaining competition from the ongoing process of development of reliable fecal markers to assess inflammation in IBD. As they are derived from stool they are of easy access. They may also have a higher specificity than serum markers, since they may reflect intestinal rather than systemic inflammation, a result of the close contact of stools with intestinal mucosa and of the possibility that it may wash out molecules related to inflammation or damage. Finally fecal markers are gaining popularity because they may cause patients to avoid having to go through frequent endoscopies, since these markers are related to mucosal inflammation and might be able to assess disease activity in the intestine.^{104, 105} The performance of the fecal marker lactoferrin, PMN elastase and calprotectin, along with CRP and clinical indices, compared to endoscopic measures of inflammation has been evaluated. The three fecal markers are able to define disease activity both in UC and CD, and distinguish IBD from IBS in some situations depending on the marker, even in the absence of disease activity. None of the three markers seem to be superior in their ability to reflect endoscopic inflammation, but all three are superior to CRP in their diagnostic accuracy.¹⁰⁶ Calprotectin can be used in disease monitoring, showing a closer correlation to endoscopic and histological evidence of inflammation than clinical indices, and confirming inflammatory activity before the manifestation of clinical signs.^{107,108} However, calprotectin seems more predictive of relapse in UC than in CD.¹⁰⁹ Fecal calprotectin was shown also to be useful screening tool for identifying patients who are most likely to need endoscopy for suspected IBD.¹¹⁰ But for now endoscopic evaluation and assessment of inflammatory mucosal changes with a naked eye remains irreplaceable.

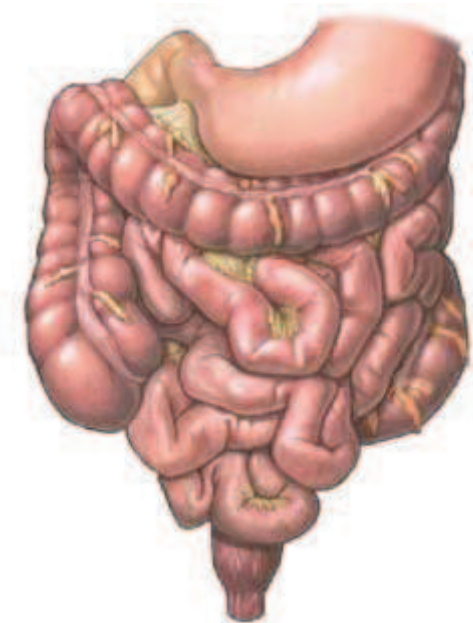
Conducted studies showed the correlations between endoscopic, clinical and histological indices so important in the diagnosis, determination of extent and severity of the disease, assessment of response to treatment and mucosal healing, monitoring of disease activity and surveillance of mucosal dysplasia. Currently it seems the most optimal endoscopic index used for mucosal assessment in UC is the recently developed UCEIS. This index has good inter-observer agreement for the most important variables seen in UC: vascular pattern, bleeding and erosions and ulcerations. They are very clearly defined as compared to other UC indices. This study has shown that UCEIS has the highest of all indices – correlation coefficient with Geboes histological Index in three of the four assessed

intestinal segments (TRA $r = 0.5193$, LCO $r = 0.5157$, REC $r = 0.6287$) as well as a high correlation with four clinical indices (UCDAI, Schroeder Index, IBOISS Index and Feagan Index). Although this index is in the process of being validated this study showed that currently it is the best available method for assessment of endoscopic changes in UC.

According to the results of tests performed during this research it can be said that currently the most optimal endoscopic index used in the diagnostic stage as well as in the assessment of treatment effects in CD is the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD). SES-CD correlates moderately with histological index (Scoring System for Crohn's Disease) in four out of the five studied intestinal segments (CDEIS only correlates in two segments), and to an equal measure as the CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) correlates with two of the clinical indices, CDAI and van Hees Index. Almost all publications also point to the fact that there is no good correlation between endoscopy and clinical assessment in CD patients. SES-CD is also a much simpler to use, reliable and reproducible. It includes only relevant endoscopic lesions and avoids complicated measurements and conversions by using numerical values. Because of these assets SES-CD should soon replace the CDEIS both in practice and clinical trials.

It is worth noting that all the clinical indices correlated poorly (low correlation) with the Geboes histological index in UC. Little or no correlation was also found during this research between the five clinical indices studied and histological index – Scoring System for CD. This poor correlation between the clinical aspect of the disease in both cases and the histologically evaluated intestinal biopsies points to the need for more frequent histological evaluation because clinically inactive disease does not mean absence of inflammatory activity. It also points to the importance of surveillance because even in clinically inactive disease neoplastic transformation can take place with active mucosal inflammation especially in a patient with long-standing disease process. Further studies are needed to develop standardized endoscopic scoring systems for mucosal healing that will be validated in prospective clinical trials evaluating long-term outcomes for both Crohn's disease and ulcerative colitis. When this will be done only the validated endoscopic indices will be used in clinical practice by physicians as well as by research professionals.

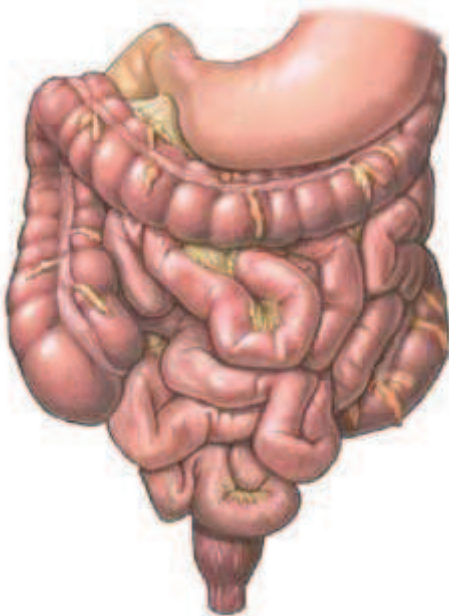
CHAPTER 8: CONCLUSIONS



8. CONCLUSIONS

1. High correlation was shown between three of the eleven evaluated clinical indices – IBOISS, UCDAI, and Schroeder index, and all nine endoscopic indices - UCEIS, Baron Score, Schroeder Index, Feagan Index, Powell-Tuck Index, Rachmilewitz Index, Sutherland Index, Lofberg Index and Lemman Index. IBOISS (Improvement Based on Individual Symptoms Score) is an index with the highest correlation with all the endoscopic indices used in UC. These indices should be used in clinical evaluation of disease activity in all UC patients.
2. Correlation between the clinical disease activity and the severity of endoscopic lesions in CD was shown in this study to be poor. Therefore it seems crucial to perform endoscopic evaluations not only for the purpose of making the diagnosis and to evaluate the effectiveness of pharmacotherapy, but also in CD patients who do not have symptoms or have very little symptoms of the disease.
3. This study has also shown that SES-CD endoscopic index in CD patients and UCEIS endoscopic index in UC moderately correlate with histological indices. Therefore the above mentioned endoscopic indices should be used on routine basis for mucosal evaluation in patients with IBD for the purpose of endoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer.
4. Currently the optimal endoscopic index used in the diagnostic stage as well as in the assessment of treatment effects in UC is the UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity).
5. According to the results of studies performed, the optimal endoscopic index used in the diagnostic stage and in the assessment of treatment effects in CD is the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD).
6. The above mentioned indices (UCEIS in UC and SES-CD in CD) should be used in clinical practice when the severity of endoscopic lesions is being evaluated as well as in clinical trials and training because both of them have been shown to be optimal.
7. Establishing mucosal healing as an important end point in clinical trials and as a desirable goal in clinical practice proves that the therapeutic goals for IBD patients have changed. Therefore endoscopic indices, shown in this study to be optimal, should be used for mucosal assessment in both UC (UCEIS) and CD (SES-CD).

CHAPTER 9: LITERATURE



9. LITERATURE

1. The Crohn's and Colitis Foundation of America. Available at: <http://www.cdfa.org/about/press/epidemiologyfacts>.
2. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May; 126(6):1504-17.
3. Noomen, CG et al. Update on Genetics in Inflammatory Disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* (2009) 23, 233-243.
4. Caprilli, R and Frieri, G. The dyspeptic macrophage 30 years later: An update in the pathogenesis of Crohns disease. *Digestive and Liver Disease* (2009) 41, 166-168.
5. Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: Increased age, adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology*. 1996; 111:597-603.
6. Koutroubakis I, Manousos ON, Meuwissen SG, Pena AS. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology*. 1996 Mar-Apr; 43(8):381-93.
7. Lichtenstein, GR et al. Management of Crohns Disease in Adults. *The American Journal of Gastroenterology* (2009), 1-19.
8. Waye JD. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 1977; 23:150.
9. Waye JD. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications and differential diagnosis. *Med Clin North Am* 1990; 74:51.
10. Wejman J., Bartnik W. Atlas kliniczno-patologiczny nieswoistych chorób zapalnych jelit. Termedia, Poznań 2011.
11. Haber GB. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1987; 32:16S.
12. Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:558.
13. G. P. Jevon, R. Madhur. Endoscopic and Histologic Findings in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010 March; 6(3): 174–180.
14. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Apr 2011;106(4):661-73.
15. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, Kane SV, Moayyedi P. Once-Daily Dosing vs. Conventional Dosing Schedule of Mesalamine and Relapse of Quiescent Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. Dec 2011;106(12):2070-7.
16. D'Haens G, Sandborn WJ, Barrett K, Hodgson I, Streck P. Once-Daily MMX[®] Mesalamine for Endoscopic Maintenance of Remission of Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. May 8 2012.
17. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Apr 2011;106(4):601-16.
18. Esteve M, Gisbert JP. Severe ulcerative colitis: at what point should we define resistance to steroids?. *World J Gastroenterol*. Sep 28 2008;14(36):5504-7.

19. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. Sep 28 2008;14(36):5508-11.
20. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Apr 2011;106(4):590-9.
21. Amber J. Tresca. Treatments for Inflammatory Bowel Disease (IBD): Medical Therapy For IBD Can Include Medications And Surgery. About.com Guide. Updated May 26, 2012.
22. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Apr 2011;106(4):644-59, quiz 660.
23. [Best Evidence] Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. Oct 2009;137(4):1250-60; quiz 1520.
24. Shen B. Crohn's disease of the ileal pouch: reality, diagnosis, and management. *Inflamm Bowel Dis*. Feb 2009;15(2):284-94.
25. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55:749-753.
26. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955; 2:1041-1048.
27. Powell-Tuck J, Day DW, Bucknell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones JE. Correlation between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1982; 27:533-537.
28. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Zimmermann EM. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis? *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:355-361.
29. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 1987; 317:1625-1629.
30. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJS, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353:2462-2476.
31. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, Martin T, Sparr J, Prokipchuk E, Borgen L. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987; 92:1894-1898.
32. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989; 298:82-86.
33. Rutgeerts P. Comparative efficacy of coated, oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) and sulphasalazine for maintaining remission of ulcerative colitis. International Study Group. *Aliment Pharmacol Ther*. 1989; 3:183-191.

34. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporine in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet*. 1990; 336:16-19.
35. Lichtiger S Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994; 330:1841-1845.
36. Targan SR, Salzberg BA, Mayer L, Hommes D, Hanauer S, Mahadevan U, Reinisch W, Plevy SE, Dignass AU, Van Assche G, Buchman A, Mechkov G, Krastev Z, Lowder JN. A phase I-II study: multiple dose levels of visilizumab are well tolerated and produce rapid and sustained improvement in ulcerative colitis patients refractory to treatment with IV steroids (IVSR-UC). *Gastroenterology*. 2005; 128 (Suppl 2) (abstr.)
37. Seo M, Okada M, Yao T, et al. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1992; 87: 971-976.
38. Seo M, Okada M, Yao T, et al. Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis; comparison of a new activity index and Truelove and Witts classification. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90:1759-1763.
39. Sao M, Okada M, Yao T, Matake H, Maeda K, Oh K. Evaluation of the clinical course of active attacks in patients with ulcerative colitis through the use of an activity index. *J Gastroenterol*. 2002; 37:29-34.
40. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, Vilien M, Strom M, Danielsson A, Verbaan H, Hellstrom PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as a rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005; 128:1805-1811.
41. Seo M, Okada M, Maeda K, Oh K. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2124-2129.
42. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, Safdi M, and the Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88:1188-1197.
43. Hanauer S, Robinson M, Pruitt R, Lazenby AJ, Persson T, Nilsson LG, Walton-Bowen K, Haskell LP, Levine JG, for the US Budesonide Enema Study Group. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. *Gastroenterology*. 1998; 115:525-532.
44. Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998; 43:29-32.
45. Levine DS, Riff DS, Pruitt R, Wruble L, Koval G, Sales D, Bell JK, Johnson LK. A randomized, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75g), balsalazide (2.25g) and mesalamine (2.4g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:1398-1407.
46. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak R, Pare P, McDonald JWD, Dube R, Cohen A, Steinhardt H, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. *N Engl J Med*. 2005; 352:2499-2507.

47. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S., Reinisch W., Geboes K., Barakauskiene A., Feakins R., Flejou J.F., Herfarth H., Hommes D.W., Kupcinskas L., Lakatos P.L., Mantzaris G.J., Schreiber S., Villanacci V., Warren B.F. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). *Journal of Crohn's and Colitis*. 2008; 2:1-23.
48. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19(suppl A):5-36.
49. Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis and treatments. *Gastroenterology*. 1994; 107:1856-60.
50. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J*. 1964; 1:89-92.
51. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Katz S, Safdi M, Woogen S, Regalli G, Yeh C, Smith-Hall N, Ajayi F. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:2478-2485.
52. Löfberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, Schiöler R, Danielsson A, Suhr O, Graffner H, Pålman L, Matzen P, Møller-Petersen JF. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1994; 8 (6):623-629.
53. Lémann M, Galian A, Rutgeerts P, Van Heuverzwijn R, Cortot A, Viteau JM, Elewaut, Belaiche J, Froguel E, Modigliani R. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9(5):557-562.
54. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut*. 1991; 32:174-178.
55. Gibson PR, Fixa B, Pekarkova B, Batovsky M, Radford-Smith GT Jr, Gabalec L, Florin TH, Greinwald R. Comparison of the efficacy and safety of Eudragit-L-coated mesalazine tablets with ethyl-cellulose-coated mesalazine tablets in patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:1017-1026.
56. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. Special Reports and Reviews: A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trial of Medical Therapy in Adults with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2007; 132:763-786.
57. Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut*. 2000; 47:404-409.

58. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, Goldman H. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*. 1993; 17:869-875.
59. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA, Theodossi A, Williams GT. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol*. 1997; 50:93-105.
60. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976; 70:439-444.
61. Working party EMEA. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's disease. www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/228499.pdf 2007.
62. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's disease activity index (CDAI). *Gastroenterology*. 1979; 77:843-846.
63. Minderhound IM, Samson Melvin, Oldenburg B. Clinical Review: What Predicts Mucosal Inflammation in Crohn's Disease Patients? *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13(12):1567-1572.
64. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980; 1: 514.
65. Gomes P, du Boulay C, Smith CL. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut*. 1986; 27:92-95.
66. Hees PA van, Elteren PH van, Lier HJ van, Tongeren JH van. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol*. 1995; 20:27-32.
67. de Dombal FT, Softley A. IOIBD report no 1: Observer variation in calculating indices of severity and activity in Crohn's disease. International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 1987; 28:474-481.
68. Myren J, Bouchier IA, Watkinson G. The OMGE multinational inflammatory bowel disease survey 1976-1986. A further report on 3175 cases. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1988; 144:11-19.
69. Wright JP, Marks IN, Parfitt A. A simple clinical index of Crohn's disease activity – the Cape Town index. *S Afr Med J*. 1985; 68:502-503.
70. Elliott PR, Lennard-Jones JE, Hathway N. Simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980; 19:1:876.
71. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:27-32.
72. Present DH, Rutgeerts P, Targan S. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-1405.

73. Pikarsky AJ, Gervaz P, Wexner SD. Perianal Crohn's Disease: A New Scoring System to Evaluate and Predict Outcome of Surgical Intervention. *Arch Surg.* 2002; 137:774-777.
74. Mary JY, Modigliani R: Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut.* 1989; 30:983-989.
75. Daperno M, van Assche G, Bulois P i wsp. Development of Crohn's disease endoscopic score (CDES): A simple index to assess endoscopic severity of Crohn's disease [abstract]. *Gastroenterology.* 2002; 122:A216.
76. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et. al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990; 99:956-963.
77. Katz JA. Postoperative endoscopic surveillance in Crohn's disease: bottom up or top down? *Gastrointest. Endosc.* 2007; 66:541–543.
78. Blum E, Katz JA. Postoperative therapy for Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15:463–472.
79. Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1998; 115:259–267.
80. Pascua M, Su C, Lewis JD, Brensinger C, Lichtenstein GR. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28:545–556.
81. Mekhjian HS, Switz DM, Watts HD, Deren JJ, Katon RM, Beman FM. National Cooperative Crohn's Disease Study: factors determining recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology.* 1979; 77:907–913.
82. Gralinek M, Defranchis R, Seidman E, Leighton JA, Legnani P, Lewis BS. Development of capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27:146-154.
83. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, i wsp. Early lesions caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1998; 114:262-267.
84. Munro Hazard B. *Statistical Methods for Health Care Research.* Lippincot Williams & Wilkins, 2005.
85. Crawford JM. "The Gastrointestinal tract, Chapter 17". In Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins Pathologic Basis of Disease: 5th Edition.* W.B. Saunders and Company, Philadelphia, 1994.
86. Landi B, Anh TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP, Boris P, See A, Metman EH, Florent C. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1992; 102: 1647-1653.

87. Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Endoscopic Evaluation of Crohn's Disease Activity: Comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16(12): 2131-2136.
88. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60:505-515.
89. Maneesh D, Loftus EV. Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease – A True Paradigm of Success? *Gastroenterology & Hepatology.* 2012; 8(1): 29-38.
90. Van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (CA2). *Gastroenterology.* 1995; 109: 129-135.
91. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1997; 112: 1475-1481.
92. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, et al. Endoscopic and histological healing with Infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology.* 1999; 116: 1029-1034.
93. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, Feagen BG, Hanauer SB, Lemann M, Lichtenstein GR, Marteau PR, Reinisch W, Sands BE, Yacyshyn BR, Bernahardt CA, Mary JY, Sandborn WJ. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). UCEIS Working Group 2011. *Gut* 2011. (Gut Online First) doi: 10.1136/gutjnl-2011-300486.
94. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2004; 126: 451-459.
95. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in long-standing ulcerative colitis: endoscopic appearance help predict cancer risk. *Gut.* 2004; 53: 1813-1816.
96. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 203:1611-1620.
97. Rimola, J et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009;58: 1113-1120.
98. Hildebrandt U, Kraus J, Ecker KW, et al. Endosonographic differentiation of mucosal and transmural nonspecific inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1992; 24 (Suppl 1):359-63.
99. Shimizu S, Tada M, Kawai K. Value of endoscopic ultrasonography in the assessment of inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1992; 24 (Suppl 1):354-8.
100. Shimizu S, Tada M, Kawai K. Endoscopic ultrasonography in inflammatory bowel diseases. *Gastrointestinal Endosc Clin North Am* 1995;5:851-9.

101. Eliakim R, Fischer D, Suissa A et al. Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:363-7.
102. Voderholzer WA, Beinhoelzl J, Rogalla P, et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: A prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005; 54:369-73.
103. Neumann H, Neurath MF, Mudler J. New endoscopic approaches in IBD. 2011; 17(1): 63-68.
104. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55:426-431.
105. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut* 2009; 58: 859-868.
106. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 162-169.
107. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turynen U, Farkkila M. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1392-1398.
108. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.
109. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, Ricchiuti A, Marchi S, Bottai M. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364-368.
110. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3369.

CHAPTER 10: PHILOSOPHY DOCTORATE (PH.D.) DISSERTATION SUMMARY



10. PHILOSOPHY DOCTORATE (PH.D.) DISSERTATION SUMMARY

Inflammatory bowel disease (IBD) is a general term for a group of chronic inflammatory disorders of unknown etiology involving the gastrointestinal tract. Chronic IBD may be divided into two major groups, ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), clinically characterized by recurrent inflammatory involvement of intestinal segments with several manifestations often resulting in an unpredictable course. Ulcerative colitis is an inflammatory chronic disease primarily affecting the colonic mucosa; the extent and severity of colon involvement are variable. In its most limited form it may be restricted to the distal rectum, while in its most extended form the entire colon is involved. Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease that can involve any portion of the gastrointestinal tract but most commonly presents with inflammatory changes of the distal small intestine and proximal colon. To date, medical therapy has been palliative and >50% of patients with Crohn's disease undergo surgical resection to treat complications such as strictures, fistulas, or abscesses.

Assessment of endoscopic activity of the disease is of growing importance in ulcerative colitis and in Crohn's disease both in clinical practice and in therapeutic trials. In patients with inflammatory bowel disease (IBD), endoscopy can be used for the diagnosis of extent and severity of disease, measurement of treatment effects, treatment delivery, and cancer surveillance. The combination of clinical remission and mucosal healing represents a major goal of the different treatment strategies for both Crohn's disease and ulcerative colitis, especially of biologic and immunomodulatory therapies. The available studies that have addressed the issue of mucosal healing in the large bowel so far have been inconclusive: some show endoscopic improvement, while others do not.

Aim

The aim of PhD dissertation was to try to answer the following questions:

- Which of the endoscopic indices used in UC for evaluation of mucosal changes, correlate with currently used clinical indices for determination of UC disease activity?
- Which of the endoscopic indices used in CD for evaluation of mucosal changes, correlate with currently used clinical indices for determination of CD disease activity?
- Which of the endoscopic indices correlate with the results of histopathological examination evaluated in UC patients by the use of Geboes Index?

- Which of the endoscopic indices correlate with the results of histopathological examination evaluated in CD patients by the use of Scoring System for Histological Disease Activity in Crohn's disease?
- Which of the currently used endoscopic indices is the optimal endoscopic index for the use in diagnostic workup and evaluation of treatment outcome in UC?
- Which of the currently used endoscopic indices is the optimal endoscopic index for the use in diagnostic workup and evaluation of treatment outcome in CD?

Materials and methods:

Two groups of patients with a confirmed diagnosis of UC (49 patients) and the diagnosis of CD (71 patients) as well as 52 people without a diagnosis of GI tract disease, which constituted the control group, were studied as to the severity of their disease, as well as to the severity of inflammatory changes in the course of their illness. Evaluation was conducted with the use of clinical, endoscopic and histopathological indices. Endoscopic indices used in UC and CD were then correlated with different clinical and histopathological indices with the aim to find the strongest correlations. With clinical remission and mucosal healing being major goals of treatment good correlations between endoscopic and clinical indices would give the possibility of less frequent endoscopic studies performed in every patient during the therapeutic process. Strong correlation with endoscopic indices and histopathology would also be very useful in clinical practice. It might, for example, speed up initiation of pharmacotherapy or decision to send the patient for surgery.

Results:

In the studied group of patients with UC high correlation was shown between all nine endoscopic indices - UCEIS, Baron Score, Schroeder Index, Feagan Index, Powell-Tuck Index, Rachmilewitz Index, Sutherland Index, Lofberg Index and Lemman Index, and three of the eleven evaluated clinical indices - UCDAI, Schroeder Scale as well as IBOISS. Feagan clinical index also showed high correlation with seven of the nine endoscopic indices evaluated.

In the group of patients with CD low correlation was demonstrated between the endoscopic index CDEIS and the Harvey and Bradshaw clinical index ($r = 0.2661$). The rest of the combinations showed a negligible correlation between the endoscopic indices (CDEIS and SES-CD) and all five clinical indices studied. In this the highest of them was found between the SES-CD Index and both indices - CDAI and van Hees Index ($r = 0.2355$, $r = 0.2517$

respectively) as well as between CDEIS endoscopic Index and both CDAI and van Hees Index ($r = 0.2541$, $r = 0.2366$ respectively).

Low correlation was shown between Geboes histopathological index and eleven clinical indices used for evaluation in patients with a diagnosis of UC. In this the highest correlation coefficient was shown for - UCDAI and Schroeder Index ($r = 0.4779$, $r = 0.4779$), these values are equal, because those indices are almost exactly the same.

Negligible correlation was shown between all five clinical indices used for clinical assessment of severity of CD (CDAI, van Hees Index, Harvey and Bradshaw Index, Oxford Index and Cape Town Index) and histological Index (Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease).

Simultaneously moderate correlation was demonstrated in the researched group of patients with CD between the SES-CD and histopathological assessment made using the Scoring system for histologic disease Activity in Crohn's Disease in four of the five intestinal segments from which mucosal biopsies were taken. The highest correlation was demonstrated in the terminal part of ileum where CD usually tends to localize. But lower moderate correlations were also obtained in the right side of the colon, the left side of the colon and the rectum.

Researched Crohn's disease group of patients also showed moderate correlation, between the CDEIS endoscopic index and the histopathological index mentioned above in two of the five intestinal segments from which mucosal biopsies were taken. Moderate correlations were obtained in the terminal part of the ileum and the right side of the colon.

Moderate correlation was also demonstrated in an endoscopic assessment made by the use of SES-CD index and histopathological index (Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease) as well as between CDEIS and histopathological index, when bowel section with the most severe endoscopic changes was correlated, in each CD patient, with an area having the most representative histopathological inflammatory changes.

In patients with UC moderate correlation was demonstrated between the two endoscopic indices - UCEIS as well as Baron Score and histopathological results assessed in the Geboes Index. This moderate correlation was seen in three of the four assessed sections of the colon – transverse colon, left part of the colon and the rectum. UC is usually located in these parts of the colon.

Conclusions:

- High correlation was shown between three of the eleven evaluated clinical indices – IBOISS, UCDAI, and Schroeder index, and all nine endoscopic indices - UCEIS, Baron Score, Schroeder Index, Feagan Index, Powell-Tuck Index, Rachmilewitz Index, Sutherland Index, Lofberg Index and Lemman Index. IBOISS (Improvement Based on Individual Symptoms Score) is an index with the highest correlation with all the endoscopic indices used in UC. These indices should be used in clinical evaluation of disease activity in all UC patients.
- Correlation between the clinical disease activity and the severity of endoscopic lesions in CD was show in this study to be poor. Therefore it seems crucial to perform endoscopic evaluations not only for the purpose of making the diagnosis and to evaluate the effectiveness of pharmacotherapy, but also in CD patients who do not have symptoms or have very little symptoms of the disease.
- UCEIS endoscopic index in UC patients and SES-CD endoscopic index in CD patients moderately correlate with histological indices. Therefore the above mentioned endoscopic indices should be used on routine basis for mucosal evaluation in patients with IBD for the purpose of endoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer.
- Currently the optimal endoscopic index used in the diagnostic stage as well as in the assessment of treatment effects in UC is the UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity).
- According to the results of studies performed, the optimal endoscopic index used in the diagnostic stage and in the assessment of treatment effects in CD is the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD).
- The above mentioned indices (UCEIS in UC and SES-CD in CD) should be used in clinical practice when the severity of endoscopic lesions is being evaluated as well as in clinical trials and training because both of them have been shown to be optimal.
- Establishing mucosal healing as an important end point in clinical trials and as a desirable goal in clinical practice proves that the therapeutic goals for IBD patients have changed. Therefore endoscopic indices, shown in this study to be optimal, should be used for mucosal assessment in both UC (UCEIS) and CD (SES-CD).

CHAPTER 11: PHILOSOPHY DOCTORATE (PH.D.) DISSERTATION SUMMARY IN POLISH LANGUAGE



11. PHILOSOPHY DOCTORATE (PH.D.) DISSERTATION SUMMARY IN POLISH LANGUAGE

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to ogólne określenie dla grupy przewlekłych chorób zapalnych o nieznannej etiologii dotyczących przewodu pokarmowego. Przewlekłe NChZJ można podzielić na dwie główne grupy: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC), klinicznie charakteryzują się nawracającym stanem zapalnym o różnych objawach i często o nieprzewidywalnym przebiegu. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest przewlekłą chorobą zapalną błony śluzowej okrężnicy, o różnym zasięgu i nasileniu zmian. W formie najbardziej ograniczonej zmiany mogą być obecne tylko w dystalnej części odbytnicy. Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłą chorobą zapalną jelit, która może obejmować każdy odcinek przewodu pokarmowego, ale najczęściej lokalizuje się w dystalnym odcinku jelita cienkiego i proksymalnej części jelita grubego (lokalizacja krętniczo-kątnicza).

Ocena aktywności endoskopowej choroby odgrywa coraz większe znaczenie zarówno we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego jak i chorobie Leśniowskiego-Crohna. Dotyczy to praktyki klinicznej oraz prób terapeutycznych. U pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, badanie endoskopowe może być zastosowane w celu oceny zakresu zmian i nasilenia aktywności choroby, a także oceny efektów leczenia, doboru sposobu leczenia oraz nadzoru pod względem nowotworzenia. Połączenie remisji klinicznej z gojeniem śluzówkowym stanowi ważny cel różnych strategii leczenia zarówno w ChLC jak i we WZJG, zwłaszcza u pacjentów leczonych lekami biologicznymi i immunomodulującymi. Dostępne badania, które dotyczyły kwestii gojenia śluzówkowego w jelicie grubym jak dotąd są niejednoznaczne: niektóre wykazują poprawę endoskopową, podczas gdy inne nie.

Cele

Celem pracy doktorskiej była próba odpowiedzi na następujące pytania:

- Które ze skal endoskopowych używanych w WZJG do oceny błony śluzowej najlepiej korelują z obecnie używanymi skalami klinicznymi do określania aktywności WZJG?
- Które ze skal endoskopowych używanych w ChLC do oceny błony śluzowej najlepiej korelują z obecnie używanymi skalami klinicznymi do określania aktywności ChLC?
- Która ze skal endoskopowych najlepiej koreluje z wynikami badań histologicznych ocenianych u pacjentów z WZJG w skali Geboesa?

- Która ze skal endoskopowych najlepiej koreluje z wynikami badań histologicznych ocenianych u pacjentów z ChLC w Systemie Punktacji Histologicznej Aktywności w chorobie Leśniowskiego-Crohna?
- Która z obecnie używanych skal endoskopowych jest optymalną skalą endoskopową do zastosowania w diagnostyce i ocenie wyników leczenia WZJG?
- Która z obecnie używanych skal endoskopowych jest optymalną skalą endoskopową do zastosowania w diagnostyce i ocenie wyników leczenia ChLC?

Materiały i metody:

Badaniom poddano dwie grupy pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem WZJG (49 pacjentów) i ChLC (71 pacjentów) oraz 52 osoby bez rozpoznania choroby przewodu pokarmowego, stanowiące grupę kontrolną. Oceniano nasilenie choroby i nasilenia zmian zapalnych oraz ich zasięg w przebiegu choroby. Ocenę przeprowadzono z zastosowaniem skal klinicznych, endoskopowych i histologicznych. Skale endoskopowe stosowane we WZJG i ChLC były następnie skorelowane z różnymi skalami klinicznymi i histopatologicznymi z zamiarem znalezienia najsilniejszych korelacji. Ponieważ kliniczna remisja i gojenie śluzówkowe są głównymi celami leczenia więc silne korelacje pomiędzy skalami endoskopowymi i skalami klinicznymi umożliwiłyby rzadsze wykonywanie badań endoskopowych. Z drugiej strony silna korelacja pomiędzy skalami endoskopowymi i obrazem histopatologicznym byłaby również bardzo przydatna w praktyce klinicznej, przyspieszając rozpoczęcie leczenia lub decyzji co do ewentualnego zabiegu operacyjnego.

Wyniki:

W badanej grupie pacjentów z WZJG wykazano wysoką korelację między wszystkimi skalami endoskopowymi – UCEIS, skalą Barona, skalą Schroedera, skalą Feagana, skalą Powella-Tucka, skalą Rachmilewicza, skalą Sutherlanda, skalą Lofberga i skalą Lemmana, a trzema z jedenastu ocenianych skal klinicznych – skalą UCDAI, skalą Schroedera oraz skalą IBOISS. Kliniczna skala Feagana również wykazała wysoką korelację z siedmioma z dziewięciu ocenianych skal endoskopowych.

U grupy chorych z ChLC wykazano niską korelację między skalą endoskopową CDEIS a skalą kliniczną Harveya i Bradshawa ($r = 0,2661$). Reszta zestawień wykazała nieznamienne korelację między skalami endoskopowymi (CDEIS i SES-CD) a wszystkimi pięcioma badanymi skalami klinicznymi – CDAI, skalą van Heesa, skalą Harveya i Bradshawa, skalą Oxford i skalą Cape Town. W tym najwyższe z nich stwierdzono między skalą SES-CD a skalami CDAI i skalą

van Heesa (odpowiednio $r = 0,2355$, $r = 0,2517$) oraz skalą endoskopową CDEIS a skalami CDAI i skalą van Heesa (odpowiednio $r = 0,2541$, $r = 0,2366$).

W porównaniu wyników skali histologicznej Geboesa, a jedenastoma skalami klinicznymi u chorych z rozpoznaniem WZJG, wykazano niską korelację we wszystkich zestawieniach. Najwyższy współczynnik korelacji otrzymały skale - UCDAI i skala Schroedera (odpowiednio $r = 0,4779$, $r = 0,4779$). Wartości są równe ponieważ skale te są prawie takie same.

Nieznamienne korelację wykazano między wszystkimi pięcioma skalami klinicznymi używanymi do klinicznej oceny nasilenia ChLC (CDAI, skalą van Heesa, skalą Harveya i Bradshawa, skalą Oxford i skalą Cape Town), a skalą histopatologiczną Systemem Punktacji dla Histologicznej Aktywności w chorobie Crohna.

Równocześnie umiarkowaną korelację wykazano w badanej grupie pacjentów z ChLC, między skalą endoskopową SES-CD, a oceną histopatologiczną wykonaną przy użyciu Systemu Punktacji dla Histologicznej Aktywności w chorobie Leśniowskiego-Crohna w czterech z pięciu odcinków, z których pobierano biopsje śluzówki. Najwyższa korelacja została wykazana w ileum terminale. Niższe umiarkowane korelacje również uzyskano w lewej i prawej części okrężnicy oraz w odbytnicy.

W badanej grupie pacjentów z ChLC wykazano umiarkowaną korelację między skalą endoskopową CDEIS, a oceną histopatologiczną wykonaną przy użyciu Systemu Punktacji dla Histologicznej Aktywności w chorobie Leśniowskiego-Crohna w dwóch z pięciu odcinków, z których pobierano biopsje śluzówki. Umiarkowane korelacje uzyskano w końcowym odcinku jelita krętego i w prawej części okrężnicy.

Umiarkowaną korelację wykazano w ocenie endoskopowej przy pomocy skali SES-CD, a skalą histopatologiczną, jak również między skalą CDEIS a skalą histopatologiczną, biorąc pod uwagę u każdego pacjenta, odcinek jelita z najbardziej nasilonymi zmianami endoskopowymi oraz odcinek z najbardziej reprezentatywnymi zmianami zapalnymi, które zostały ocenione w skali histologicznej.

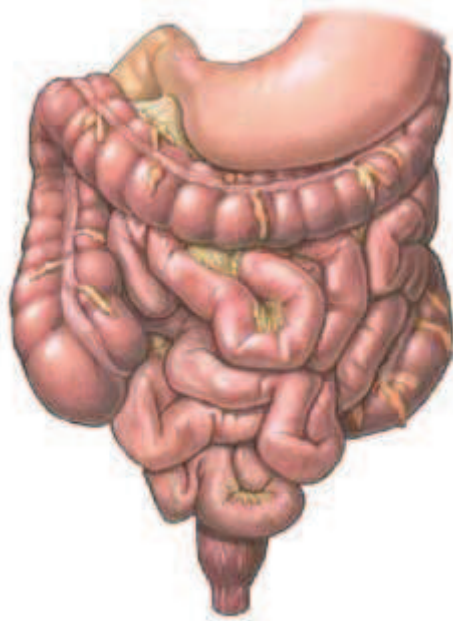
U chorych z WZJG wykazano umiarkowaną korelację między dwoma skalami endoskopowymi – UCEIS oraz skalą Barona, a wynikami badań histologicznych ocenianych w skali Geboesa. Ta umiarkowana korelacja została zaobserwowana w trzech z czterech ocenianych odcinków jelita grubego – poprzecznicy, lewej części okrężnicy oraz odbytnicy (WZJG najczęściej jest zlokalizowane w tych odcinkach jelita grubego).

Wnioski:

- Wysoką korelację została wykazana pomiędzy trzema z jedenastu badanych skal klinicznych – skalą IBOISS, skalą UCDAI, i skalą Schroedera, a wszystkimi dziewięcioma skalami endoskopowymi – skalą UCEIS, skalą Barona, skalą Schroedera, skalą Feagana, skalą Powella-Tucka, skalą Rachmilewicz, skalą Sutherlanda, skalą Lofberga i skalą Lemmana (Skala IBOISS jest skalą z najwyższą korelacją ze wszystkich skal endoskopowych używanych we WZJG. Skale te powinny być stosowane do klinicznej oceny aktywności choroby u wszystkich pacjentów z WZJG).
- Korelacja pomiędzy aktywnością kliniczną choroby, a nasileniem zmian endoskopowych w ChLC została wykazana w tym badaniu jako słaba (dlatego niezbędnym wydaje się wykonywanie oceny endoskopowej nie tylko w celu postawienia rozpoznania i oceny skuteczności leczenia farmakologicznego, ale także u pacjentów z ChLC, którzy nie mają objawów lub mają przebieg skąpoobjawowy).
- Skala endoskopowa UCEIS u chorych z WZJG i endoskopowa skala SES-CD w ChLC umiarkowanie korelują ze skalami histopatologicznymi. Dlatego wyżej wspomniane skale endoskopowe powinny być stosowane rutynowo do oceny błony śluzowej u pacjentów z NChZJ celem nadzoru nowotworowego.
- Obecnie optymalną skalą endoskopową stosowaną w procesie diagnostyki oraz w etapie oceny efektów leczenia we WZJG jest endoskopowa skala nasilenia WZJG (UCEIS).
- Zgodnie z wynikami przeprowadzonych badań, optymalną skalą endoskopową używaną w procesie diagnostyki oraz do oceny efektów leczenia w ChLC jest prosta punktacja endoskopowa w ChLC (SES-CD).
- Powyżej wspomniane skale (UCEIS we WZJG i SES-CD w ChLC) powinny być stosowane w praktyce klinicznej, gdy oceniane jest nasilenie zmian endoskopowych, a także w badaniach klinicznych oraz w celach szkoleniowych, ponieważ obie te skale wydają się być najbardziej optymalne.
- Ustalenie gojenia śluzówkowego jako ważnego punktu końcowego w badaniach klinicznych i jako pożądanego celu w praktyce klinicznej dowodzi, że cele terapeutyczne dla pacjentów z NChZJ uległy zmianie. Dlatego skale endoskopowe, wykazane w niniejszej pracy jako obecnie najbardziej optymalne, powinny być

używane do oceny błony śluzowej zarówno we WZJG (skala UCEIS) jak i w ChLC (skala SES-CD).

CHAPTER 12: LIST OF TABLES



12. LIST OF TABLES

| | |
|--|----|
| Table 1. Montreal Classification of Extent of Ulcerative Colitis | 43 |
| Table 2. Truelove and Witts Severity Index | 44 |
| Table 3. Powell-Tuck Index also known as St. Mark’s Index | 45 |
| Table 4. Schroeder Scale also known as Mayo Score, or Disease Activity Index – DAI | 47 |
| Table 5. Sutherland Index also known as Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) . | 48 |
| Table 6. Rachmilewitz Index also known as Clinical Activity Index (CAI) | 49 |
| Table 7. Lichtiger Index also known as Modified Truelove and Witts Severity Index (MTWSI) | 50 |
| Table 8. Seo Scale also known as Activity Index (AI) | 51 |
| Table 9. Physician Global Assessment (PGA) | 52 |
| Table 10. Investigators Global Evaluation | 53 |
| Table 11. Walmsley Index also known as Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) | 54 |
| Table 12. Improvement Based on Individual Symptom score | 55 |
| Table 13. Feagan Index also known as Ulcerative Colitis Clinical Score (UCCS) | 56 |
| Table 14. Disease Activity in Ulcerative Colitis, adapted from Truelove & Witts Severity Index | 57 |
| Table 15. Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis | 57 |
| Table 16. Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) | 59 |
| Table 17. Baron Score | 61 |
| Table 18. Powell-Tuck Score | 63 |
| Table 19. Schroeder Score (Mayo Score Flexible Proctosigmoidoscopy Assessment) | 64 |
| Table 20. Sutherland Endoscopic Index | 64 |
| Table 21. Rachmilewitz Endoscopic Index | 65 |
| Table 22. Löfberg Score | 65 |
| Table 23. Lémann Endoscopic Index also known as Sigmoidoscopic Inflammation Grade Score | 66 |
| Table 24. Feagan Score | 66 |
| Table 25. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity | 68 |
| Table 26. Geboes Index | 69 |
| Table 27. Riley Index | 70 |
| Table 28. Vienna and Montreal Classification for Crohn’s Disease | 71 |

| | |
|---|-----|
| Table 29. Crohn’s Disease Activity Index (CDAI) | 73 |
| Table 30. Harvey and Bradshaw Index also known as “Simple Index” | 74 |
| Table 31. van Hees Index (VHI) also known as Dutch Index | 75 |
| Table 32. Oxford Index also known as IOIBD – International Organization for Inflammatory Bowel Disease | 76 |
| Table 33. Cape Town Index | 77 |
| Table 34. Perianal Crohn’s Disease Activity Index (PCDAI also known as Irvine Score | 78 |
| Table 35. Fistula Drainage Assessment | 79 |
| Table 36. Perianal Crohn’s Disease Activity Index (PCDAI) | 80 |
| Table 37. Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) | 83 |
| Table 38. Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease (SES-CD) | 84 |
| Table 39. Way of calculation of Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease (SES-CD) | 85 |
| Table 40. Rutgeerts’ Score – Endoscopic recurrence of Crohn’s disease in the neoterminal ileum | 86 |
| Table 41. Capsule Endoscopy Scoring Index | 88 |
| Table 42. Scoring System for Crohn’s Disease | 89 |
| Table 43. Characteristics of studied patient groups and control group, for which assessments were performed in clinical, endoscopic and histological indexes | 91 |
| Table 44. Division of clinical, endoscopic and histological indices into four UC disease activity categories for comparison purposes | 94 |
| Table 45. Division of clinical, endoscopic and histological indices into four CD disease activity categories for comparison purposes | 94 |
| Table 46. Activity of ulcerative colitis and Crohn’s disease according to different clinical indices in particular researched groups | 101 |
| Table 47. Average values of age, body mass, height, BMI and laboratory values in patients with ulcerative colitis | 102 |
| Table 48. Average values of age, body mass, height, BMI and laboratory values in patients with Crohn’s disease | 102 |
| Table 49. Average values of age, body mass, height, BMI and laboratory values for individuals in the control group | 103 |
| Table 50. Activity of ulcerative colitis according to different endoscopic indices in UC patient group | 104 |
| Table 51. Activity of ulcerative colitis according to different endoscopic indices in the control group | 105 |

| | |
|---|-----|
| Table 52. Activity of Crohn’s disease according to different endoscopic indices in CD patient group and the control group | 107 |
| Table 53. Activity of ulcerative colitis according to histological index (Geboes Index) in UC patient group and control group | 108 |
| Table 54. Activity of Crohn’s disease according to histological index (Scoring system for Histological Disease Activity in CD) in CD patient group and control group | 109 |
| Table 55. Correlations of results from clinical indices - Sutherland Index, Truelove and Witts Severity Index, Powell-Tuck Index, Schroeder Index, Rachmilewitz Index, Lichtiger Index, Seo Index, Walmsley Index, Improvement Based on individual Symptom Score, Feagan Index and Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis, with the following endoscopic indices - Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, Baron Score, Schroeder Score, Feagan Score, Powell-Tuck Score, Rachmilewitz Endoscopic Index, Sutherland Endoscopic Index, Lofberg Score and Lemman Endoscopic Index, for patients with UC. Below correlations of above mentioned clinical indices with histological index - Geboes Index, for patients with UC | 111 |
| Table 56. Correlations of results from clinical indices - Sutherland Index, Truelove and Witts Severity Index, Powell-Tuck Index, Schroeder Index, Rachmilewitz Index, Lichtiger Index, Seo Index, Walmsley Index, Improvement Based on individual Symptom Score, Feagan Index and Montreal Classification of Severity of Ulcerative Colitis, with the following endoscopic indices - Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, Baron Score, Schroeder Score, Feagan Score, Powell-Tuck Score, Rachmilewitz Endoscopic Index, Sutherland Endoscopic Index, Lofberg Score and Lemman Endoscopic Index, for the control group. Below correlations of above mentioned clinical indices with histological index - Geboes Index, for the control group | 112 |
| Table 57. Correlations of results from histological index - Geboes Index and the following endoscopic indices - Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, Baron Score, Schroeder Score, Feagan Score, Powell-Tuck Score, Rachmilewitz Endoscopic Index, Sutherland Endoscopic Index, Lofberg Score, Lemman Endoscopic Index, for patients with UC and the control group | 114 |
| Table 57 (Continuation). Correlations of results for evaluation by histological index - Geboes Index and the following endoscopic indices - Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, Baron Score, Schroeder Score, Feagan Score, Powell-Tuck Score, Rachmilewitz Endoscopic Index, Sutherland Endoscopic Index, Lofberg Score, Lemman Endoscopic Index, for patients with UC and control group | 115 |
| Table 58. Correlations of results for evaluation by clinical indices - Crohn’s Disease Activity Index, van Hees Index, Harvey and Bradshaw Index, Oxford Index and Cape Town Index, and two endoscopic indices - Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease and Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity for patients with Crohn’s disease. Correlation made between the above five mentioned clinical indices and the most changed by the disease endoscopic segment. | |

Below correlation of results of evaluation by clinical indices - Crohn's Disease Activity Index, van Hees Index, Harvey and Bradshaw Index, Oxford Index and Cape Town Index, and histological index - Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease, for patients with Crohn's disease. Correlation made between the above five mentioned clinical indices and the most represented section in the histological index 116

Table 59. Correlations of results for evaluation by clinical indices - Crohn's Disease Activity Index, van Hees Index, Harvey and Bradshaw Index, Oxford Index and Cape Town Index, and two endoscopic indices - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease and Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity for the control group. Correlation made between the above five mentioned clinical indices and the most and the most representative endoscopic segment. Below correlation of results of evaluation by clinical indices - Crohn's Disease Activity Index, van Hees Index, Harvey and Bradshaw Index, Oxford Index and Cape Town Index, and histological index - Scoring System for Histologic Disease Activity in Crohn's Disease, for the control group. Correlation made between the above five mentioned clinical indices and the most represented section in the histological index. 116

Table 60. Correlations of results for evaluation in histological index - Scoring System for Crohn's Disease and two endoscopic indices - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease and Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity for patients with Crohn's disease. Correlations made in five intestinal segments: terminal ileum (ILE), right colon (RCO), transverse colon (TRA), left colon (LCO) and rectum (REC). Below correlation of results of evaluation by histological index - Scoring System for Crohn's Disease and two endoscopic indices - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease and Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity for patients with Crohn's disease. Correlation made between most affected by the disease section of bowel and the most changed by the disease endoscopic segment. 118

Table 61. Correlations of results for evaluation in histological index - Scoring System for Crohn's Disease and two endoscopic indices - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease and Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity for the control group. Correlations made in five intestinal segments: terminal ileum (ILE), right colon (RCO), transverse colon (TRA), left colon (LCO) and rectum (REC). Below correlation of results of evaluation by histological index - Scoring System for Crohn's Disease and two endoscopic indices - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease and Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity for the control group. Correlation made between the highest scored section of bowel in histological index and the most changed endoscopic segment. 119

Table 62. Assessment results in each of the indices in CD patients as well as in the control group presented in the form of descriptive statistical parameters: mean values, standard deviation, median, quartiles (Q25 and Q75) and Mann-Whitney test. 120

Table 63. Assessment results in each of the indices in UC patients as well as in the control group presented in the form of descriptive statistical parameters: mean values, standard deviation, median, quartiles (Q25 and Q75) and Mann-Whitney test. 121

Table 63 (Continued). Assessment results in each of the indices in UC patients as well as in the control group presented in the form of descriptive statistical parameters: mean values, standard deviation, median, quartiles (Q25 and Q75) and Mann-Whitney test. 122

CHAPTER 13: LIST OF FIGURES



13. LIST OF FIGURES

Figure 1. Classification of ulcerative colitis

[A] Proctitis - involving only rectum, [B] Left-sided colitis, [C] Extensive colitis or Pancolitis – inflammation involving the entire colon. 7

Figure 2. Classification of Crohn's disease

[A] Crohn’s terminal ileitis, [B] Ileocolonic Crohn’s disease, [C] Colonic Crohn’s disease. 11

Figure 3. A. Diffuse rectal inflammation taking on a linear pattern with petechiae and edema. B. Diffuse inflammatory changes of moderate intensity. C. Erosions and ulcerations connecting together forming a network in the course of UC (sigmoid colon). Slight granulation can be seen. D. Chronic mucosal inflammation in the sigmoid colon with edema, hyperemia and forming pseudopolyps. E. Ulcerative proctitis, seen in the endoscopic inversion, with active inflammatory changes surrounded by partially regenerated mucosa.

Photographs: Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases - Poznan University of Medical Sciences. 21

Figure 4. A. Friable mucosa with contact bleeding (sigmoid colon). Endoscopist is checking the friability of mucosa by putting delicate pressure with closed biopsy forceps. B. Superficial mucosal ulcerations covered with fibrin deposit. Photograph taken during acquisition of biopsy material from an area of inflammation for histological evaluation (descending colon).

Photographs: Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases - Poznan University of Medical Sciences. 22

Figure 5. A. Changed mucosal membrane of the sigmoid colon in chronic inflammation, with completely lost vascular pattern, edema and petachial bleeding. Visible friability of mucosa with contact bleeding and obvious points of spontaneous bleeding. B. Hyperemia with numerous petachia, small ulcerations and slight spontaneous bleeding in the course of ulcerative colitis (sigmoid colon). C. Mucosa of descending colon covered with superficial and deep ulcerations with heavy purulent exudate. In this localization, because of active inflammatory process, the wall of the colon is rigid. D. Chronic inflammatory changes with superficial inflammation covered with white fibrin deposit. Visible diffuse granulation, disappearance of the vascular network, hyperemia and susceptibility for damage (rectum). E. Ulcerative colitis limited to the rectum. Photograph with intense inflammatory changes in the rectum, with severe hyperemia and petachial bleeding. Scattered light reflex is visible as well as fresh fibrin exudate on the surface. F. Severe inflammatory changes with diffuse spontaneous bleeding in the course of ulcerative colitis. In this case inflammatory changes involved the whole circumference, as well as the whole length of the colon (pancolitis).

Photographs: Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases - Poznan University of Medical Sciences. 22

Figure 6. A. Single starry ulceration in the course of Crohn’s disease. B. Deep ulceration giving the appearance of a punched-out lesion with edema and raised edge (descending colon). C. Longitudinal ulceration running down the length of the intestinal wall with

intensive inflammation and irregular ulcerations on the rest of the visible surface of the intestinal wall (sigmoid colon). D. On the right numerous ulcerations of various shapes covered with fibrin, on the left side normal, smooth and glistening intestinal mucosa with clearly visible vascular network (splenic flexure).

Photographs: Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases - Poznan University of Medical Sciences. 23

Figure 7. Characteristic „cobblestone” appearance of the mucosa in the course of Crohn’s Disease (ascending colon).

Photographs: Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases - Poznan University of Medical Sciences. 24

Figure 8. A. Luminal stenosis of the small intestine due to an active inflammatory process with ulcerations and spontaneous bleeding in the course of CD. B. Numerous pseudopolyps and ulcerations narrowing the lumen of descending colon to about 3-4mm without possibility of penetration with the endoscope.

Photographs: Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases - Poznan University of Medical Sciences. 24

Figure 9. A. Active inflammatory changes in the course of CD with spontaneous bleeding and moderate luminal stenosis of the intestine. B. Clear and diffuse inflammation with mixed „cobblestone” appearance and visible development of pseudopolyps.

Photographs: Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases - Poznan University of Medical Sciences. 24

Figure 10. A. Numerous small pseudopolyps and raised mucosa surrounded by mucosa changed by inflammation as well as that which is already partially regenerated. B. Pseudopolyps of different shapes and sizes in the descending colon surrounded by mostly normal, healthy mucosa. C. Single, long pseudopolyp in the course of Crohn’s disease (sigmoid colon).

Photographs: Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases - Poznan University of Medical Sciences. 24

Figure 11. Normal colon mucosa with regular evenly spaced out glandular crypts. H&E staining. (Magnification 200x). 30

Figure 12. A & B. Neutrophils in the epithelium. Colon mucosa. H&E staining. (Magnification 400x). C & D. Mononuclear cells in the lamina propria. Colon mucosa. H&E staining. (Magnification 200x). Improvement Based on Individual Symptom score 31

Figure 13. A. Epithelial damage. Thinning of the epithelium. Colon mucosa. H&E staining. (Magnification 400x). B. Erosion of the colon mucosa. H&E staining. (Magnification 400x). C. Ulceration. Colon mucosa. H&E staining. (Magnification 100x). 32

Figure 14. Ulcerative colitis (chronic inflammation). A. Cryptitis. Colon mucosa. H&E staining. Magnification 400x. B. Crypt abscess. H&E staining. (Magnification 200x). 33

Figure 15. A & B. Architectural changes. The shape of glandular crypts is irregular with clearly visible crypt branching. Inflammatory infiltrate can be seen. (Magnification 100x). 34

Figure 16. A & B. Granulomas (arrows). Colon mucosa. H&E staining. (Magnification 200x).
..... 35

Figure 17. Baron Score – Endoscopic Score used in ulcerative colitis (Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. Br Med J 1964; 1:89-92).
Photographs and adaptation: Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases - Poznan University of Medical Sciences. Baron Score 62

Figure 18. Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity - CDEIS (Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn’s disease: A prospective multicentre study. Groupe d’Studes Therapeutiques des Afecciones Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut 30:983-989,1989).
Photographs and adaptation: Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases - Poznan University of Medical Sciences. 82

Figure 19. Eosinophils. Colon mucosa. H&E staining. (Magnification 400x). 97

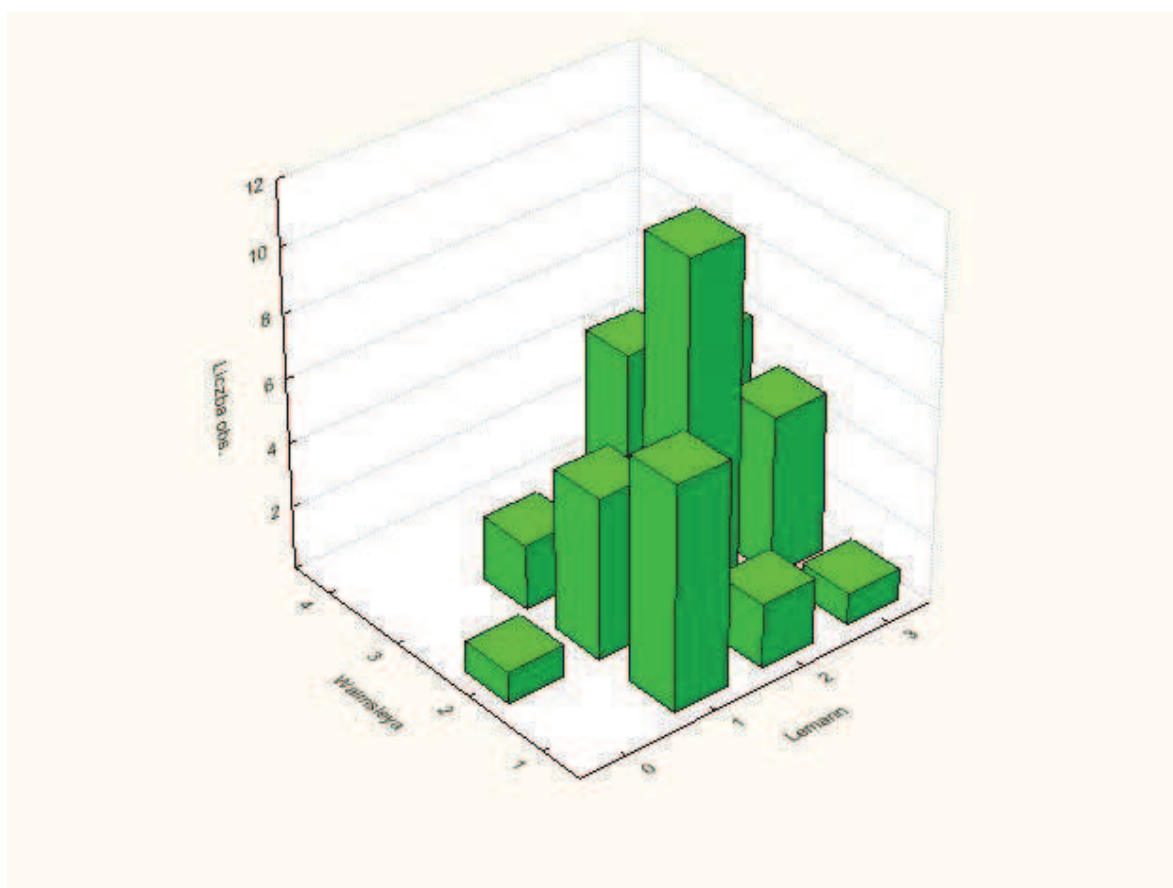
ROZDZIAŁ 14: APPENDIX

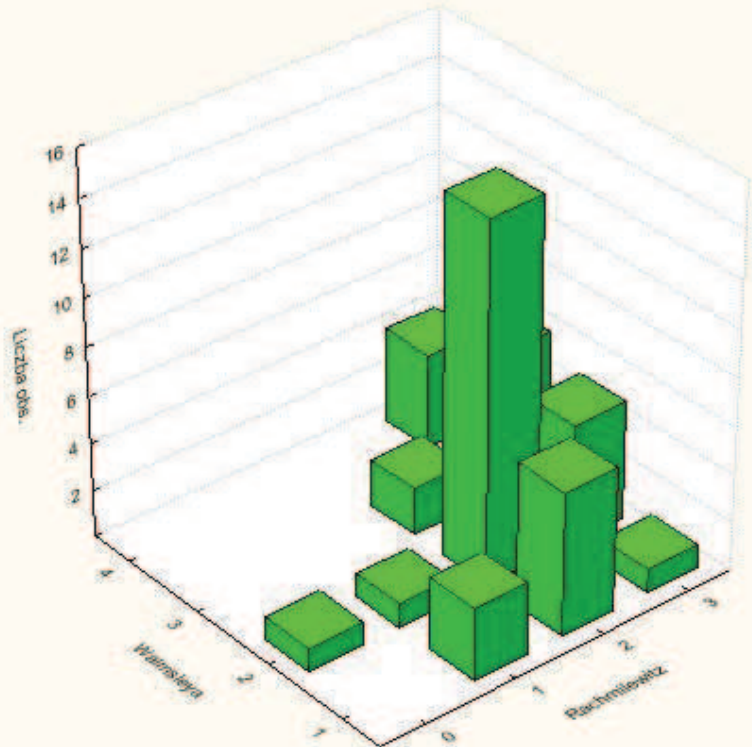
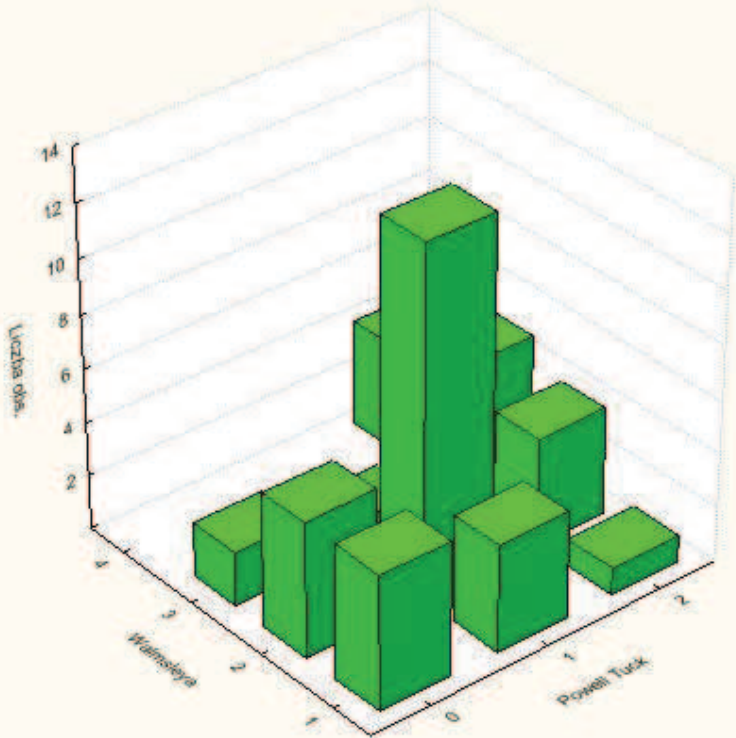


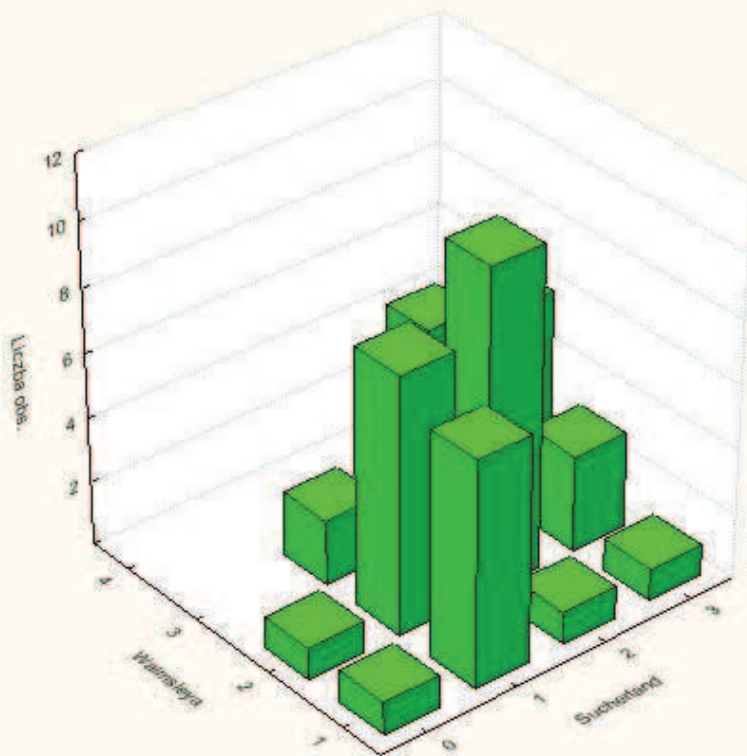
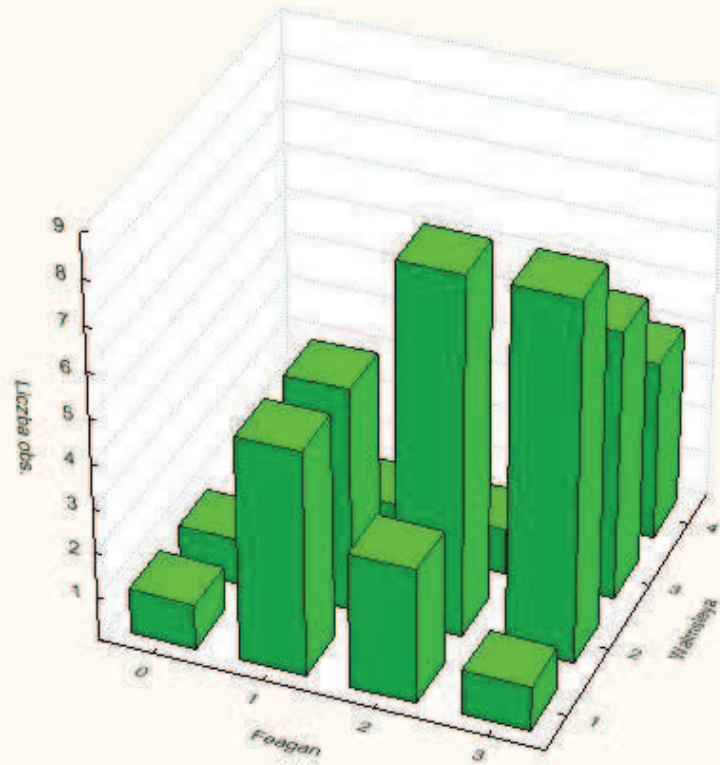
14. APPENDIX

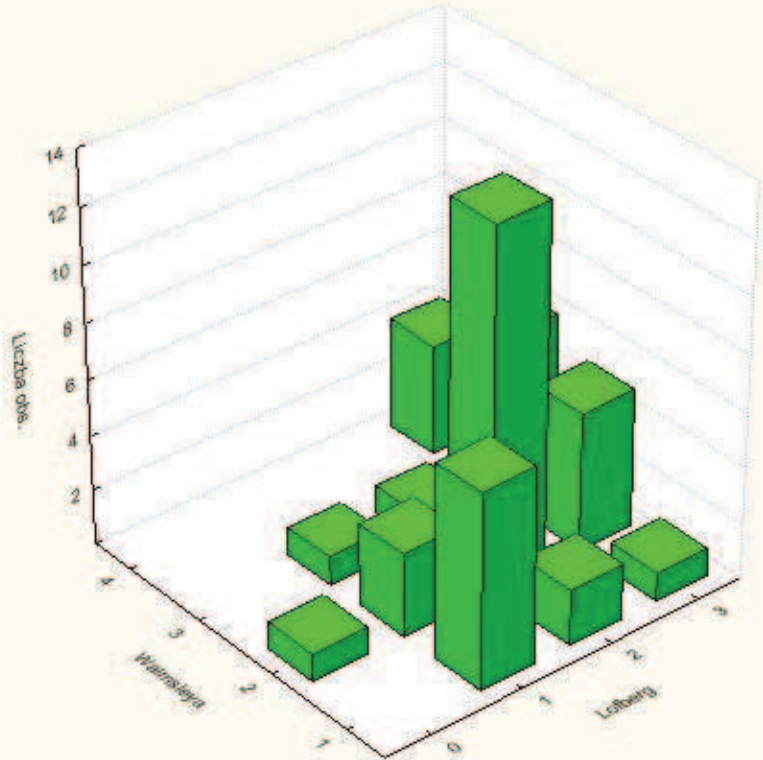
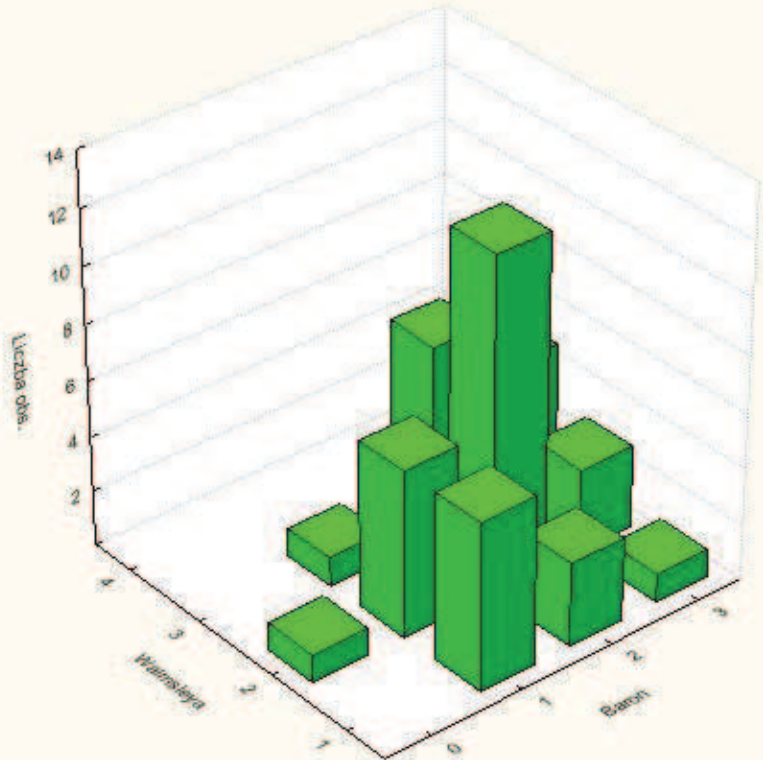
Appendix 1.

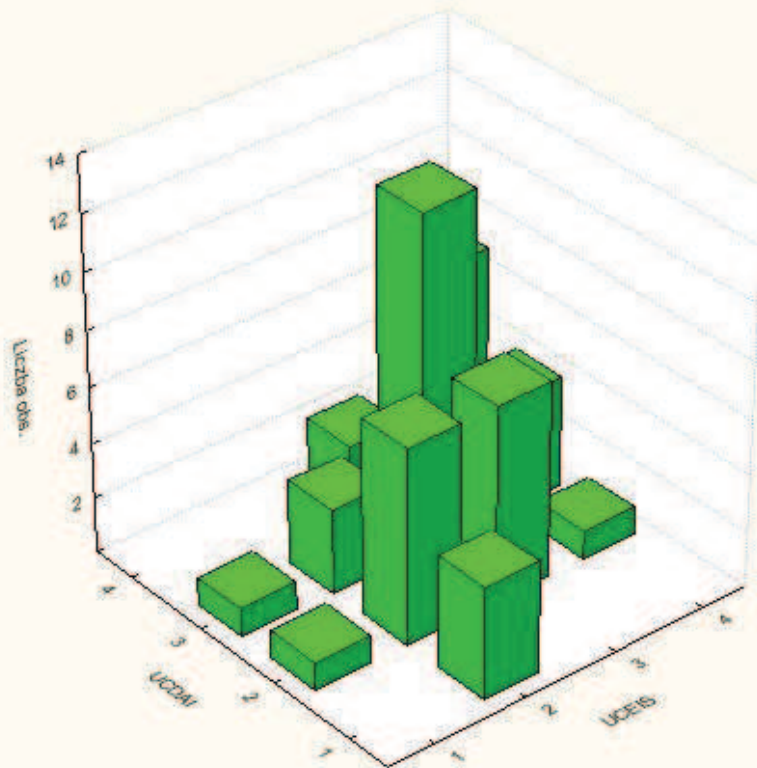
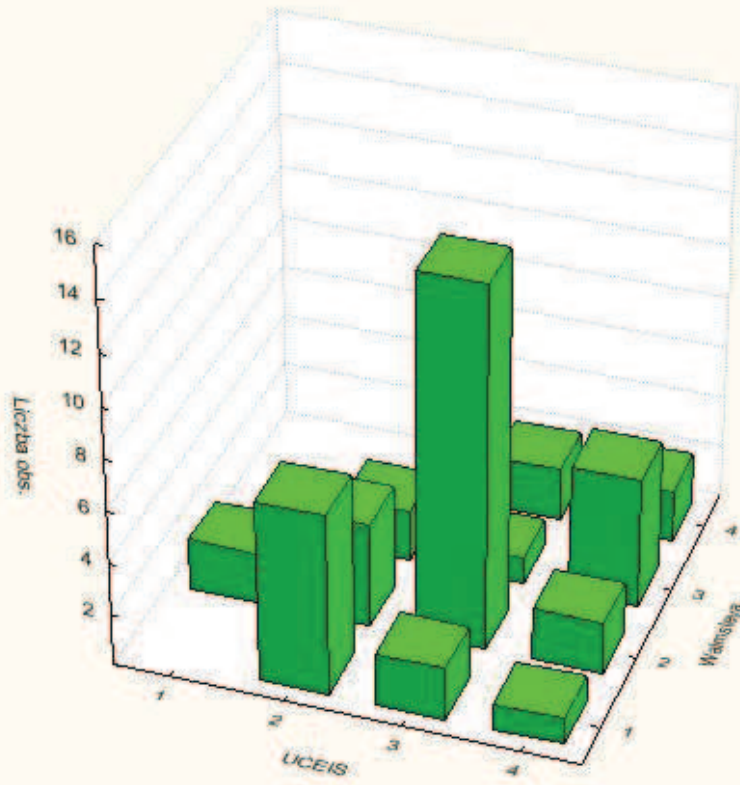
Dependence study illustrated graphically with three-dimensional histograms of the number strength of the assessment results in two different indices. Presented below are the chosen results of correlations between clinical indices and endoscopic indices used for the assessment of severity of the disease in patients with ulcerative colitis.

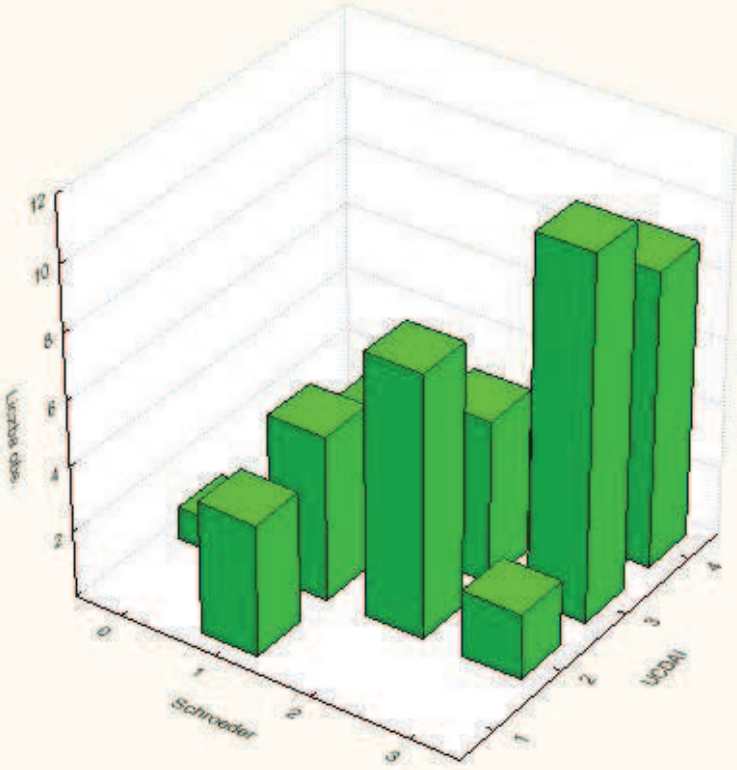
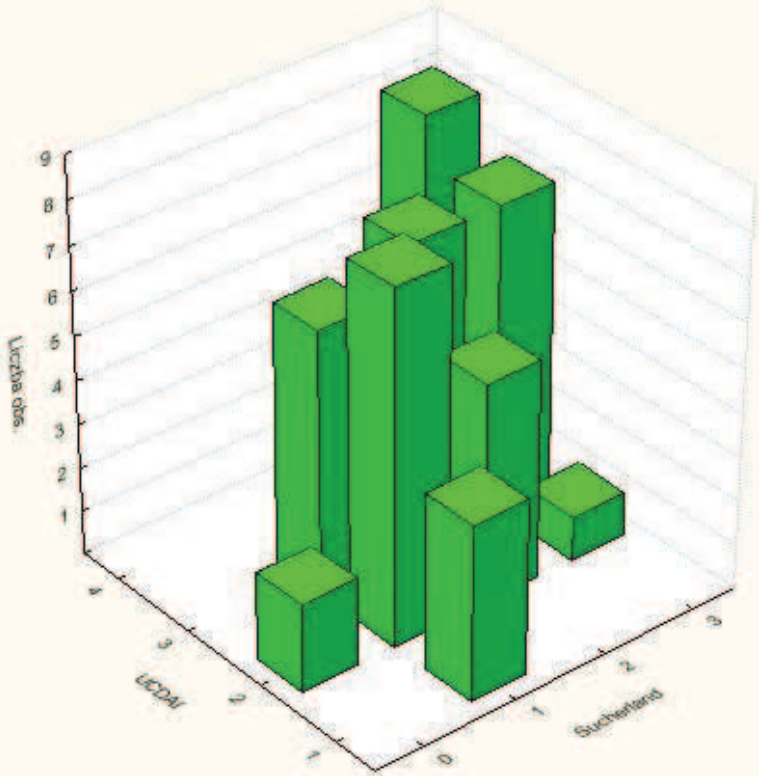


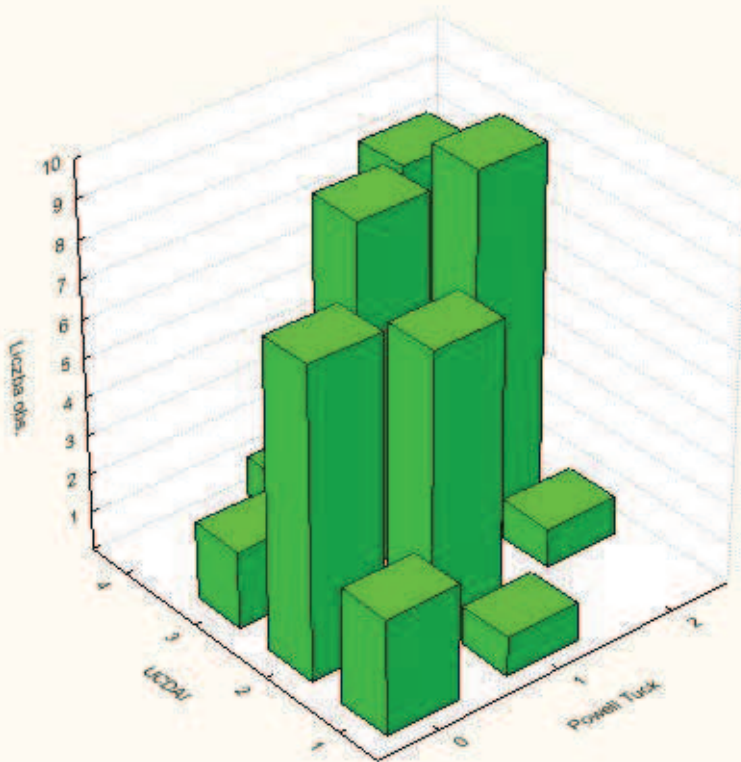
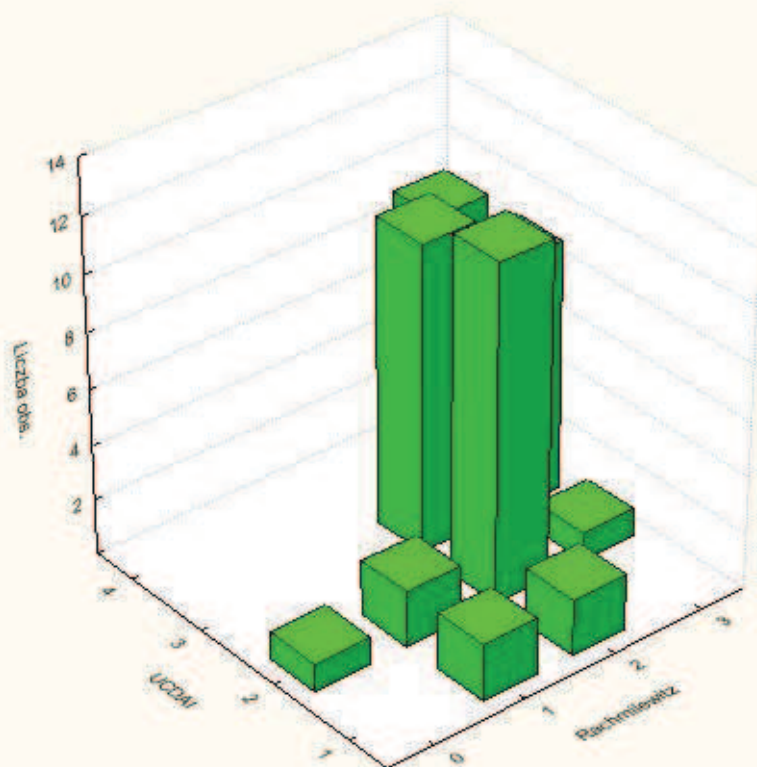


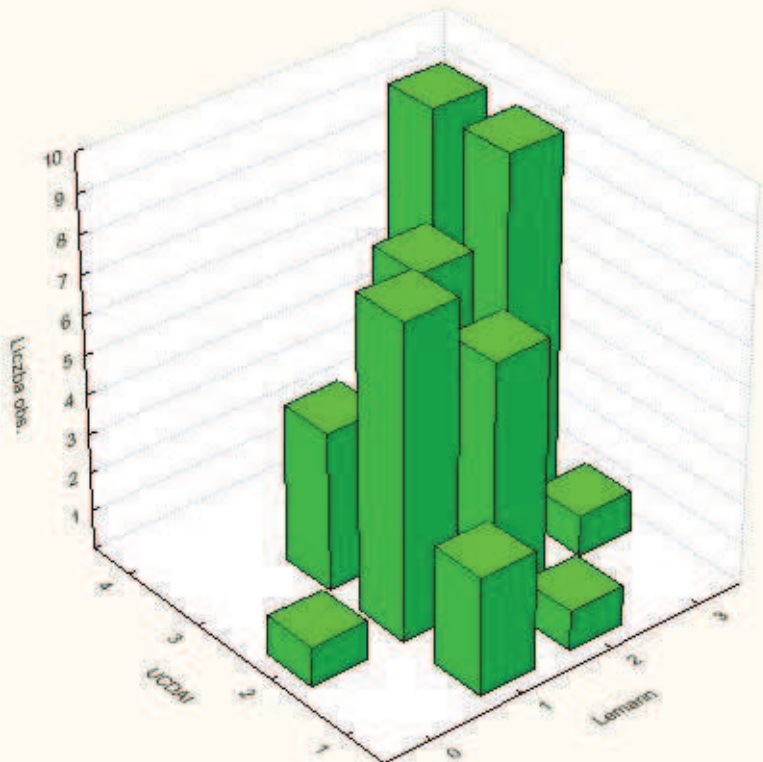
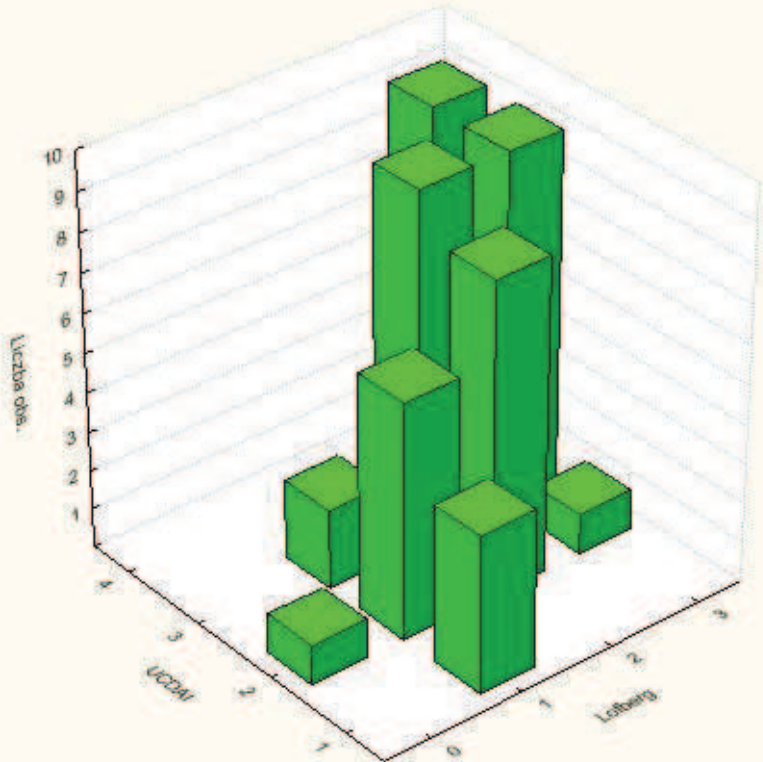


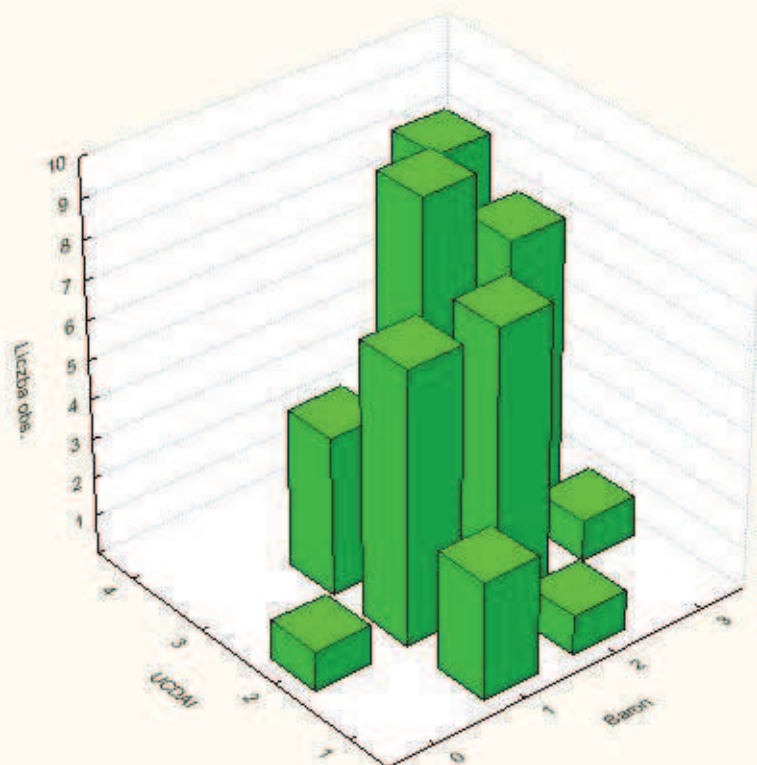
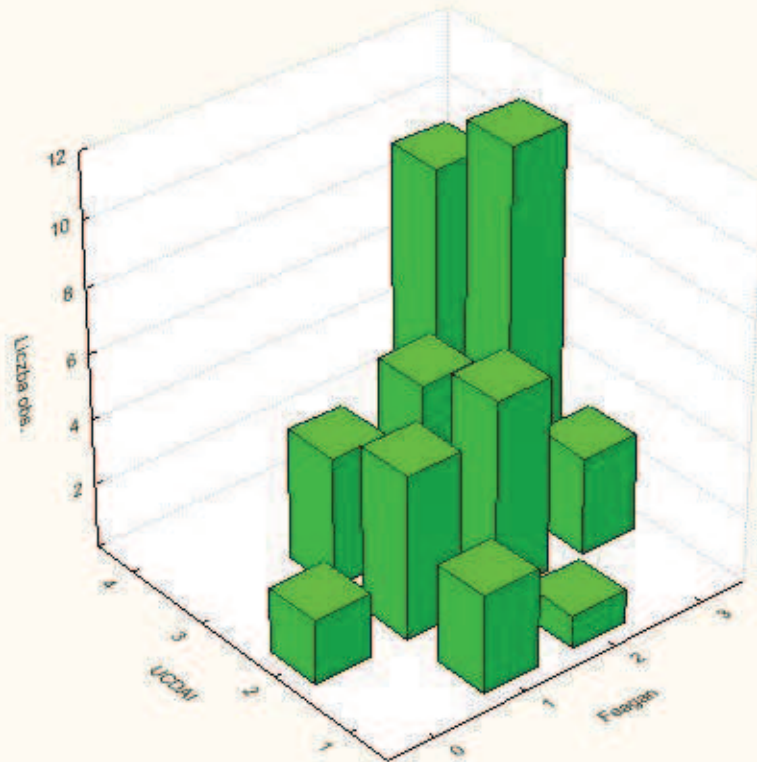


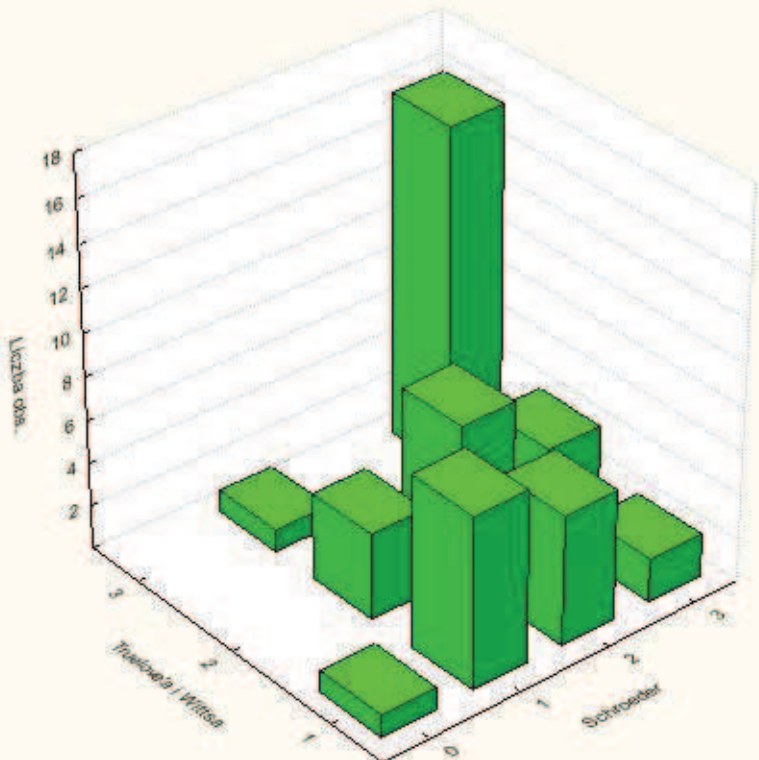
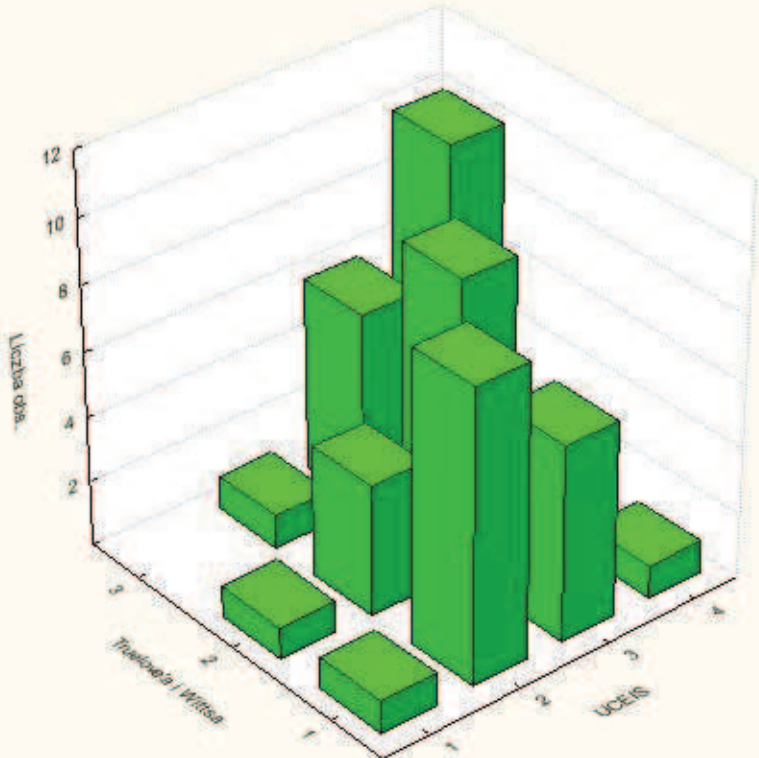


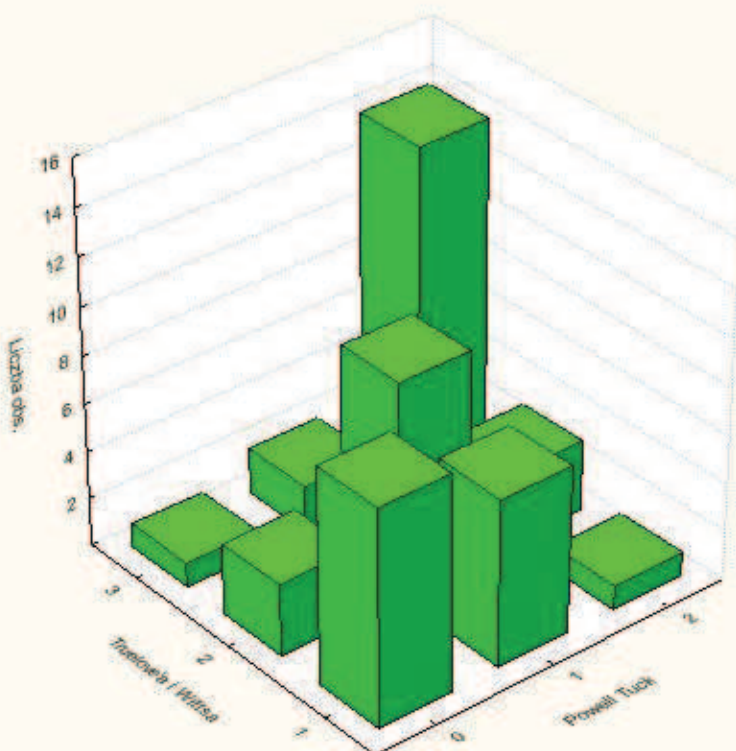
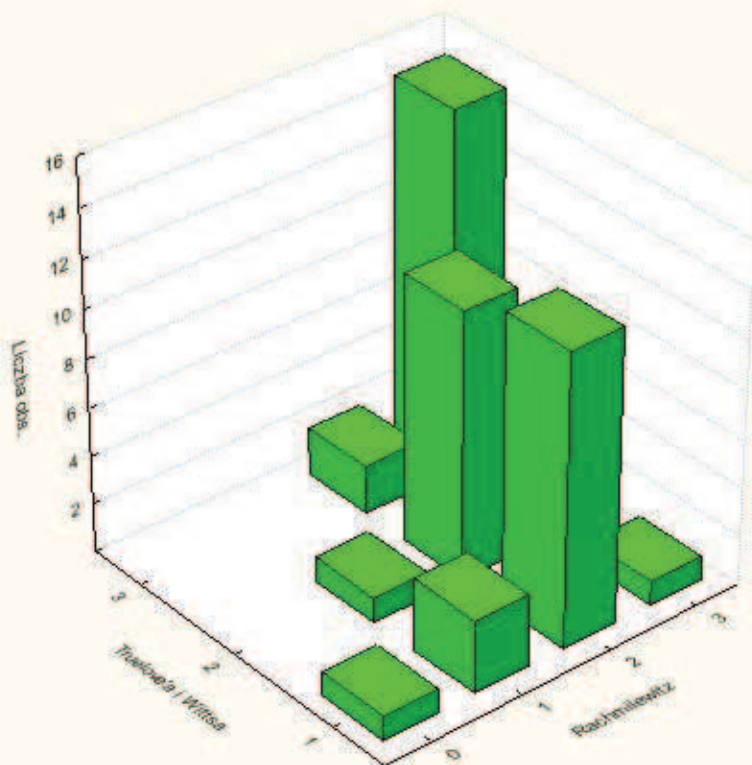


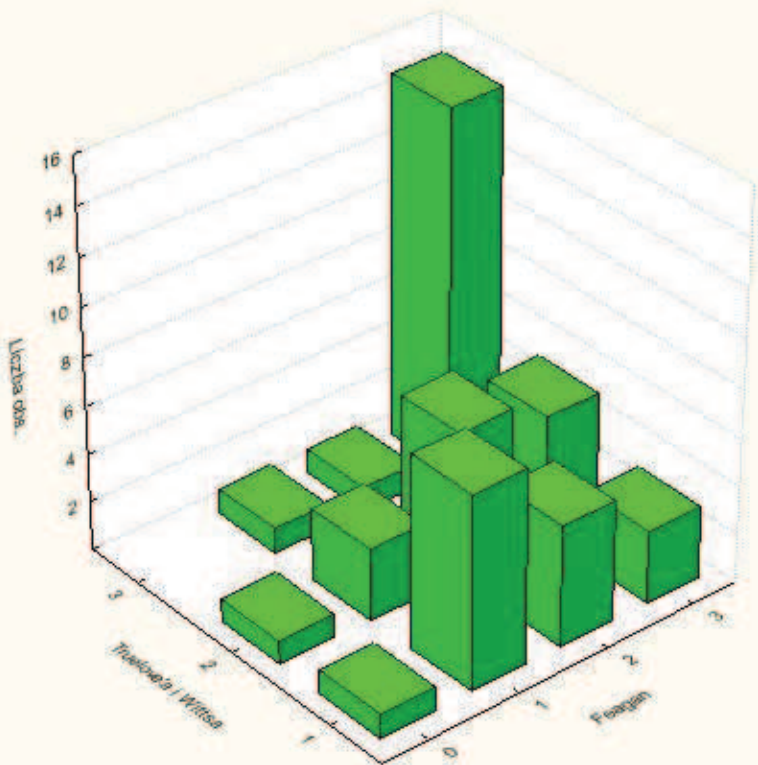
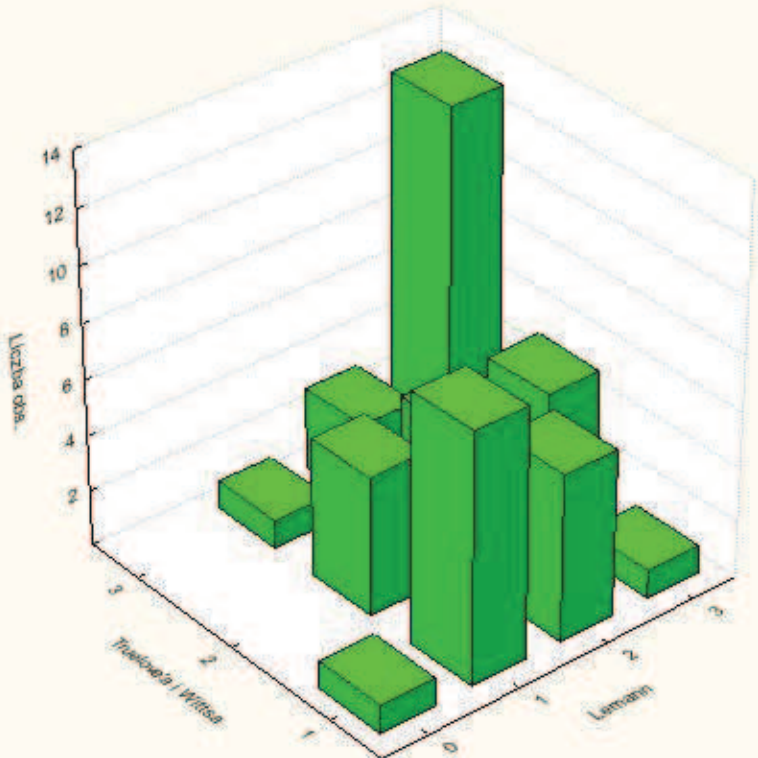


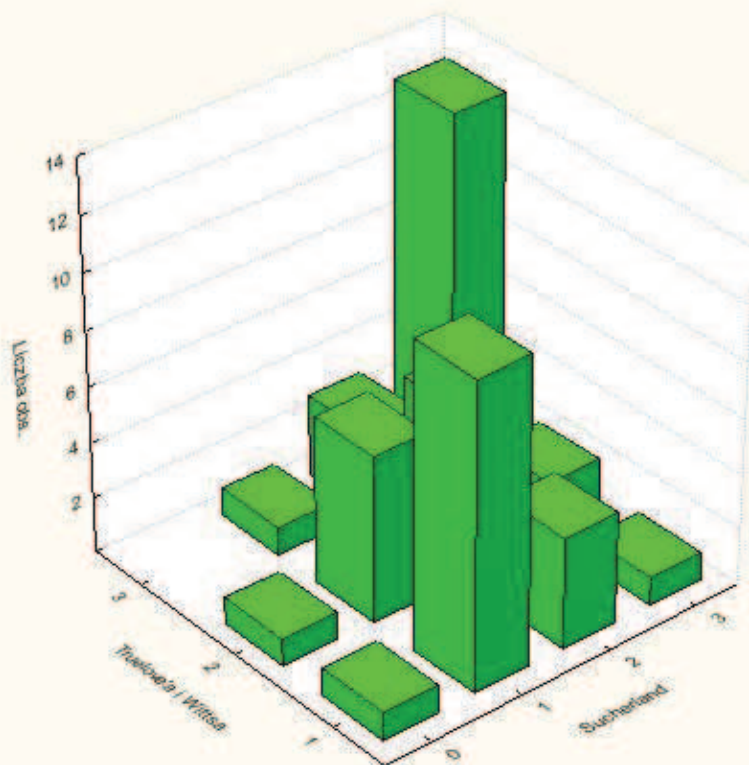
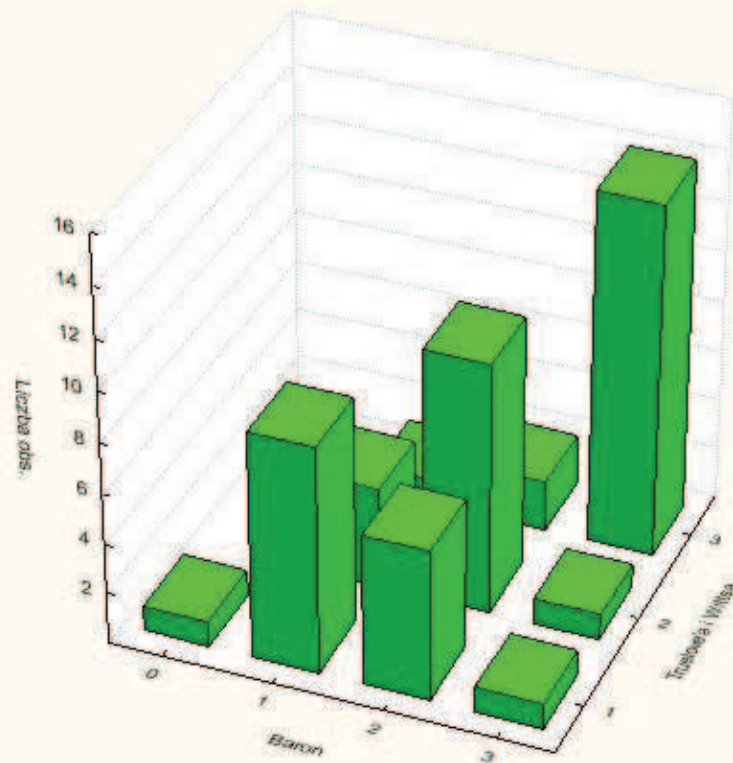


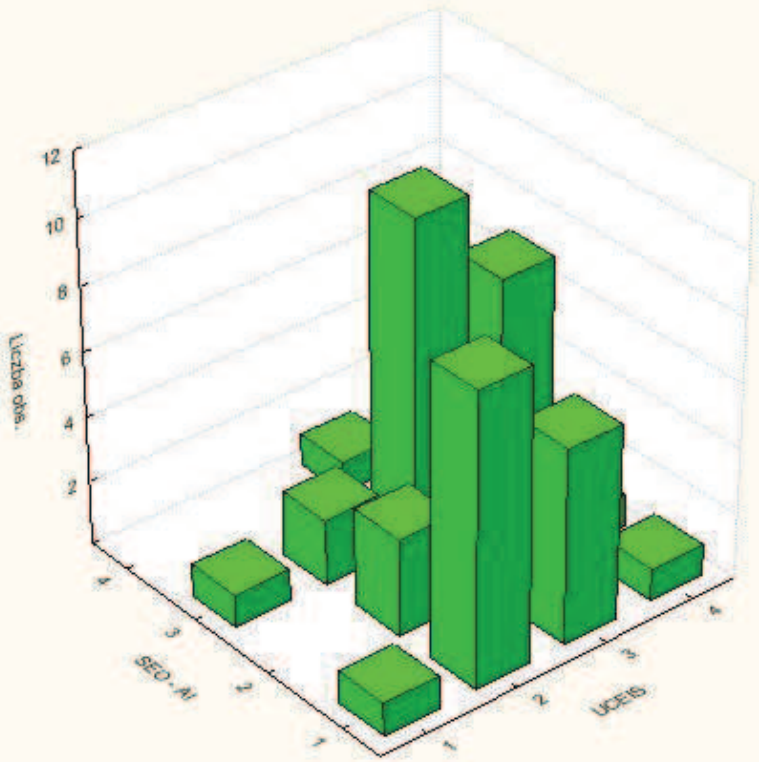
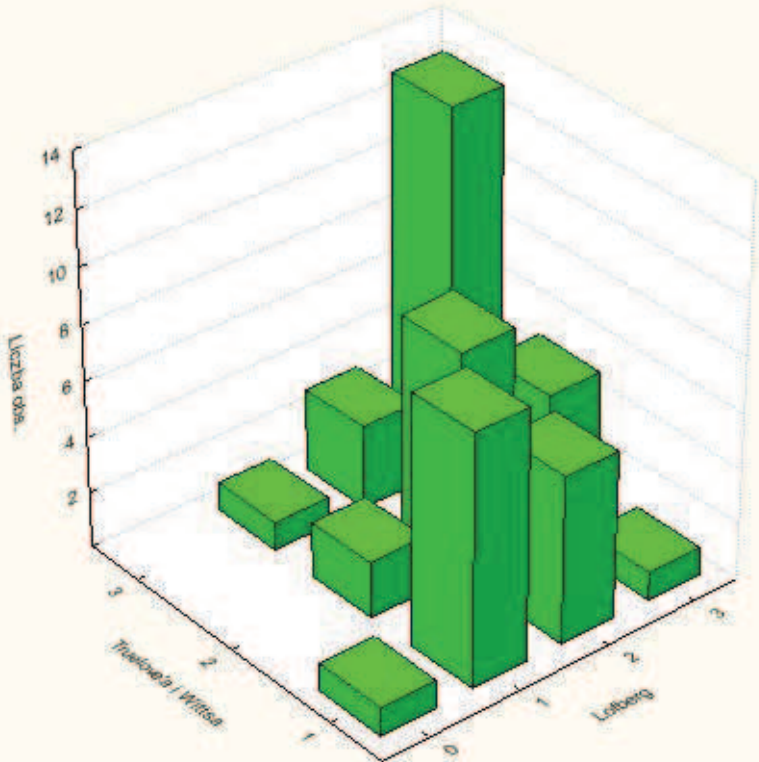


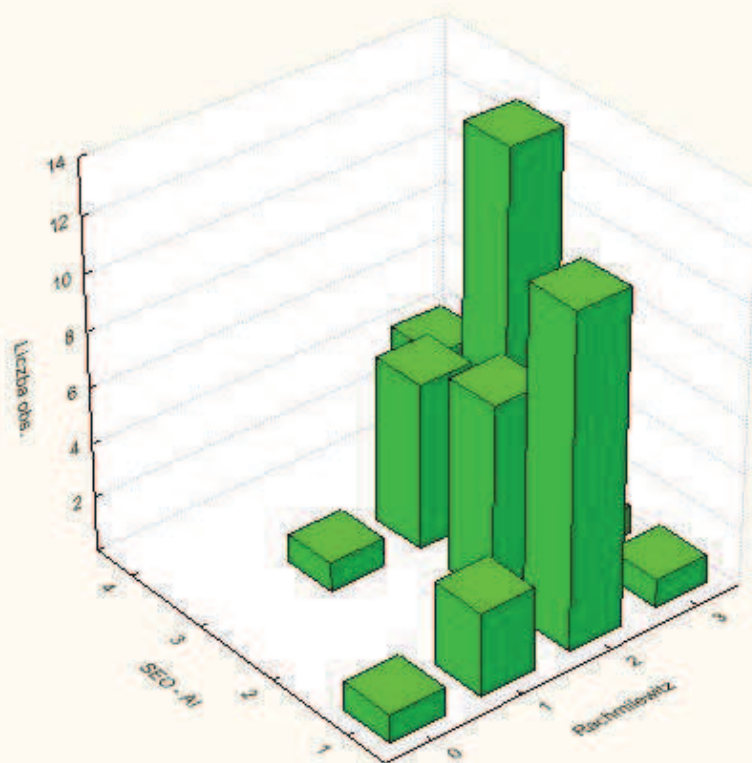
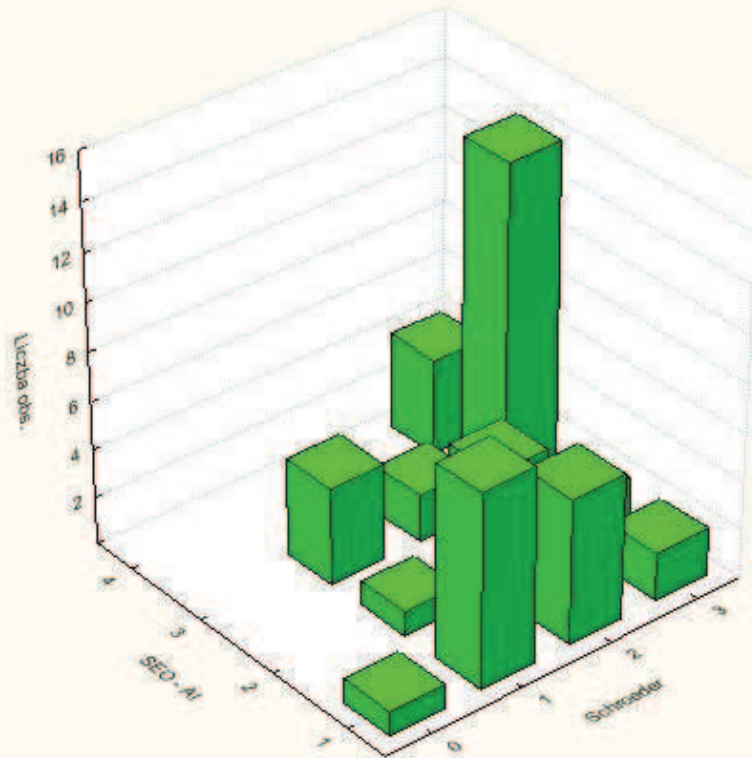


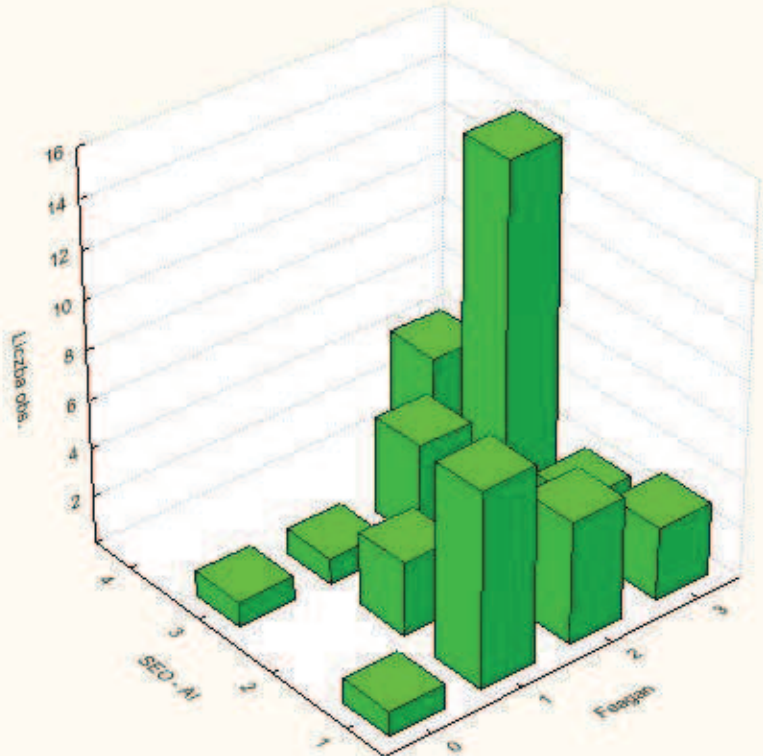
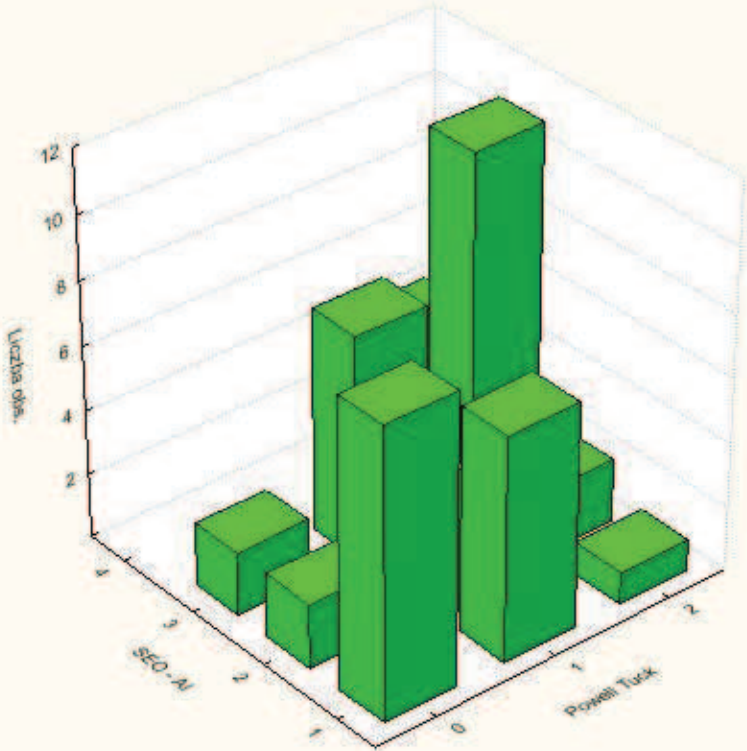


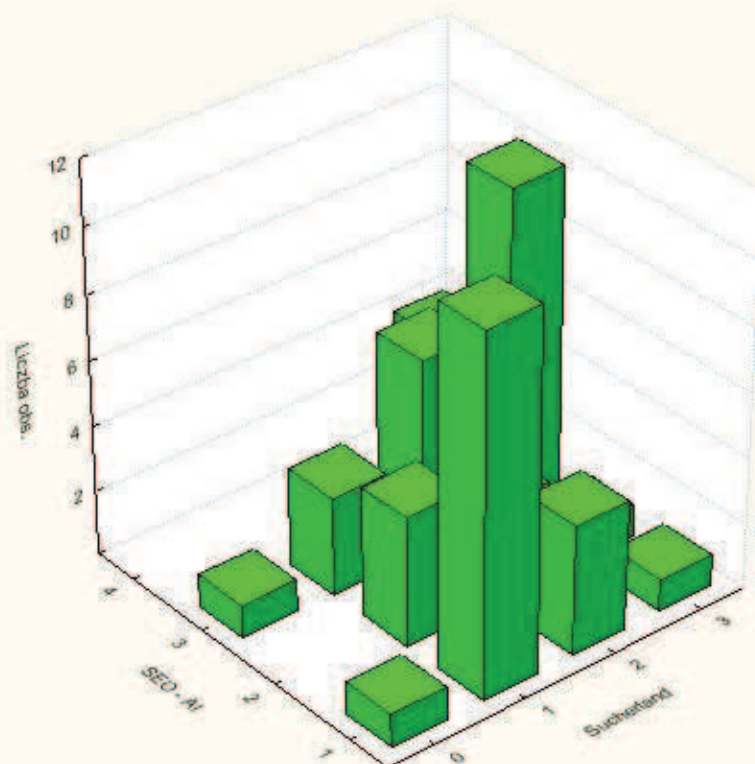
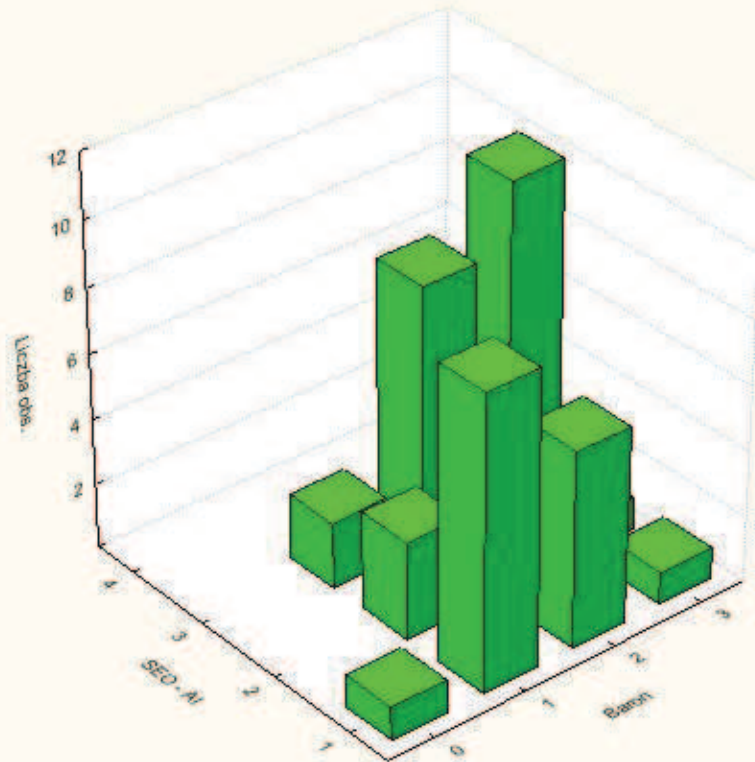


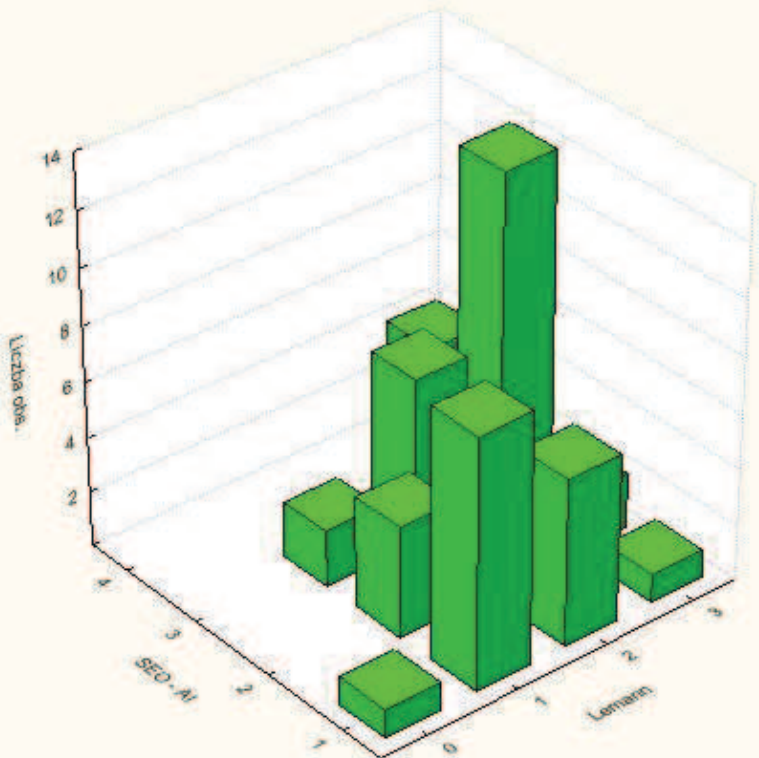
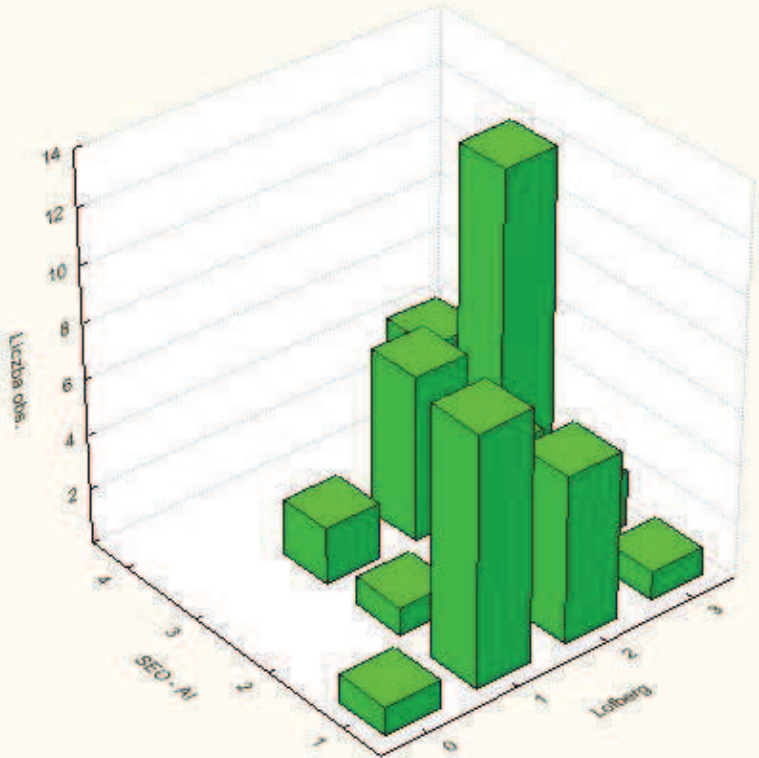


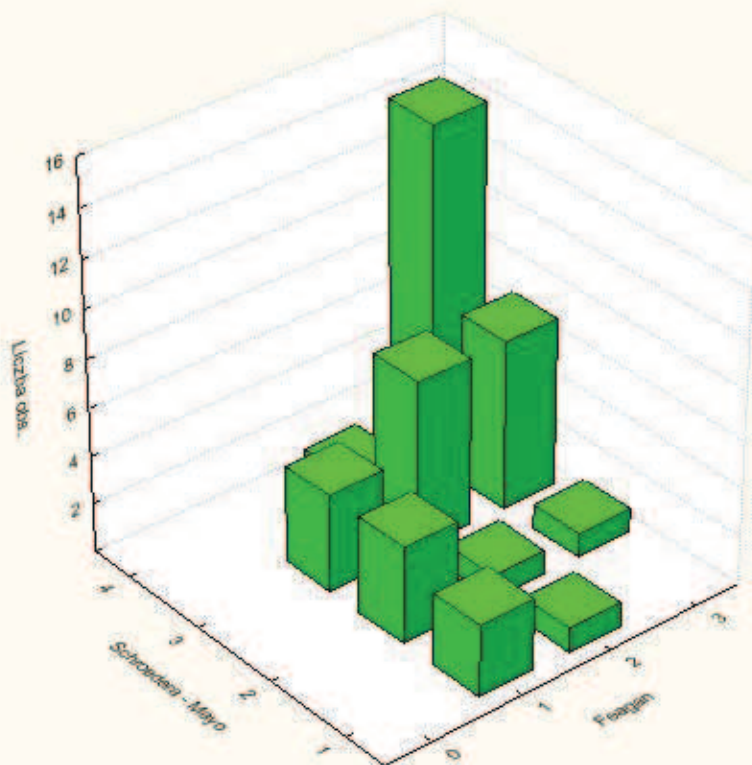
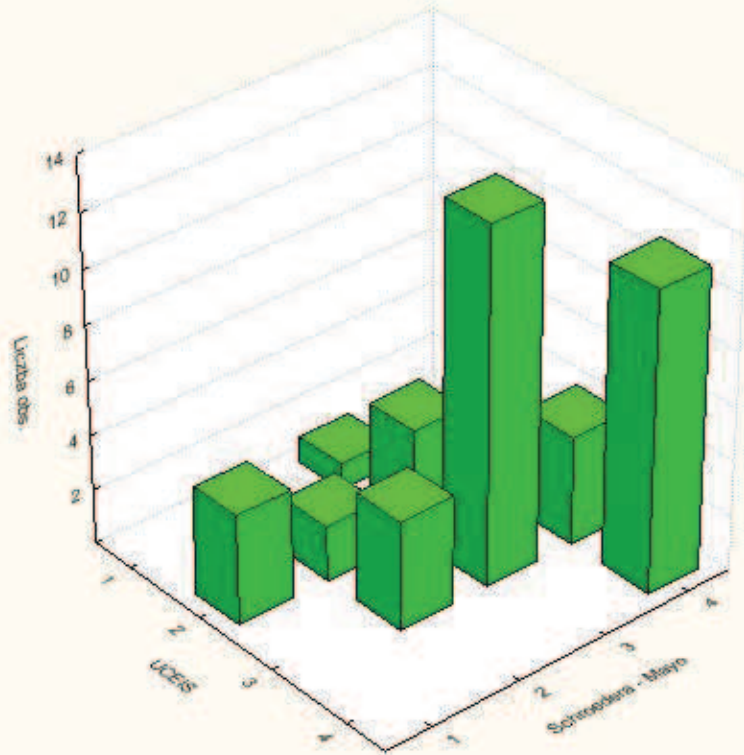


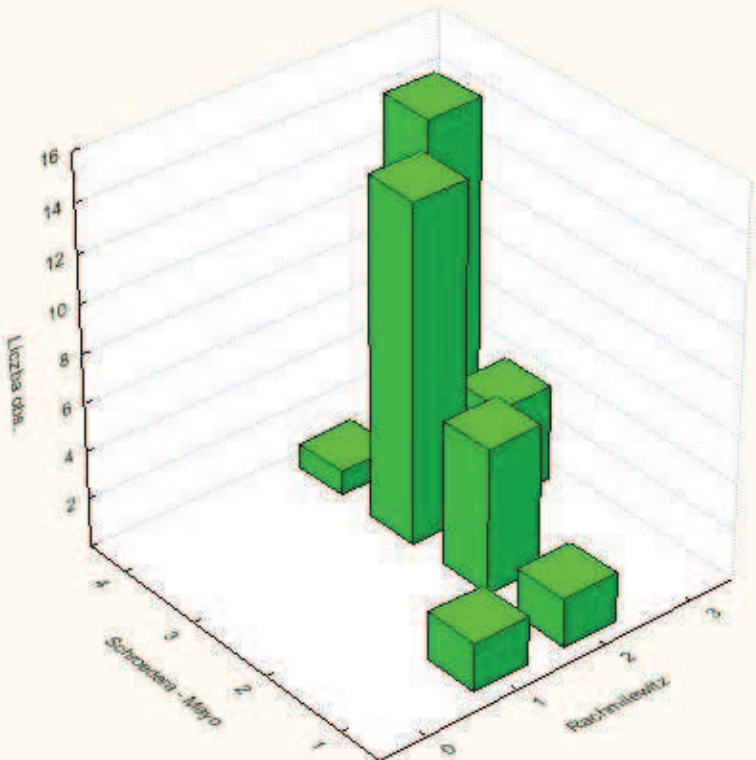
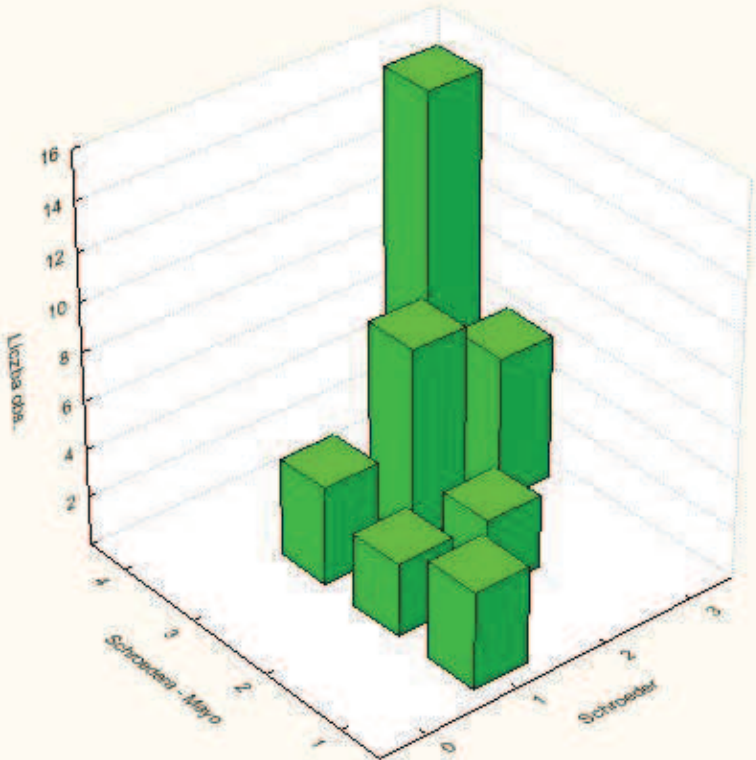


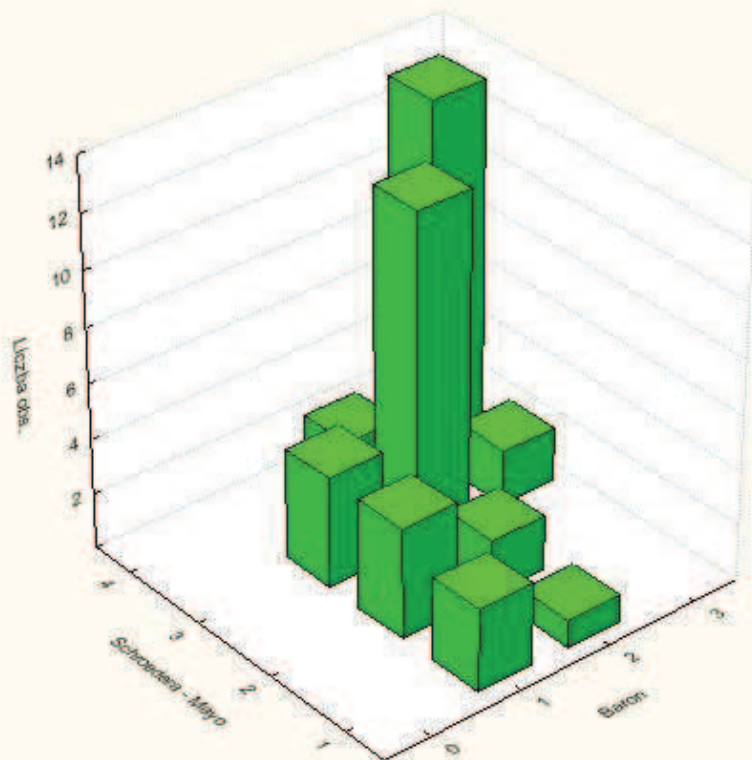
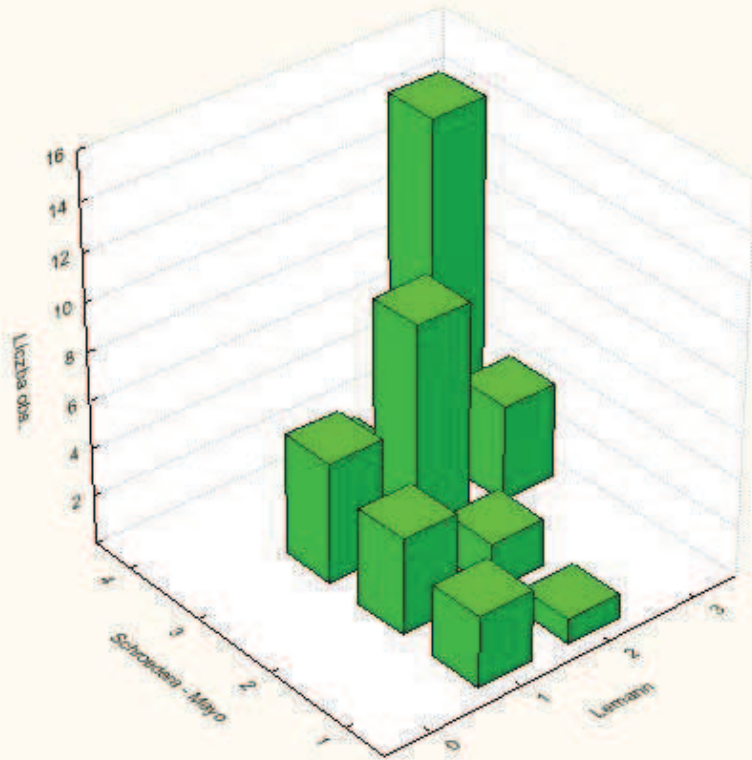


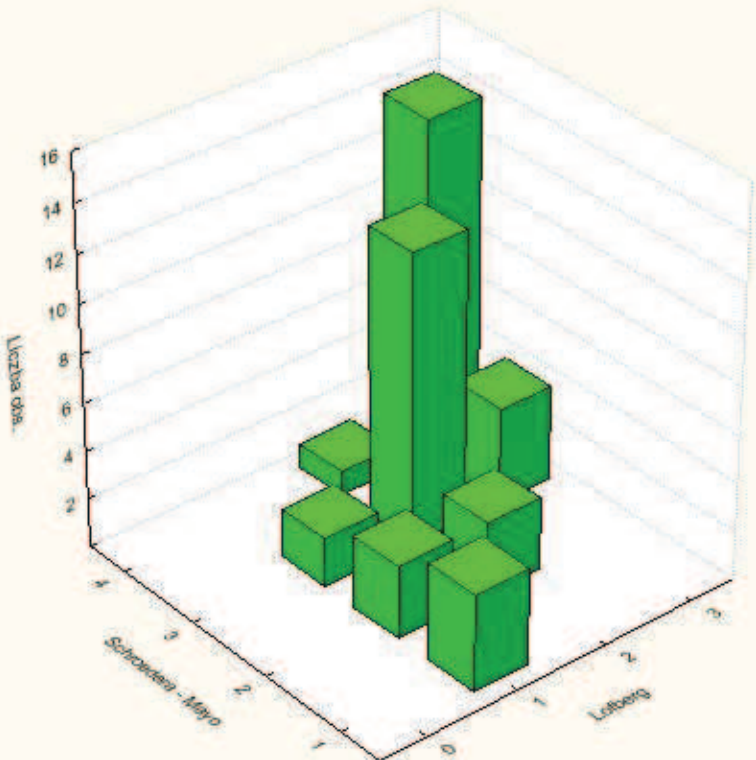
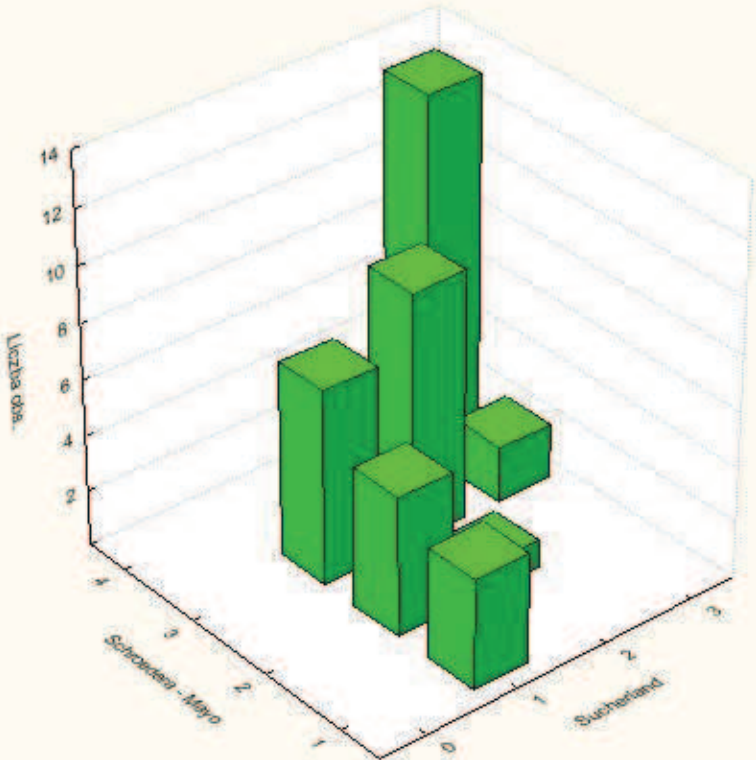


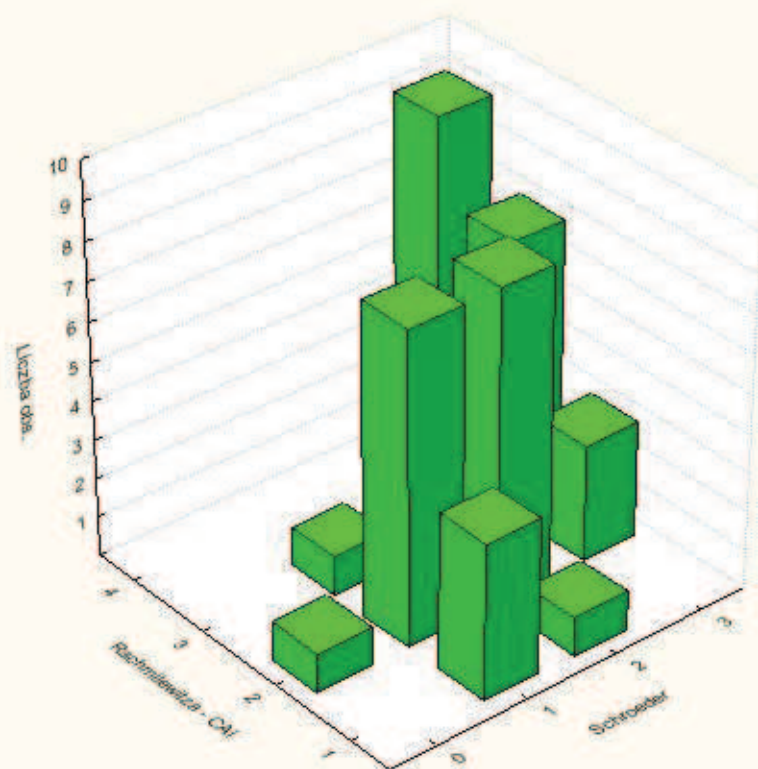
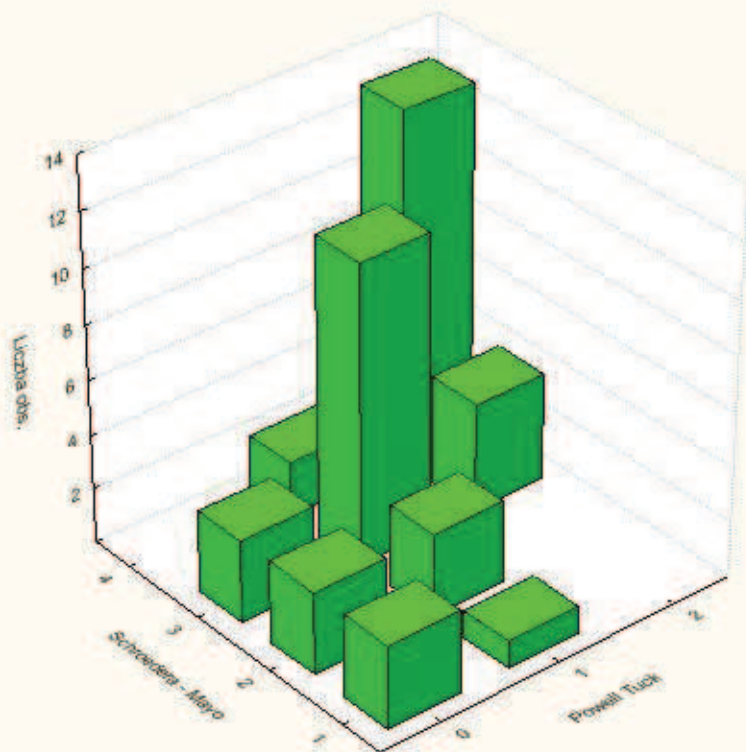


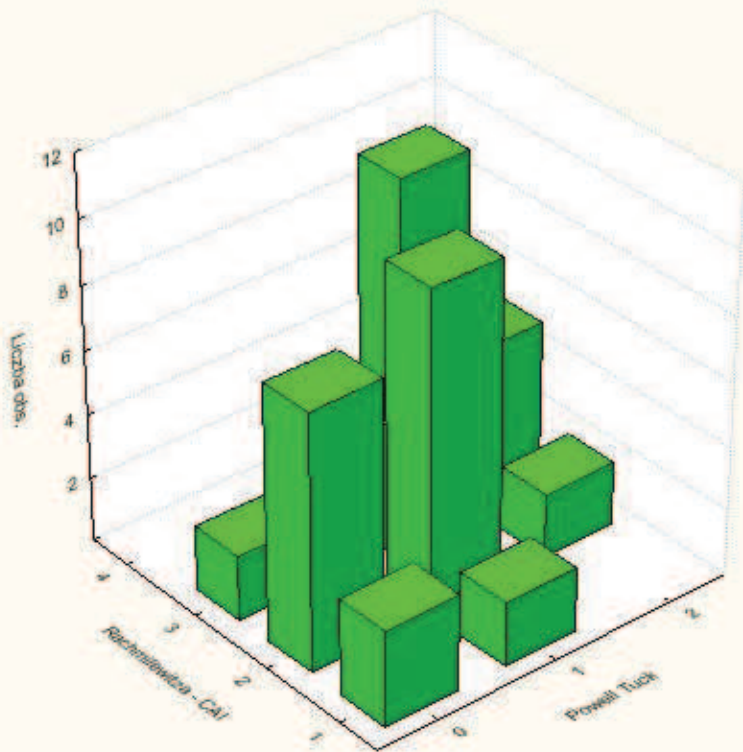
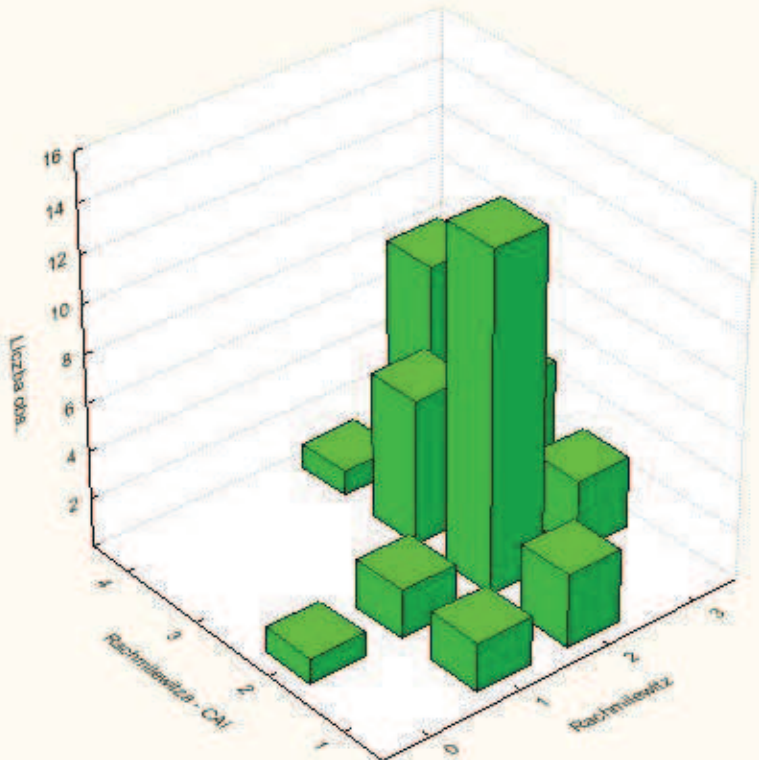


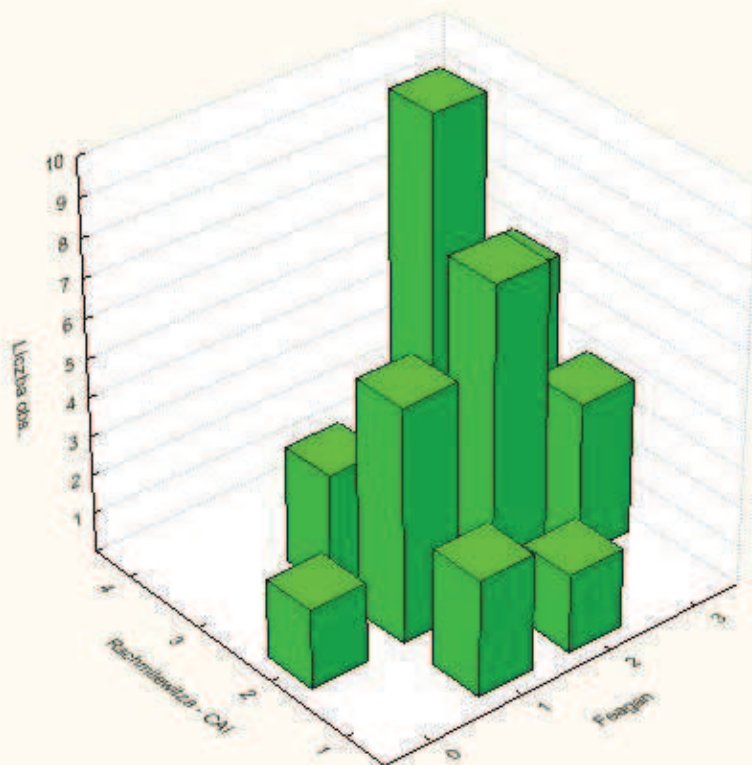
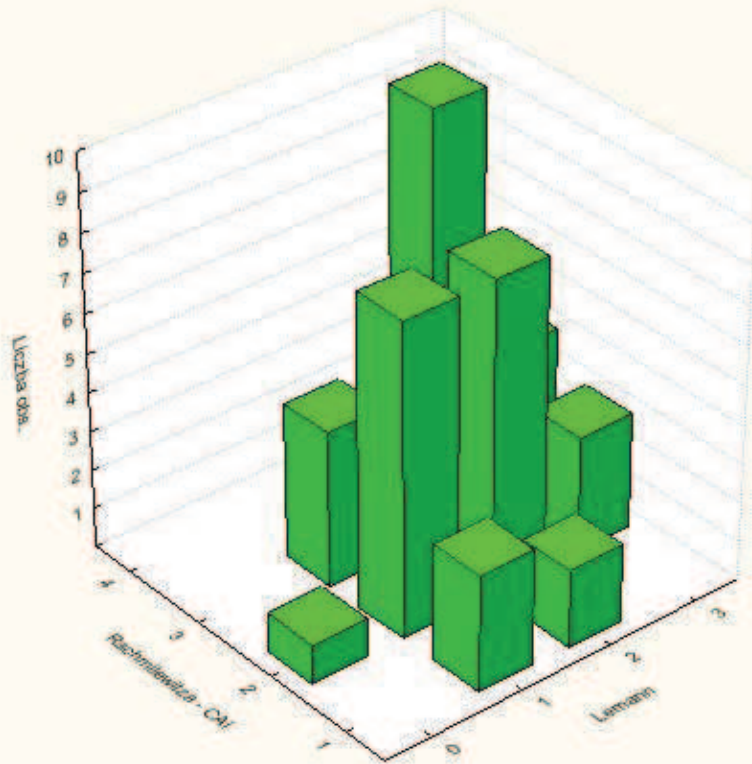


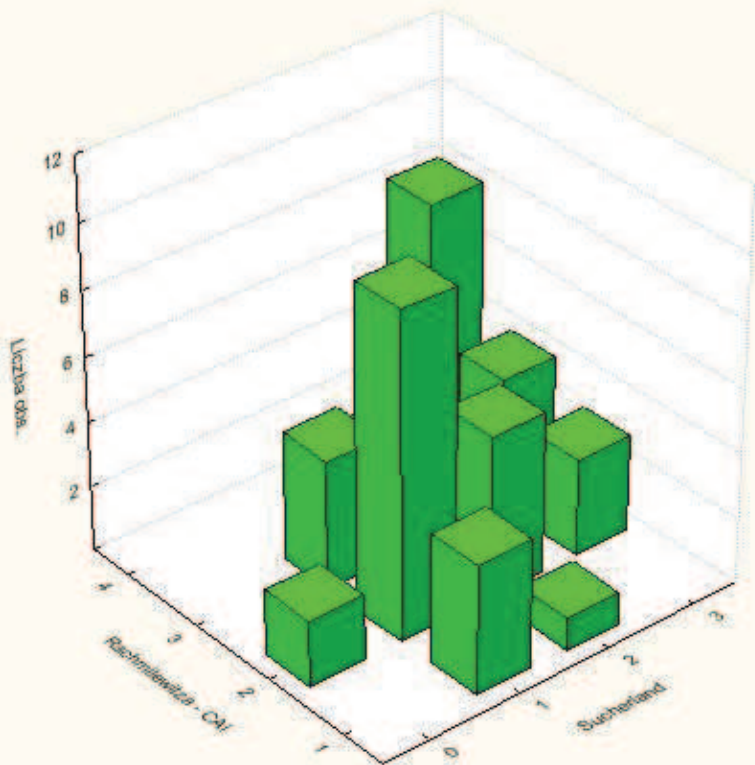
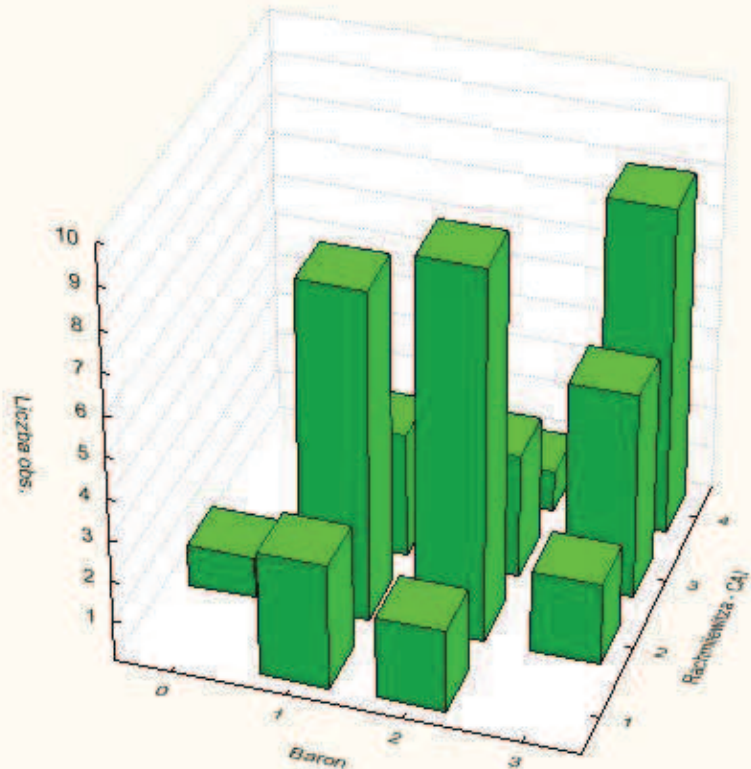


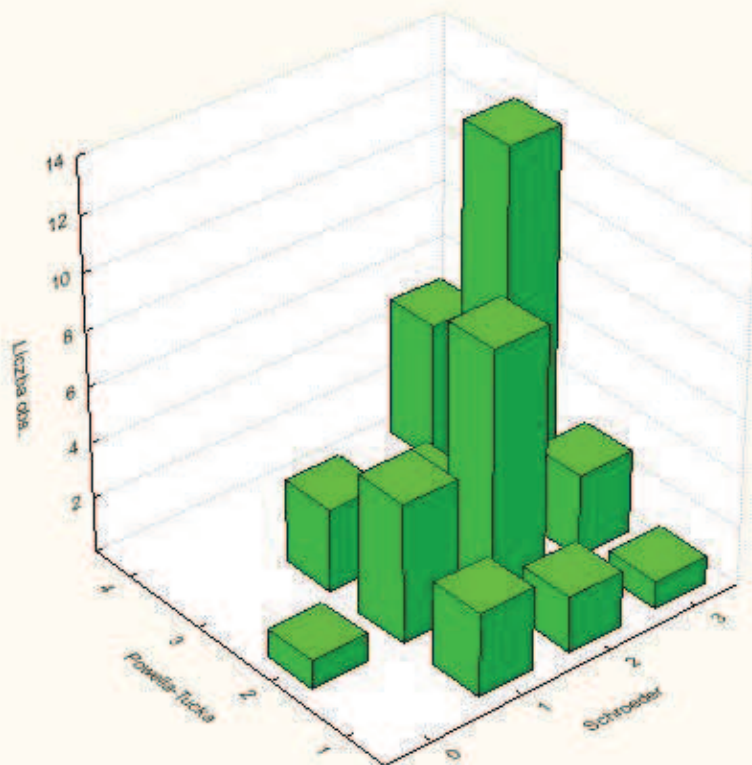
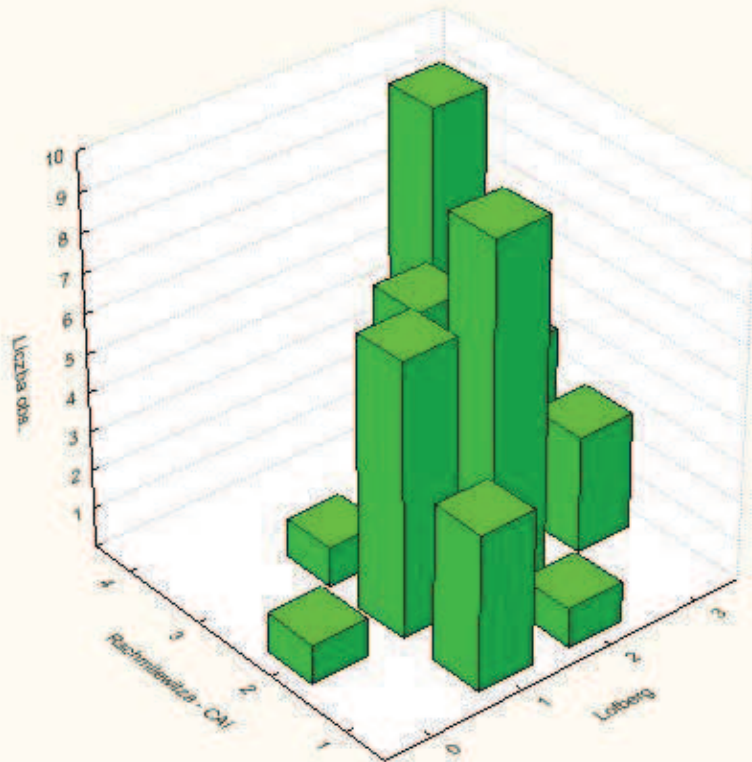


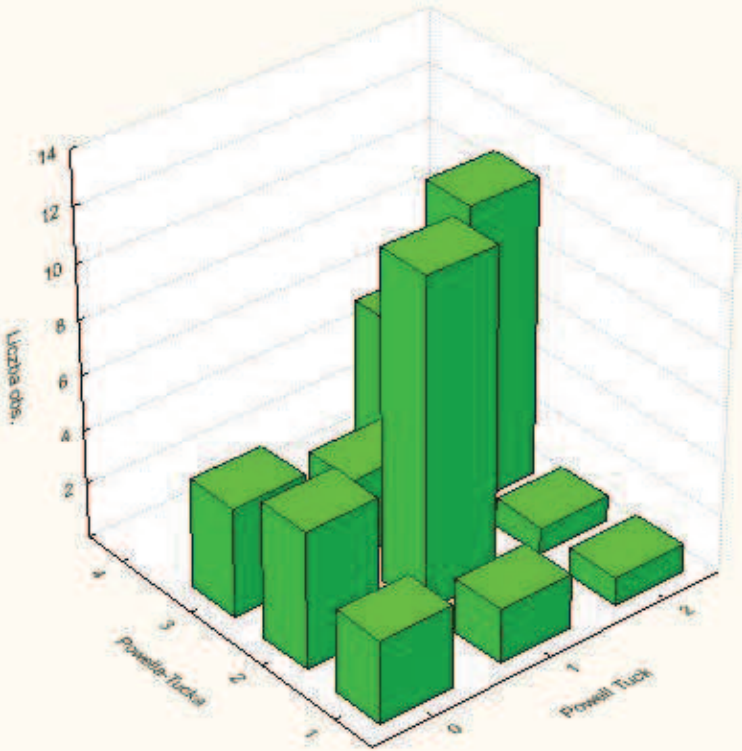
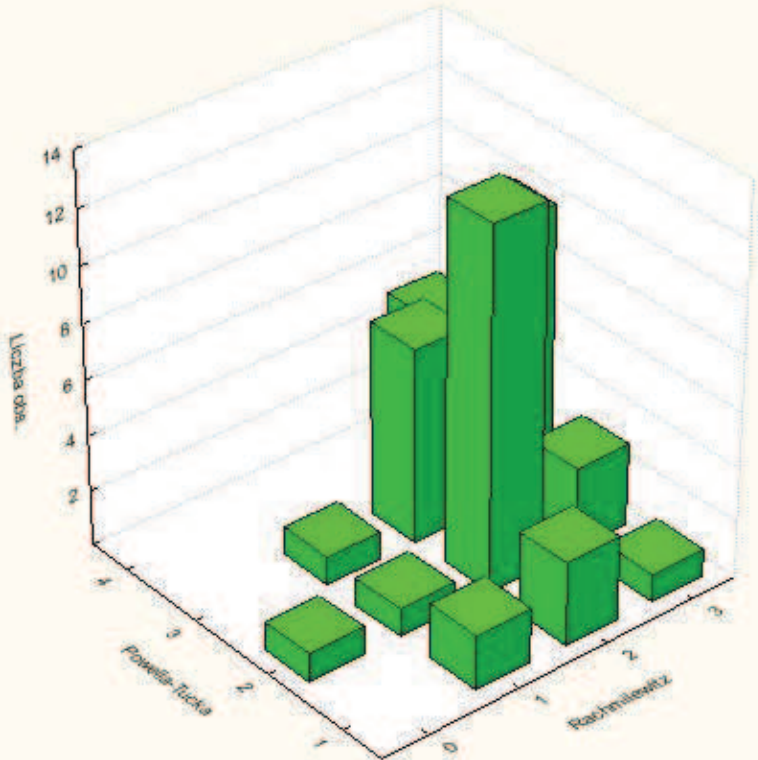


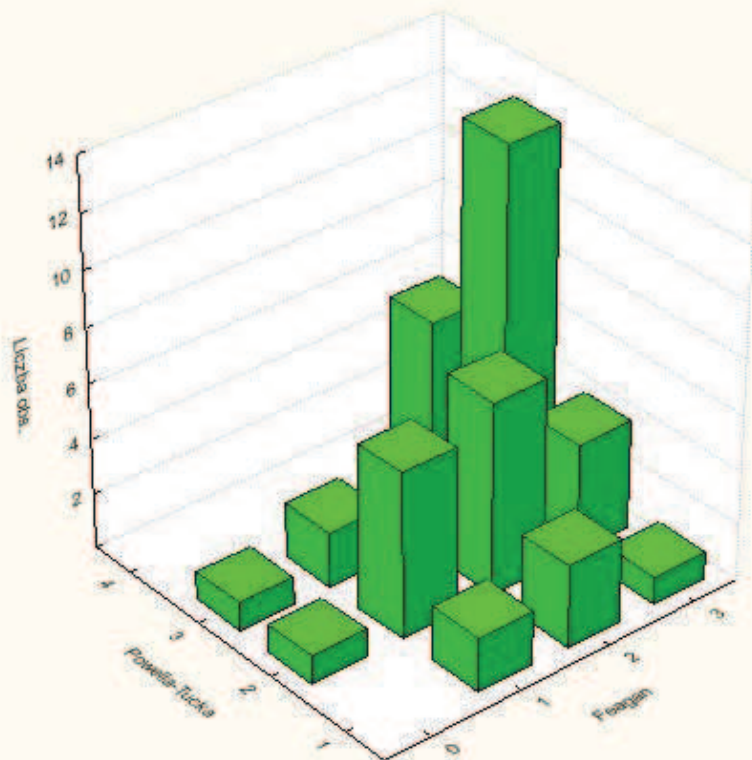
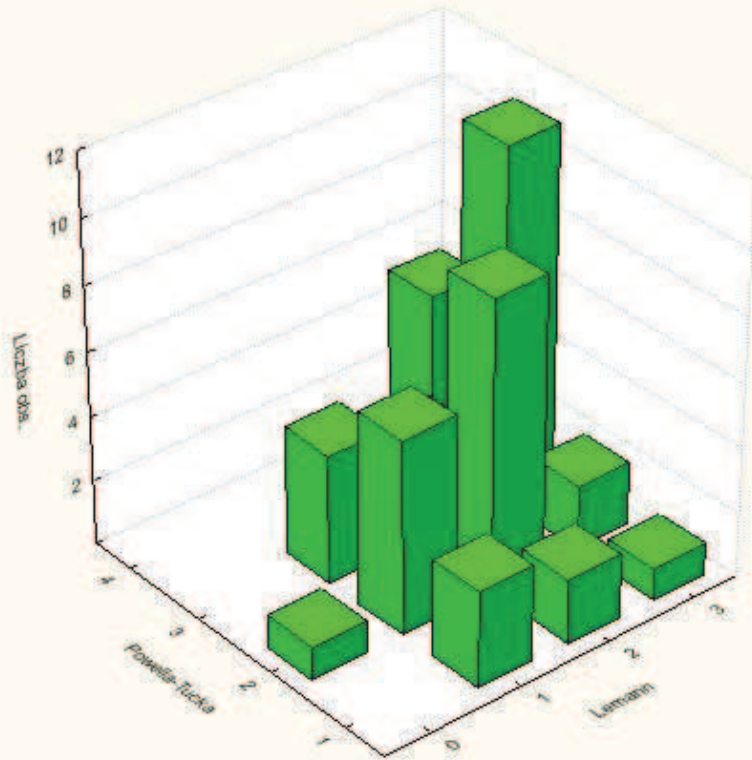


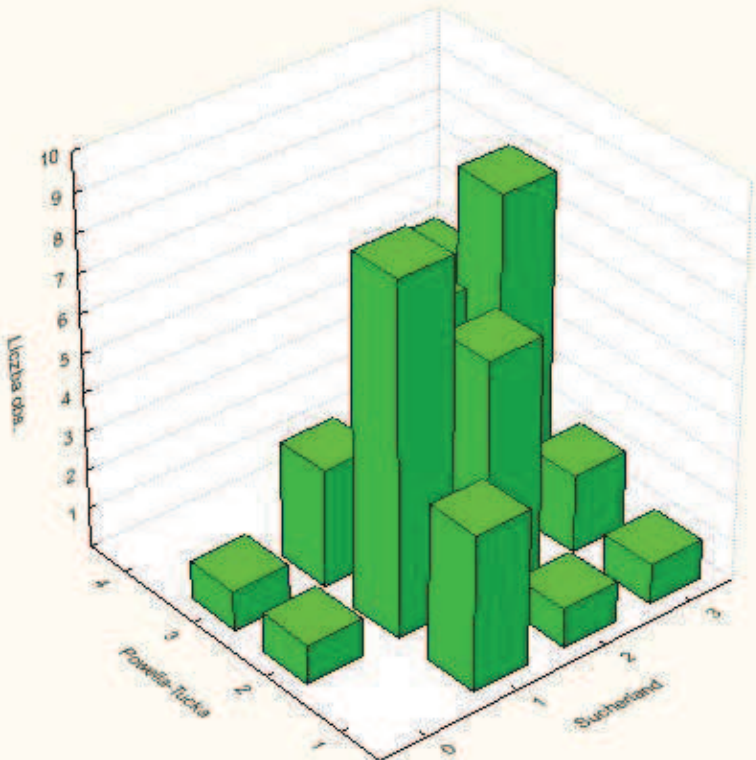
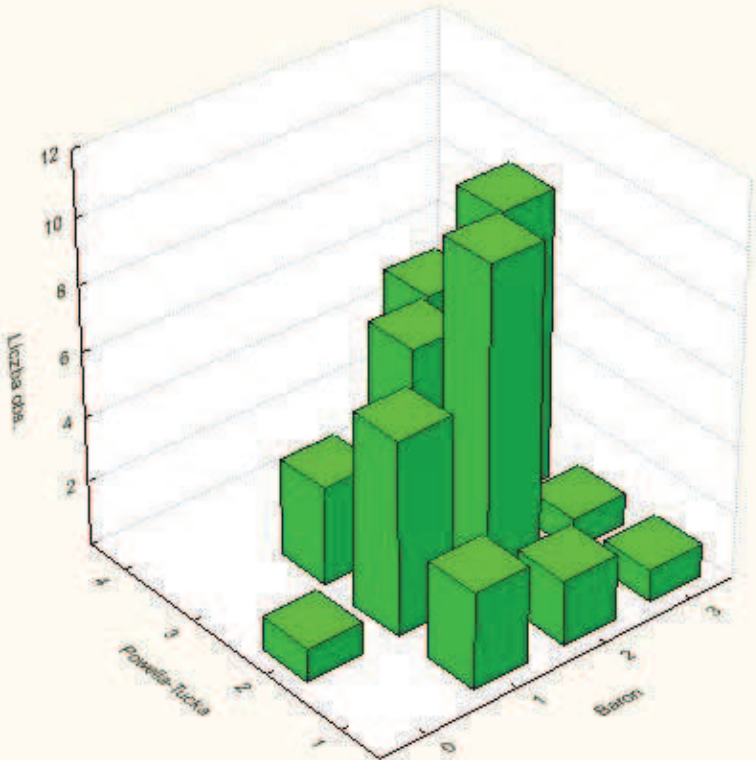


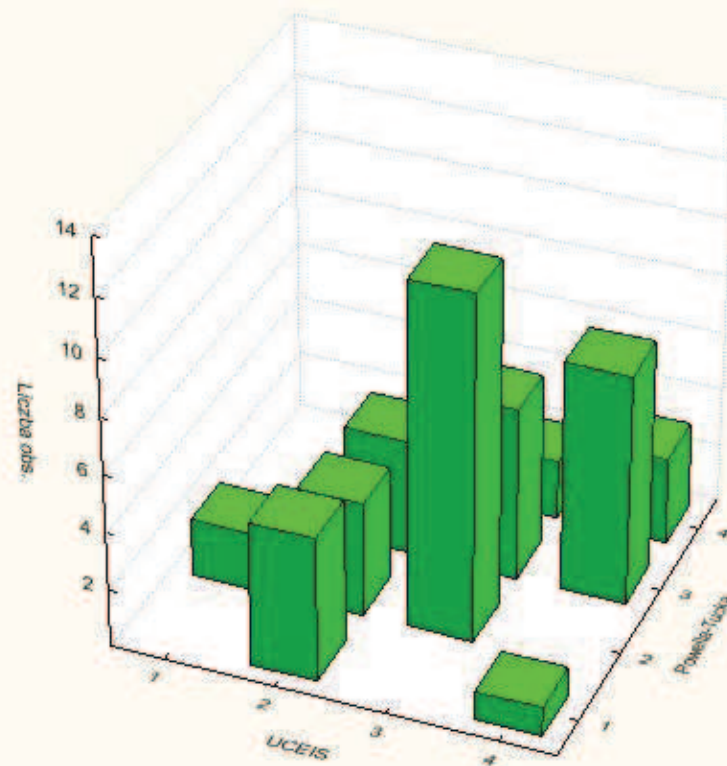
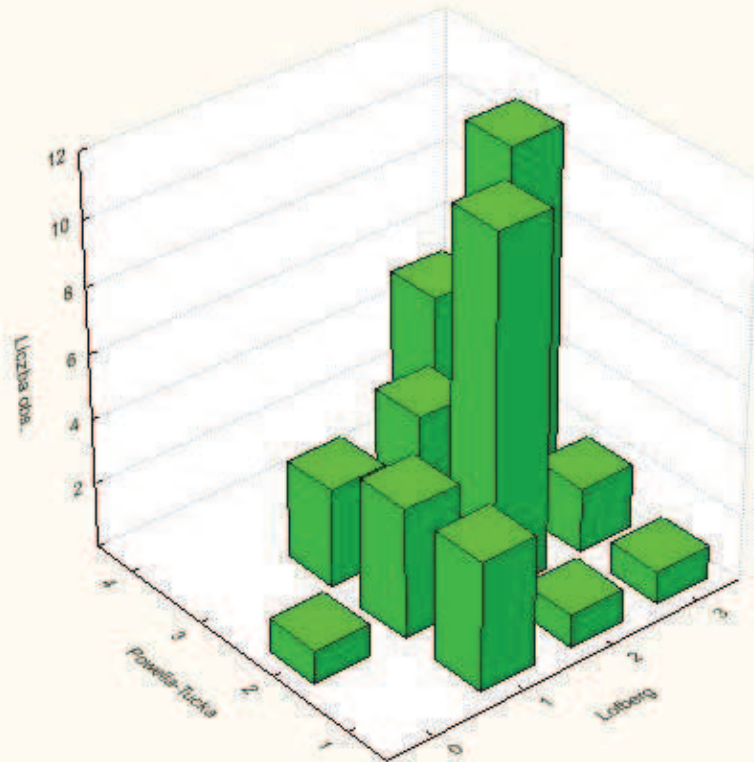


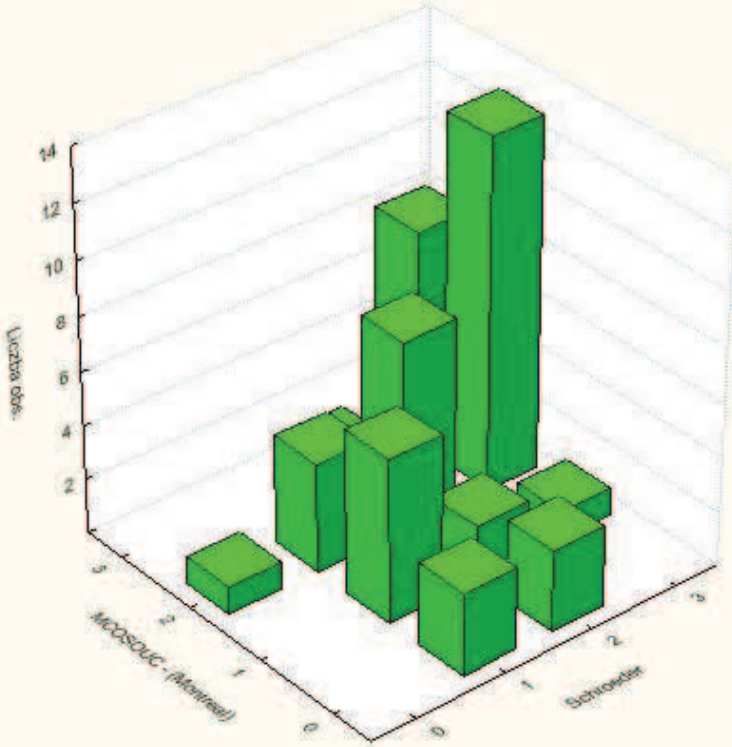
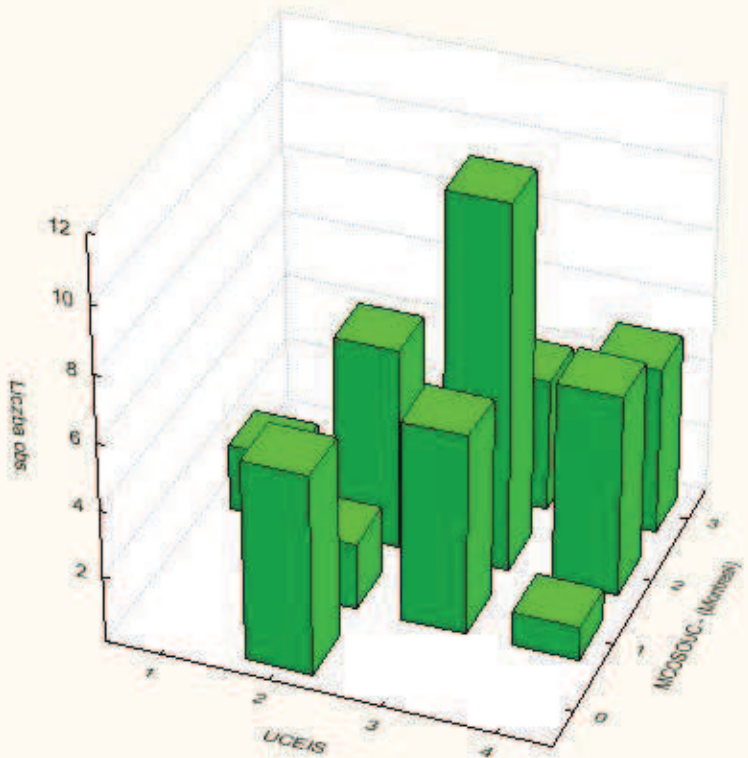


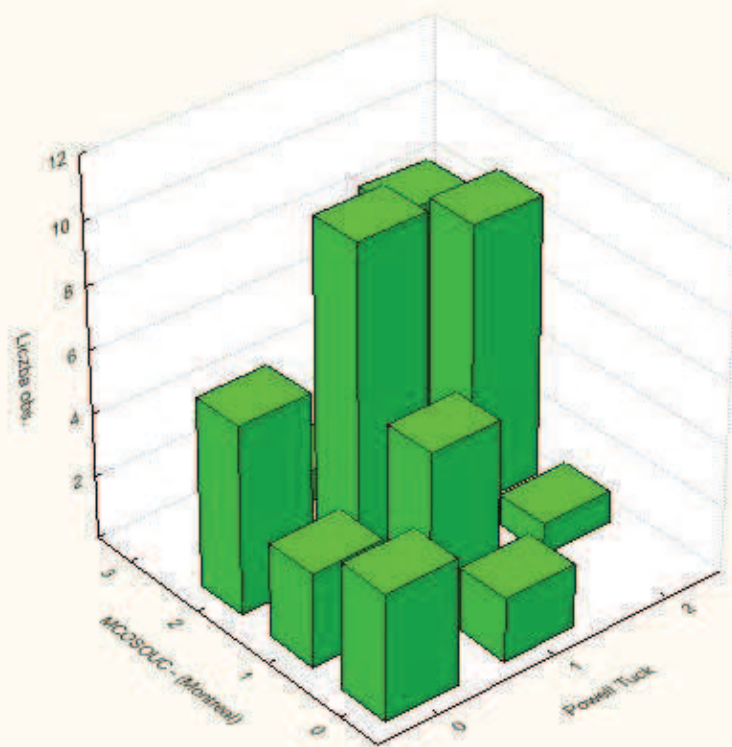
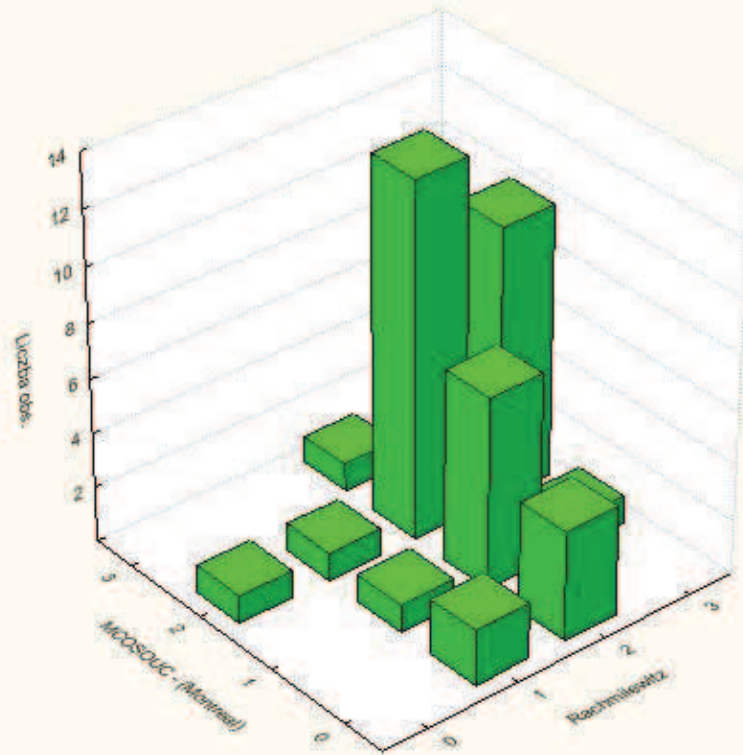


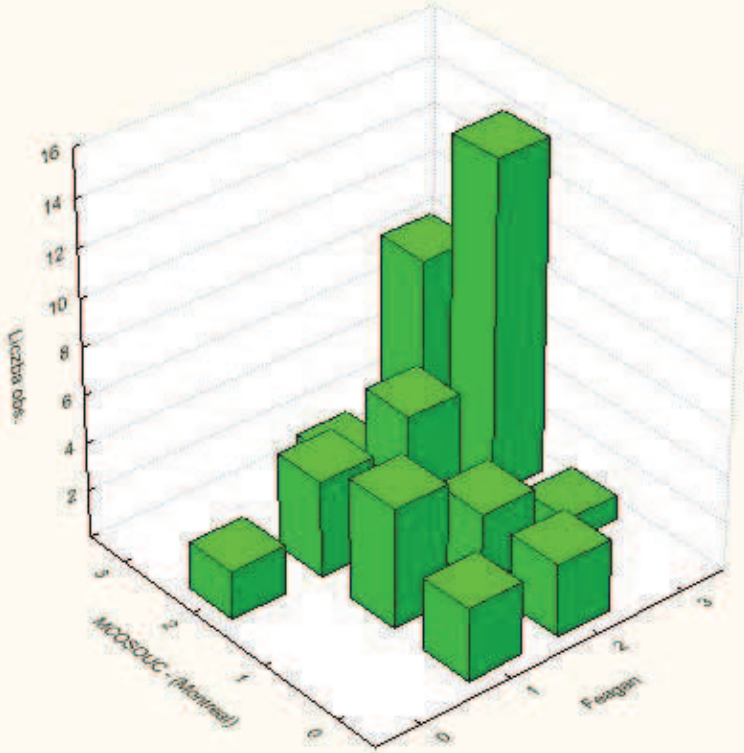
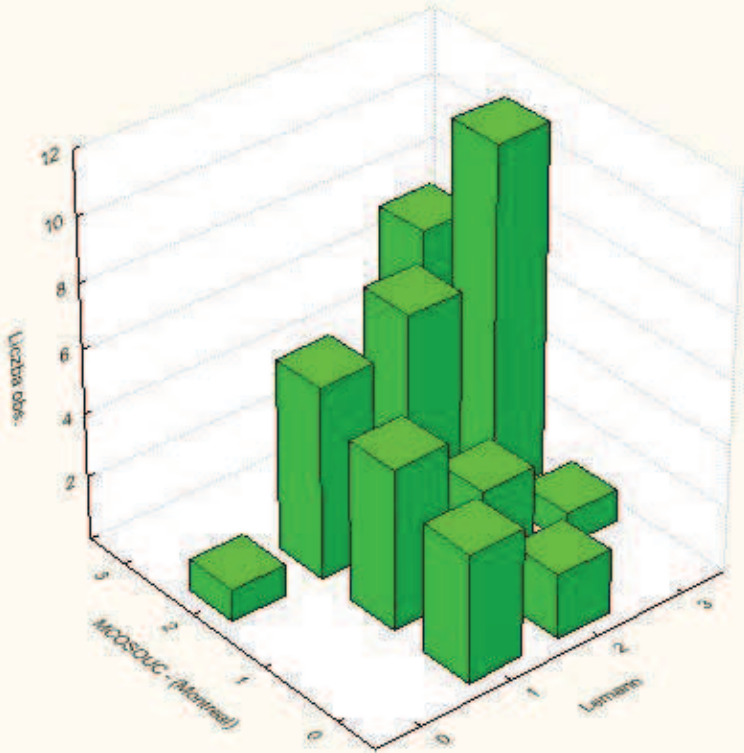


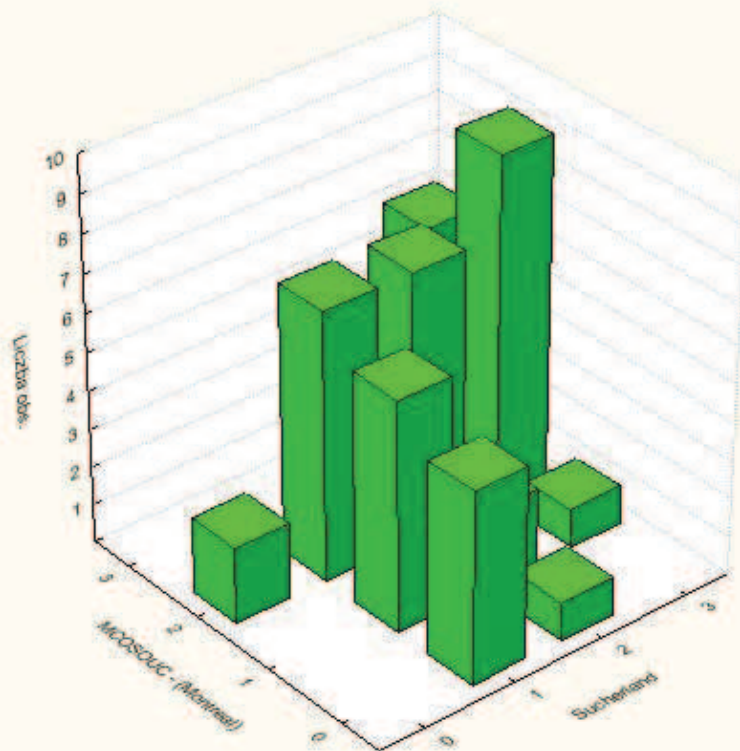
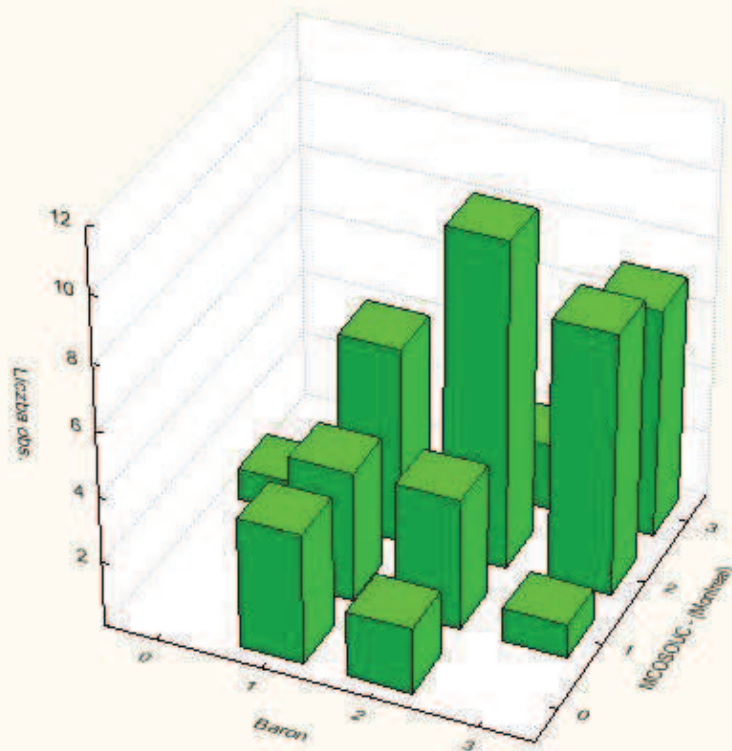


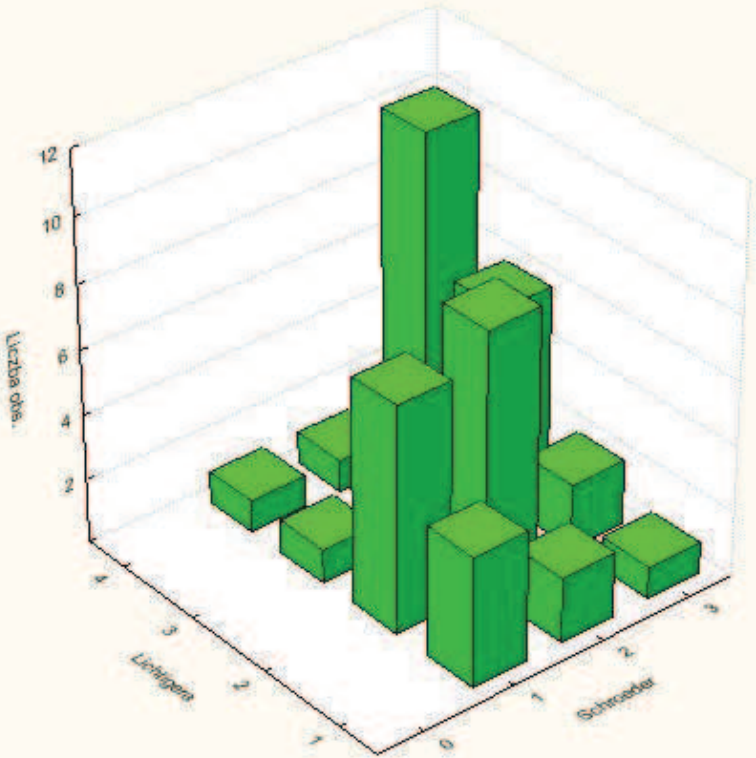
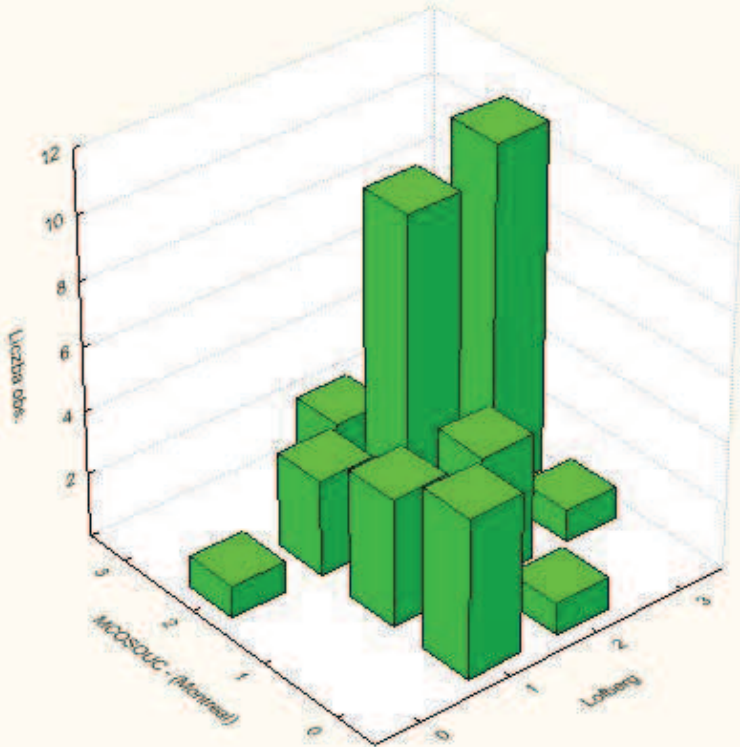


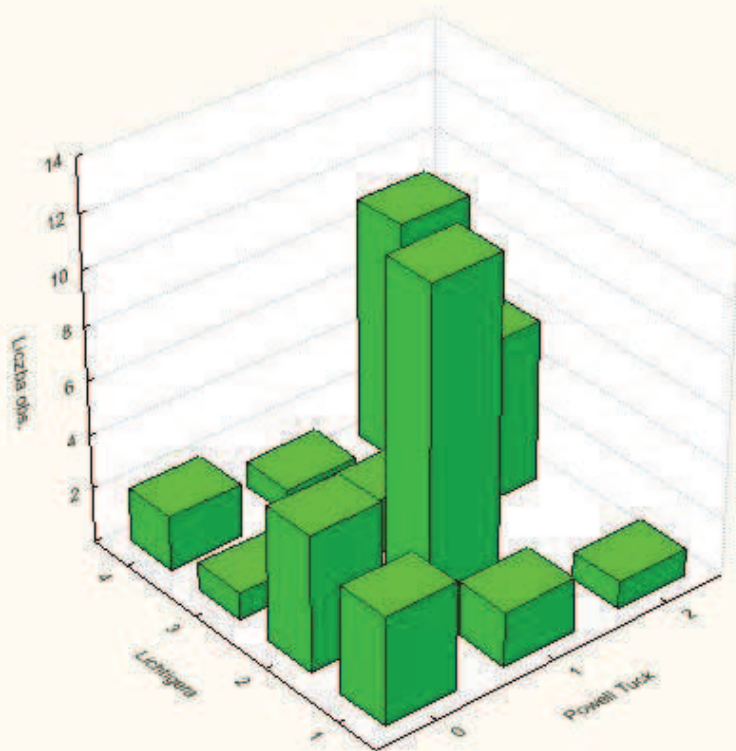
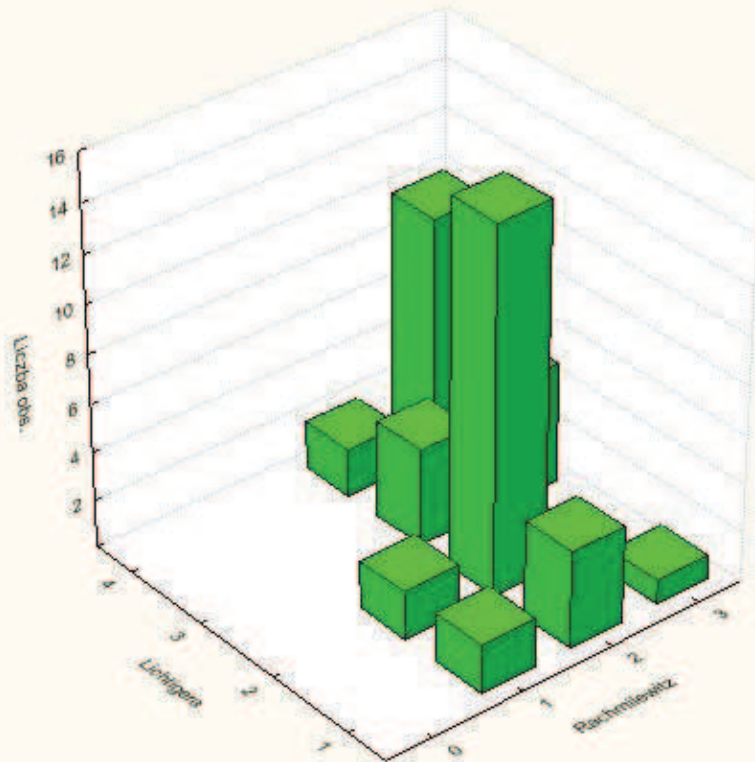


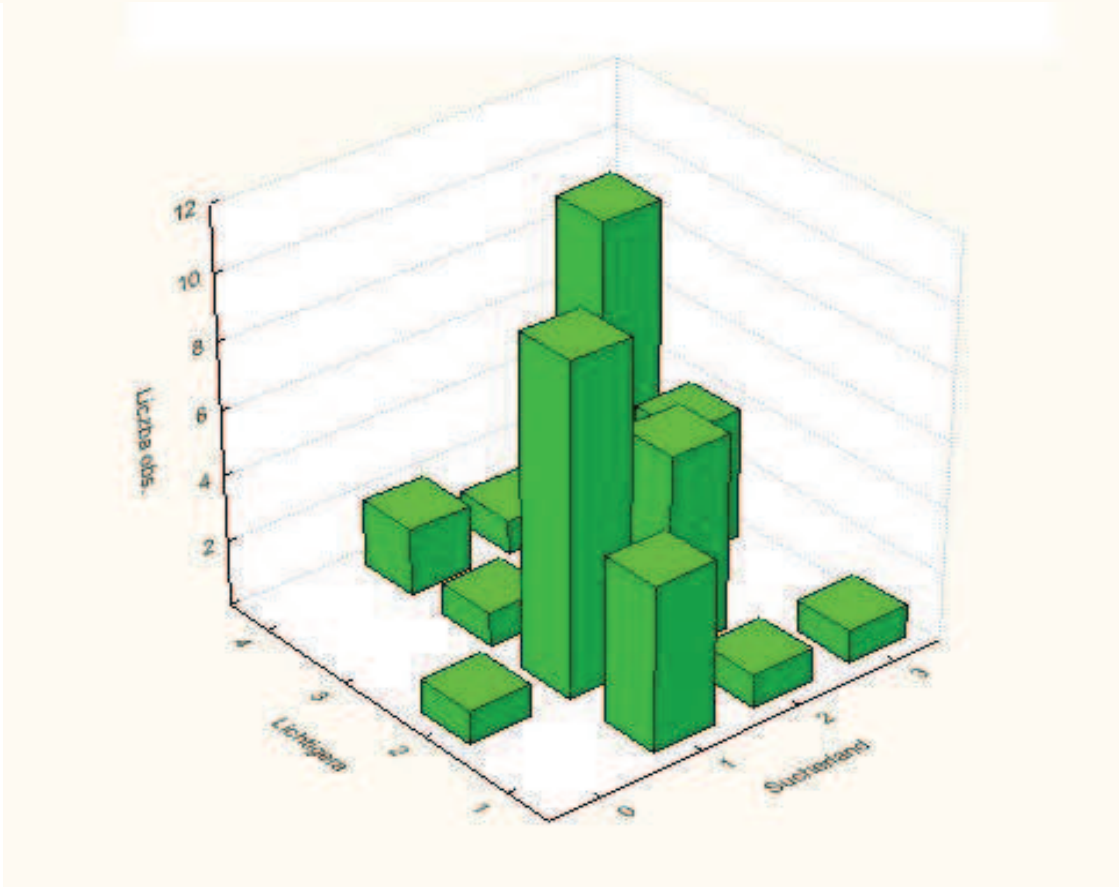
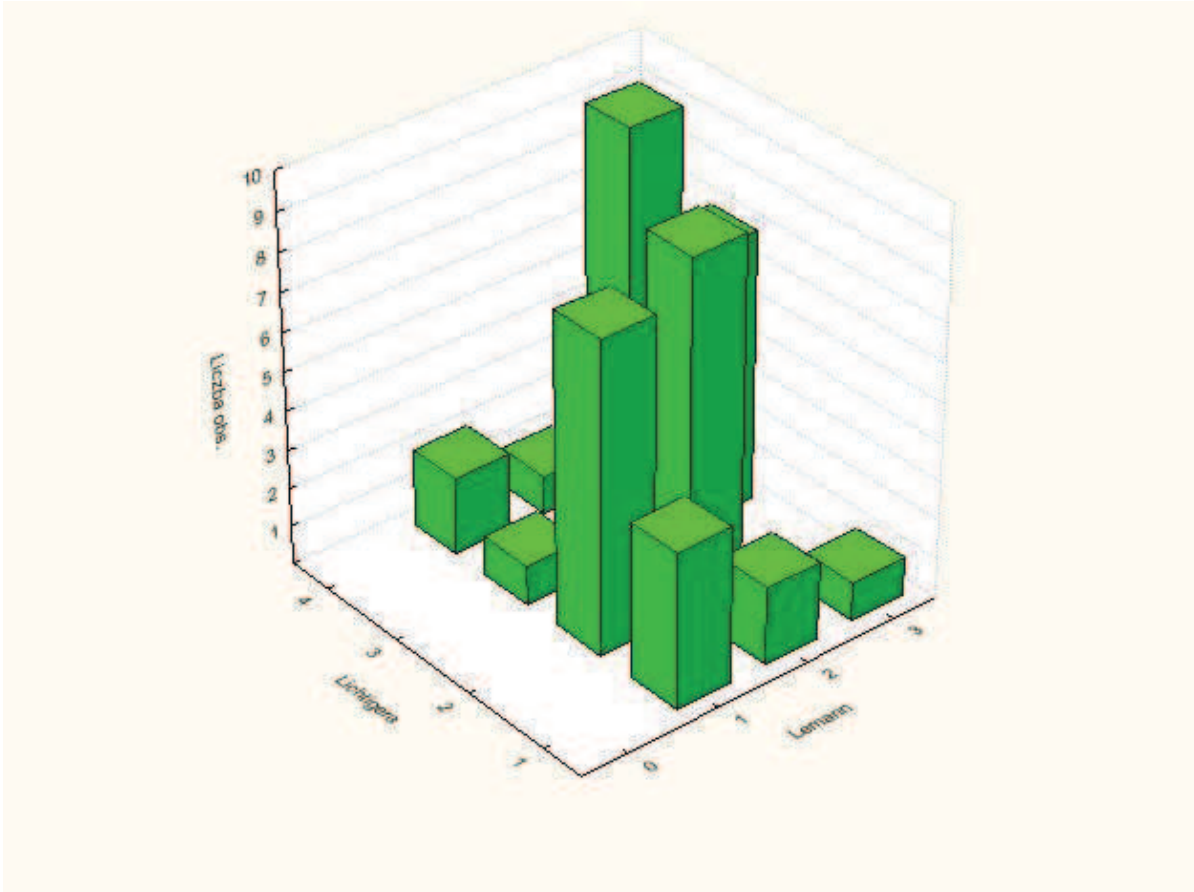


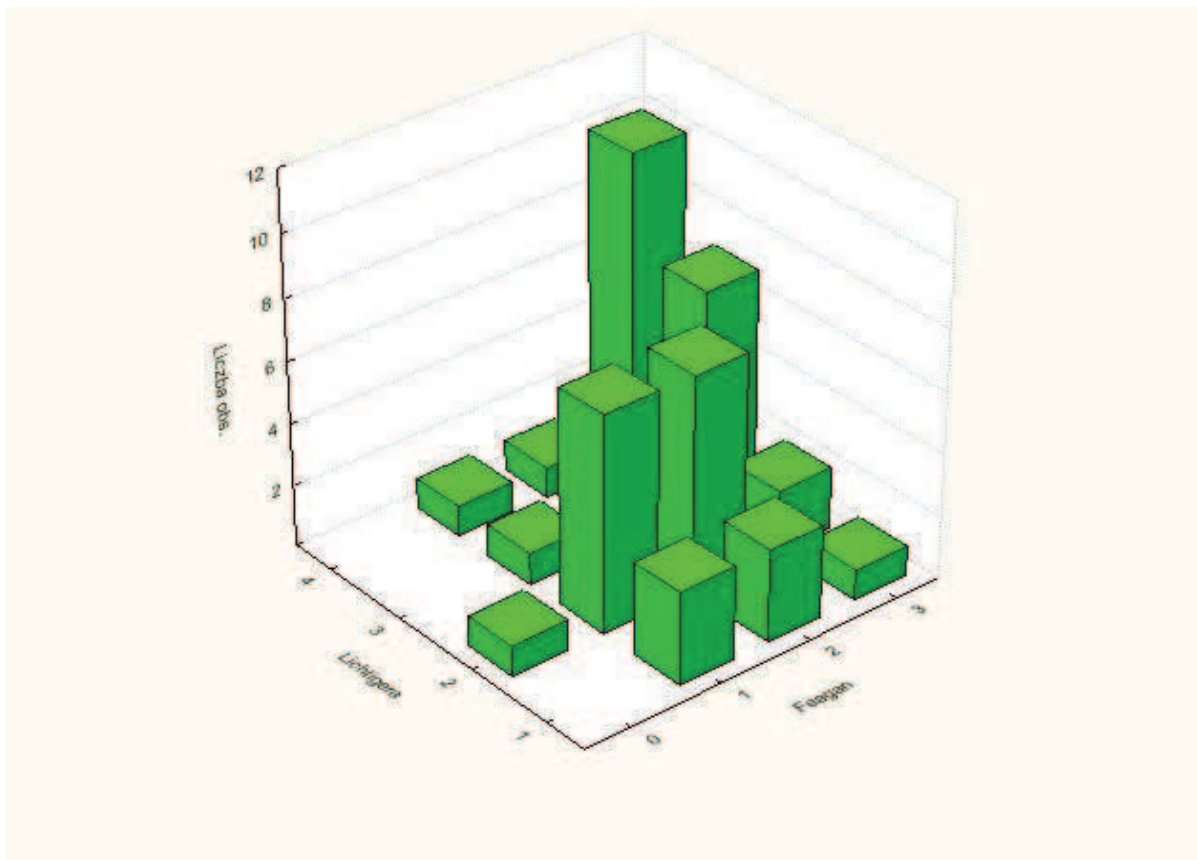
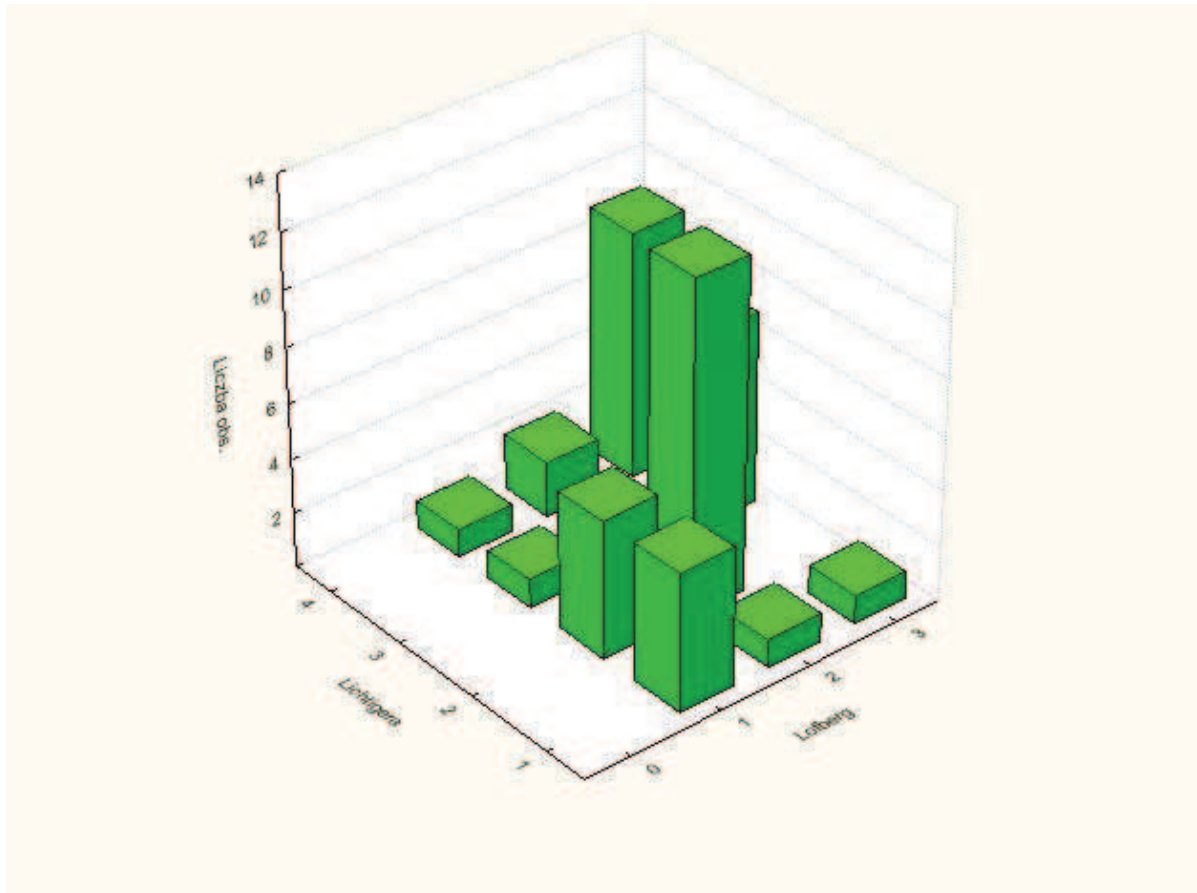


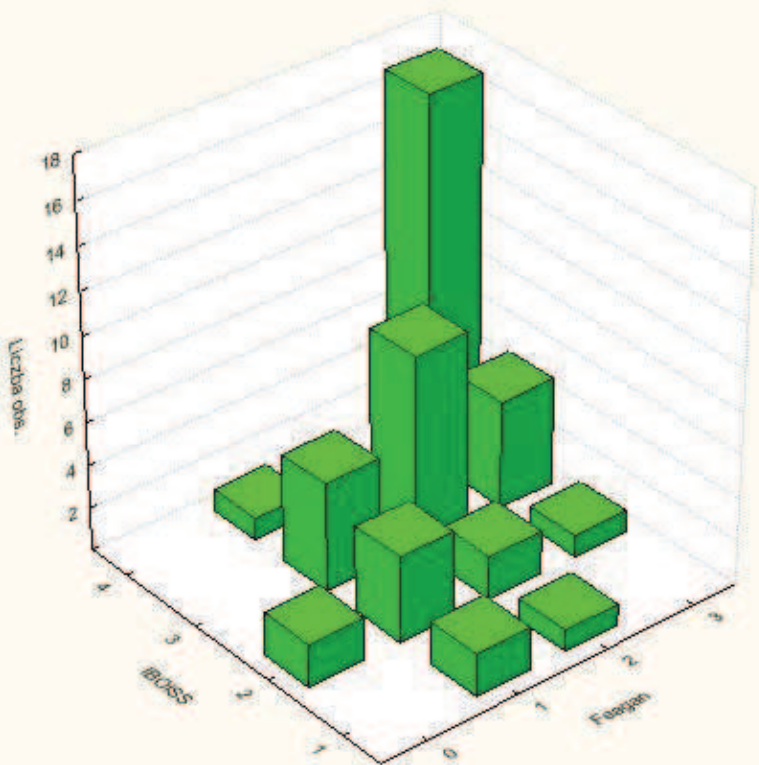
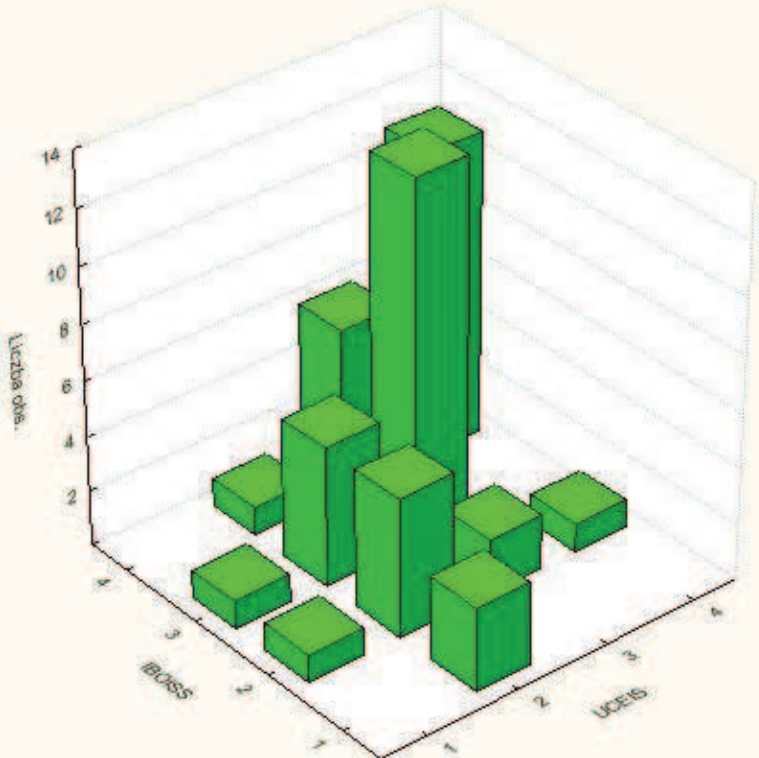


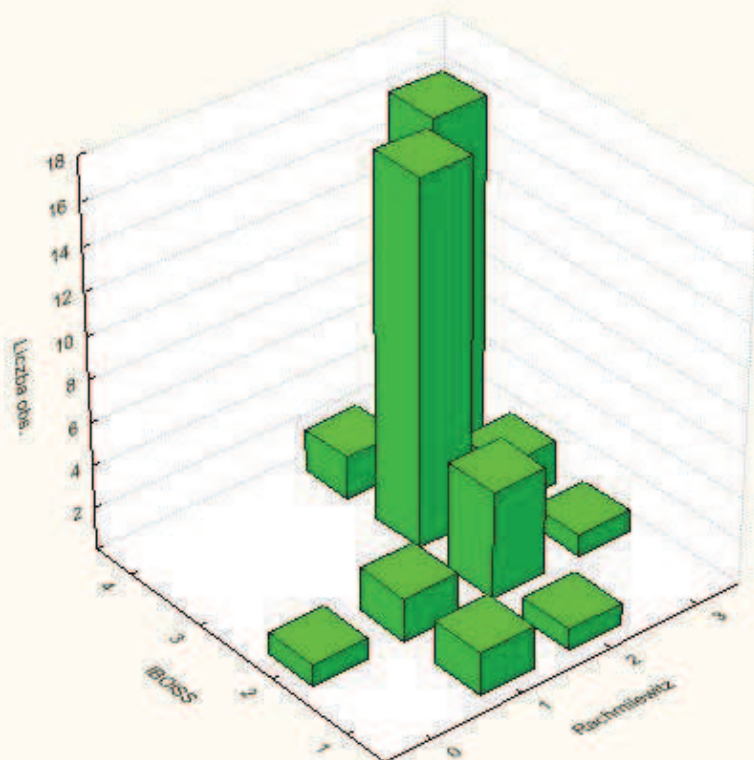
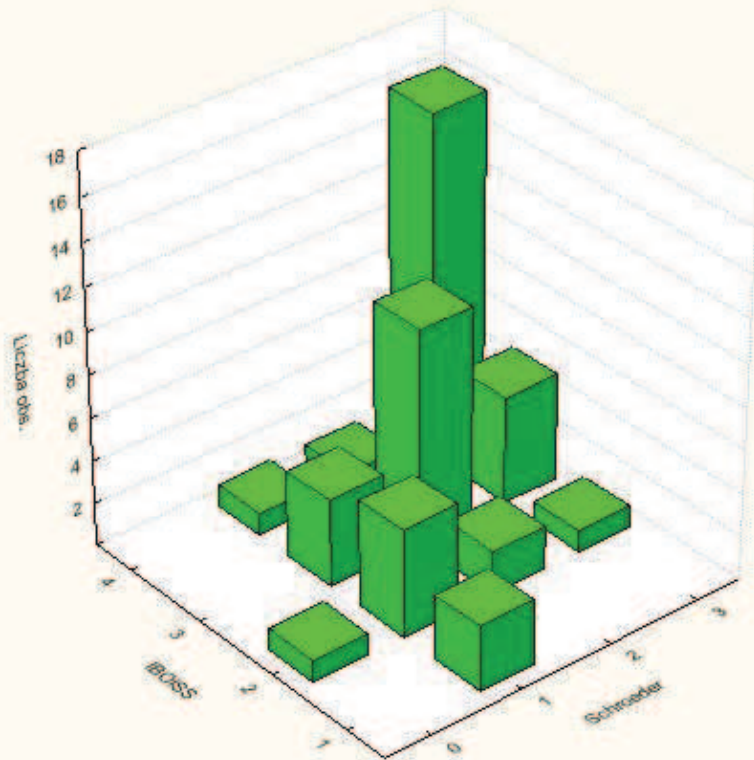


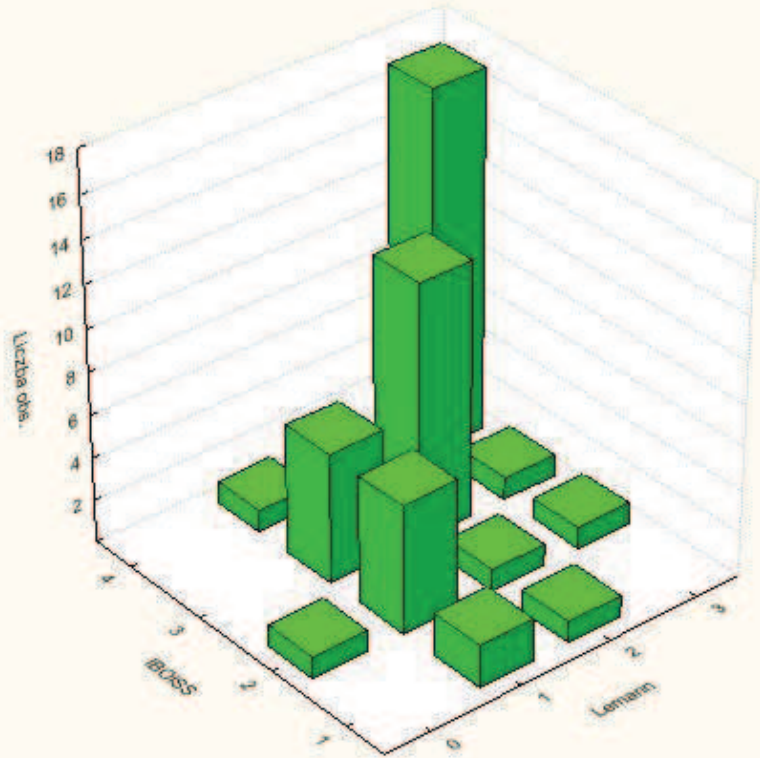
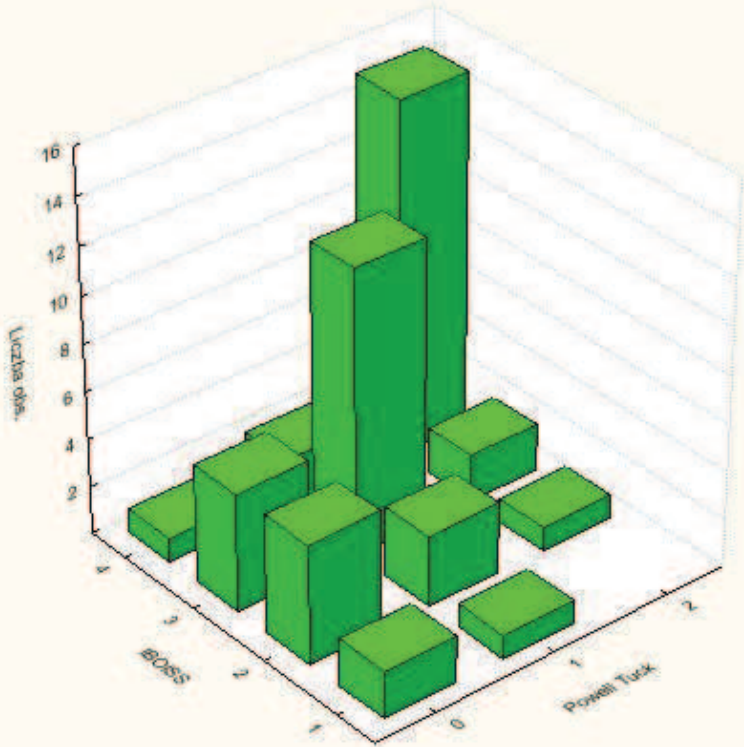


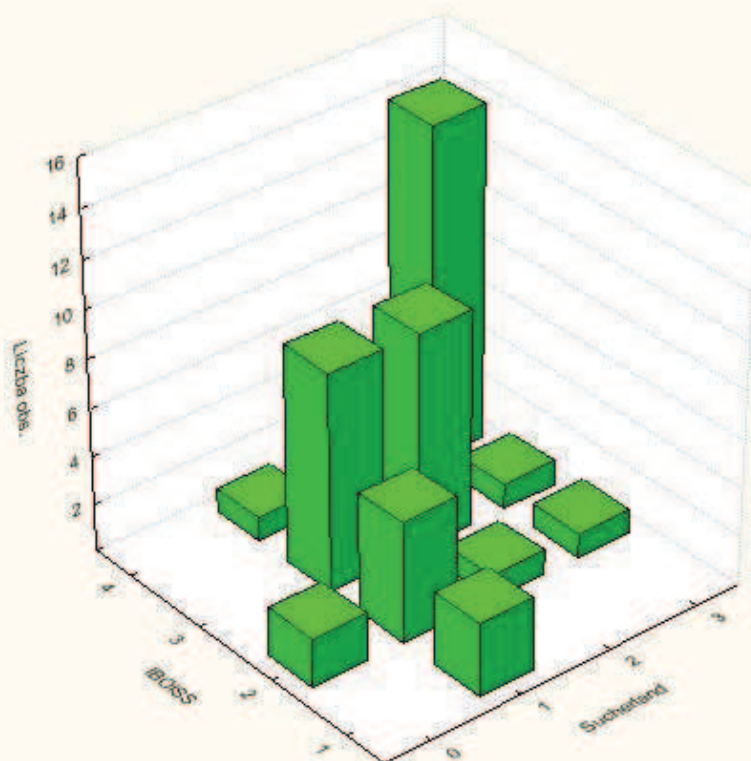
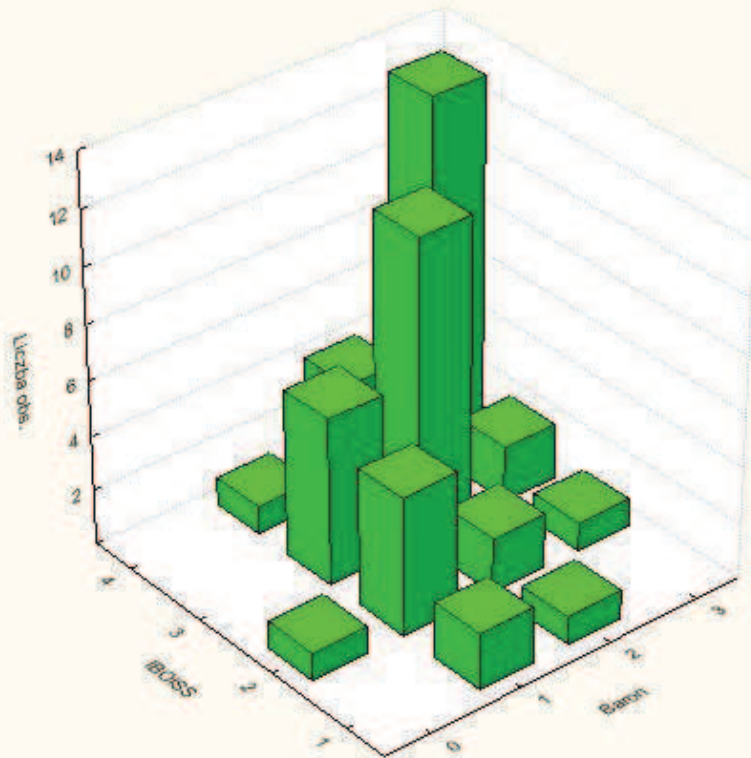


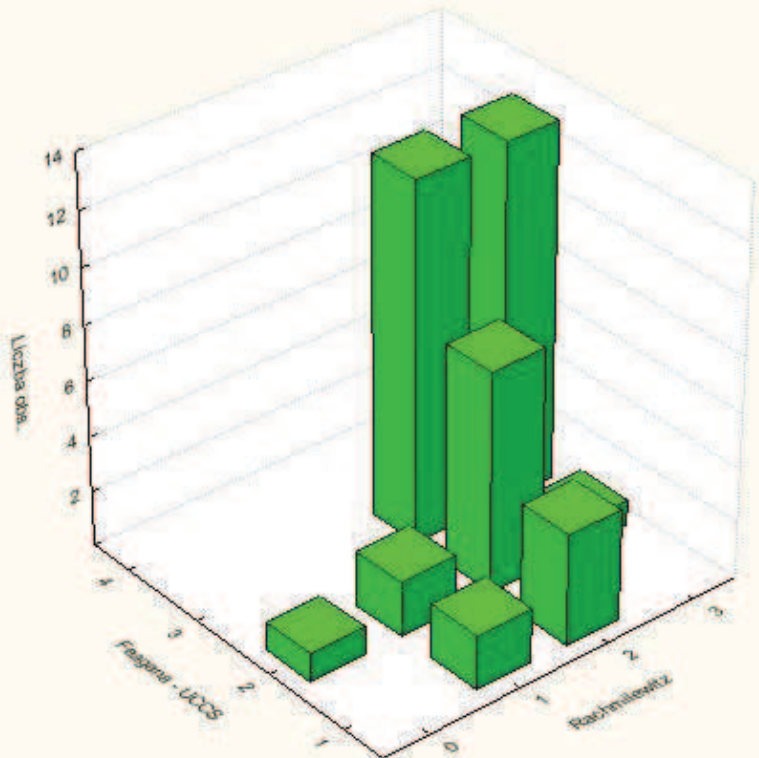
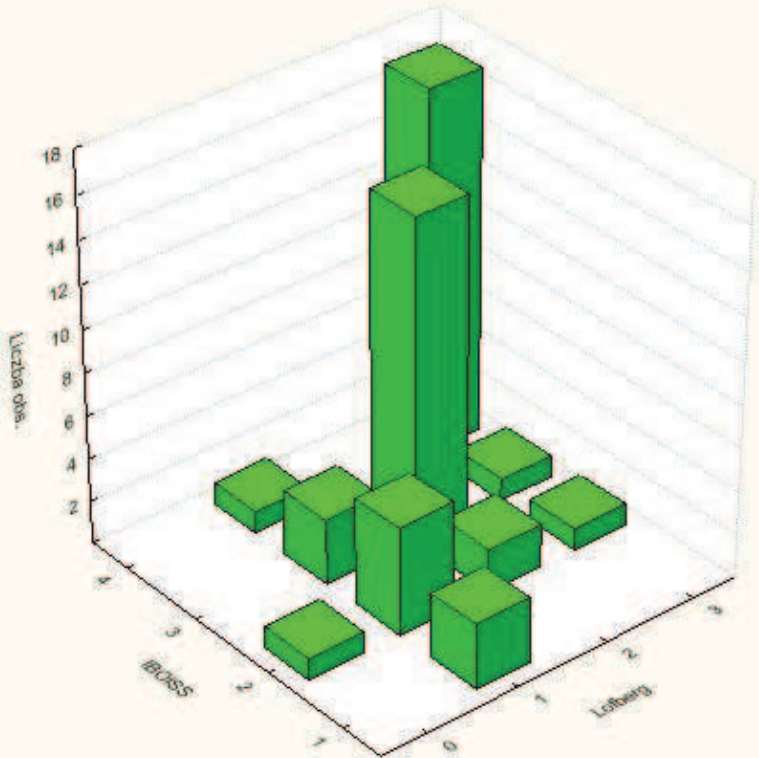


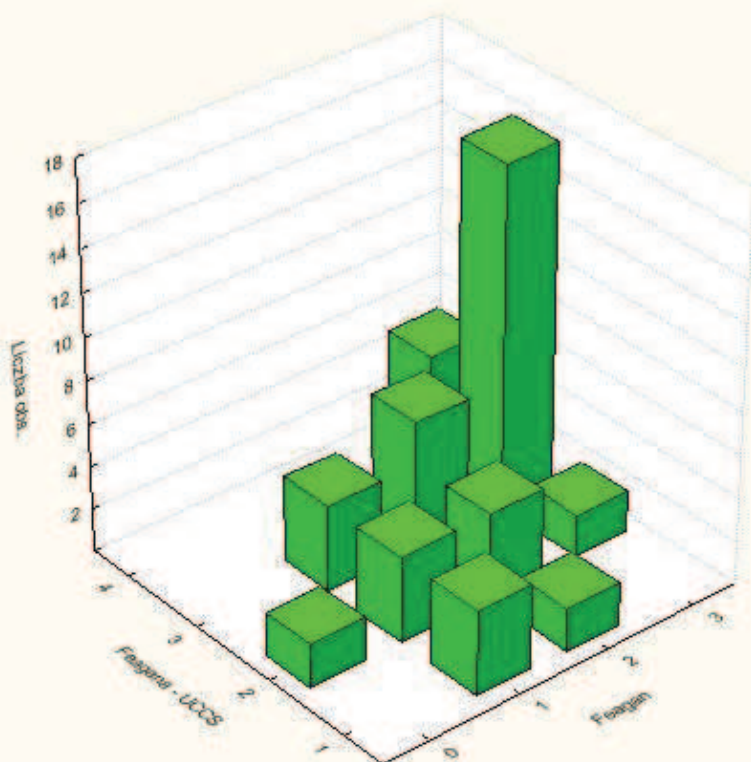
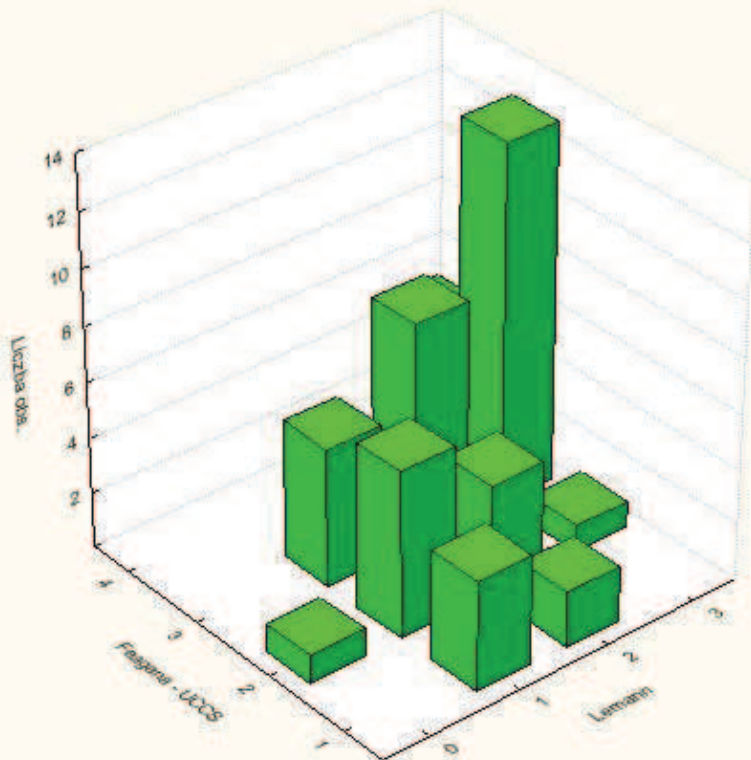


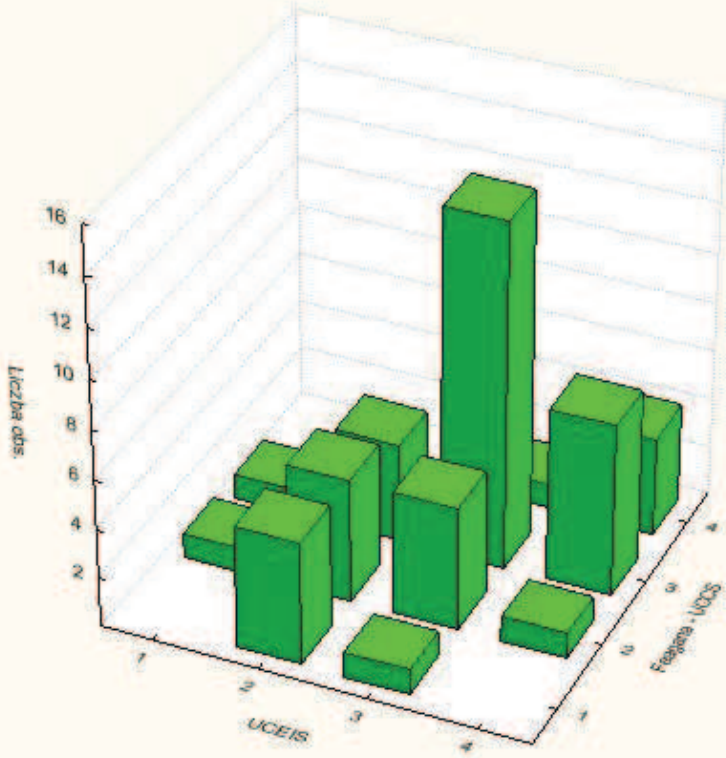
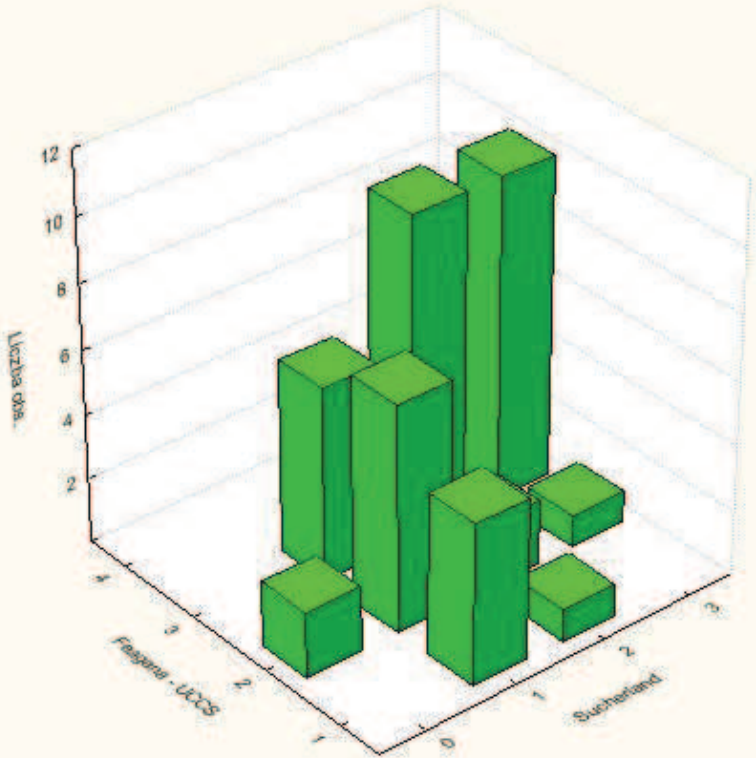


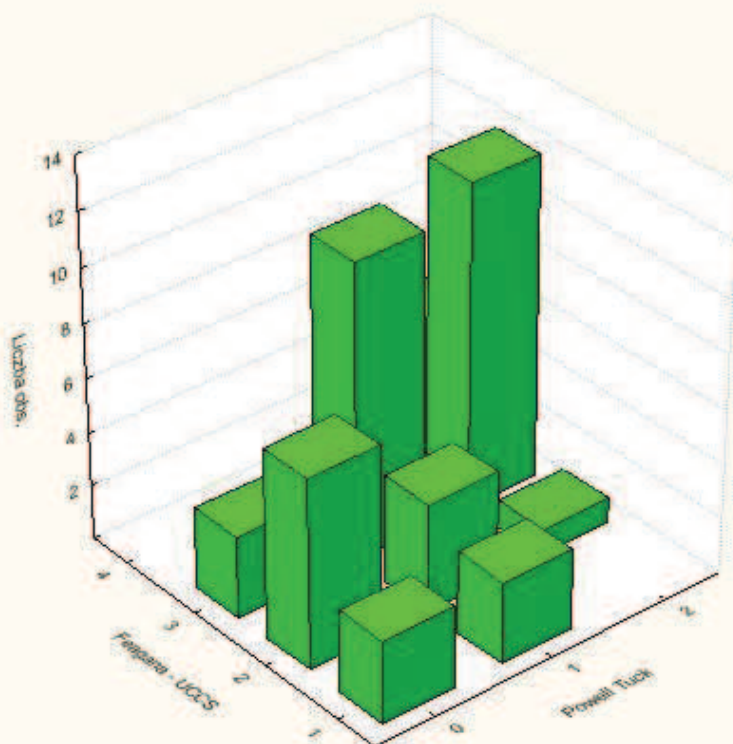
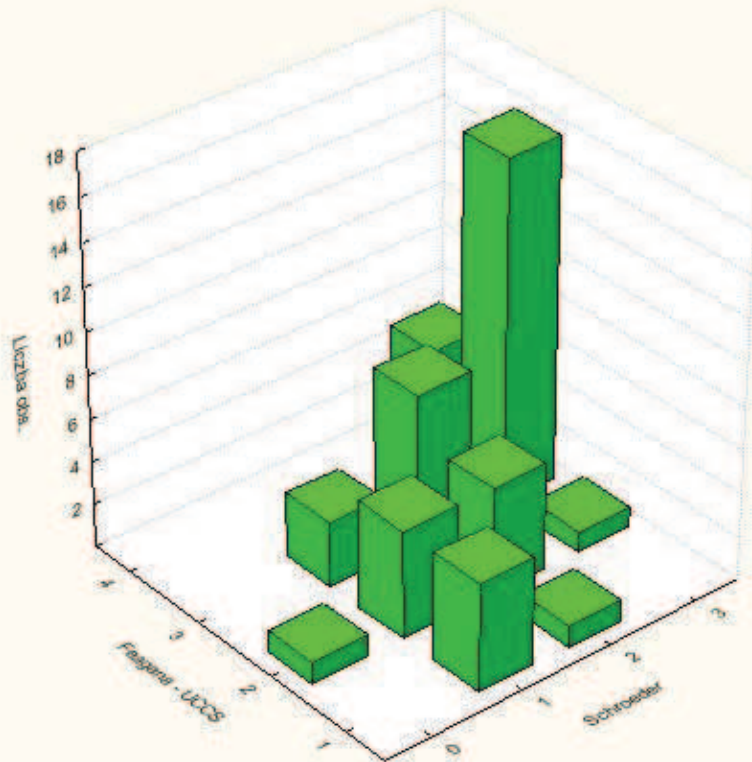


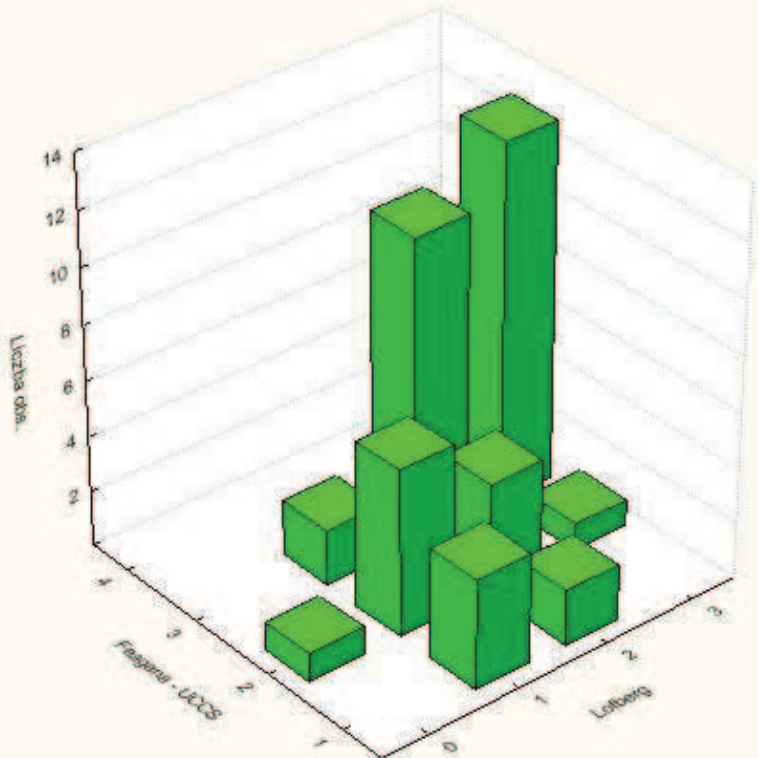
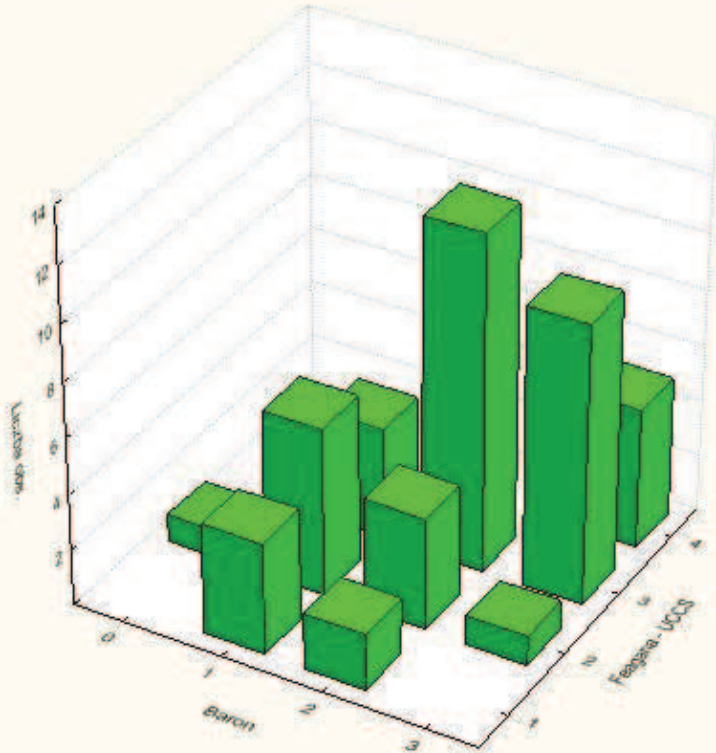






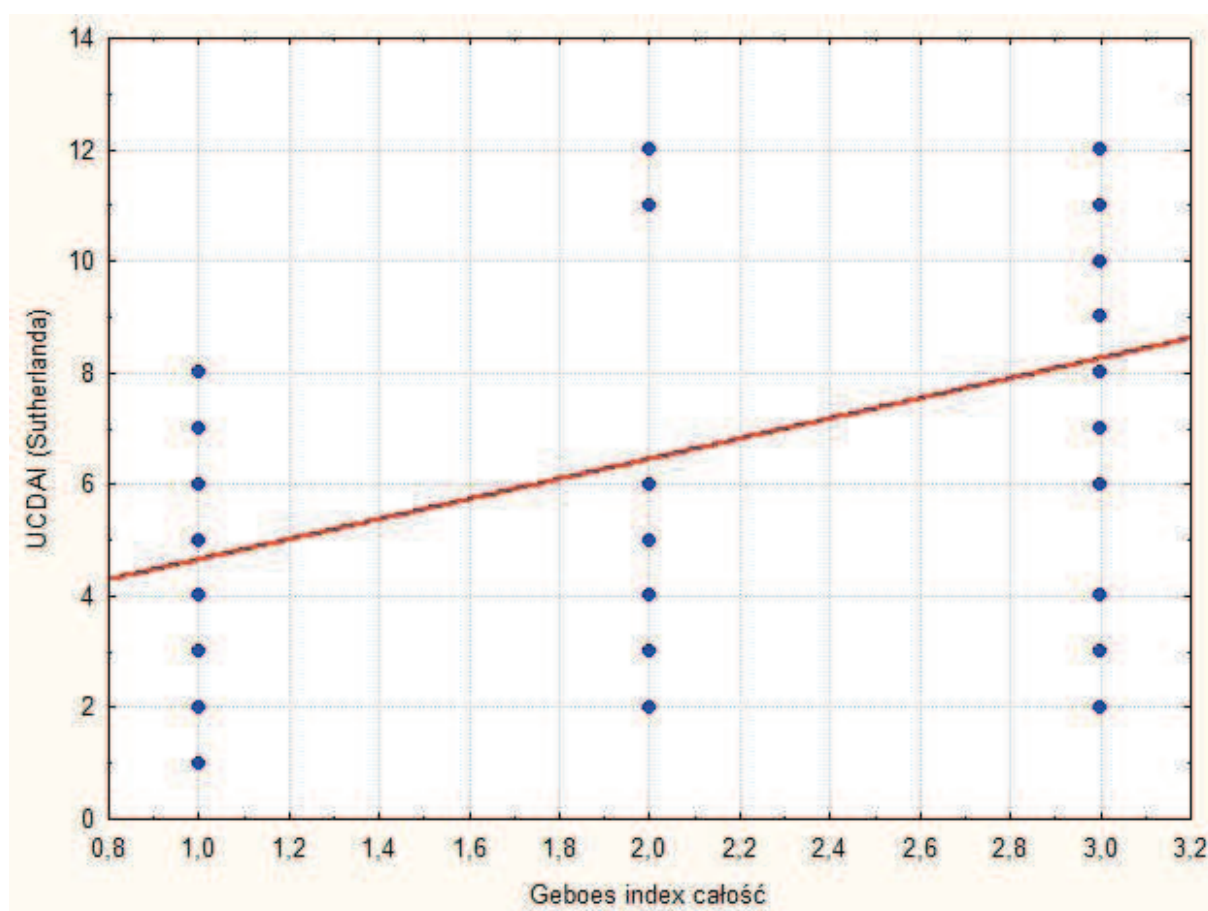


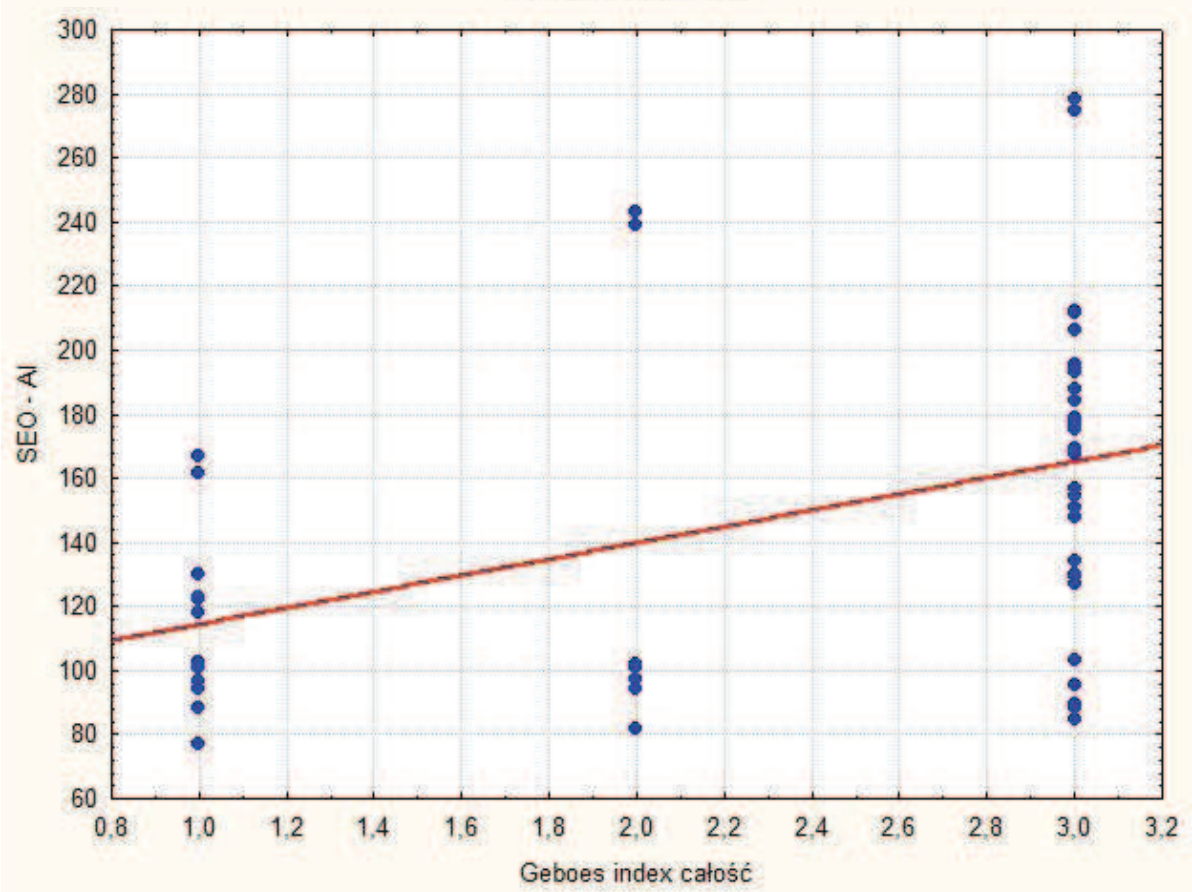
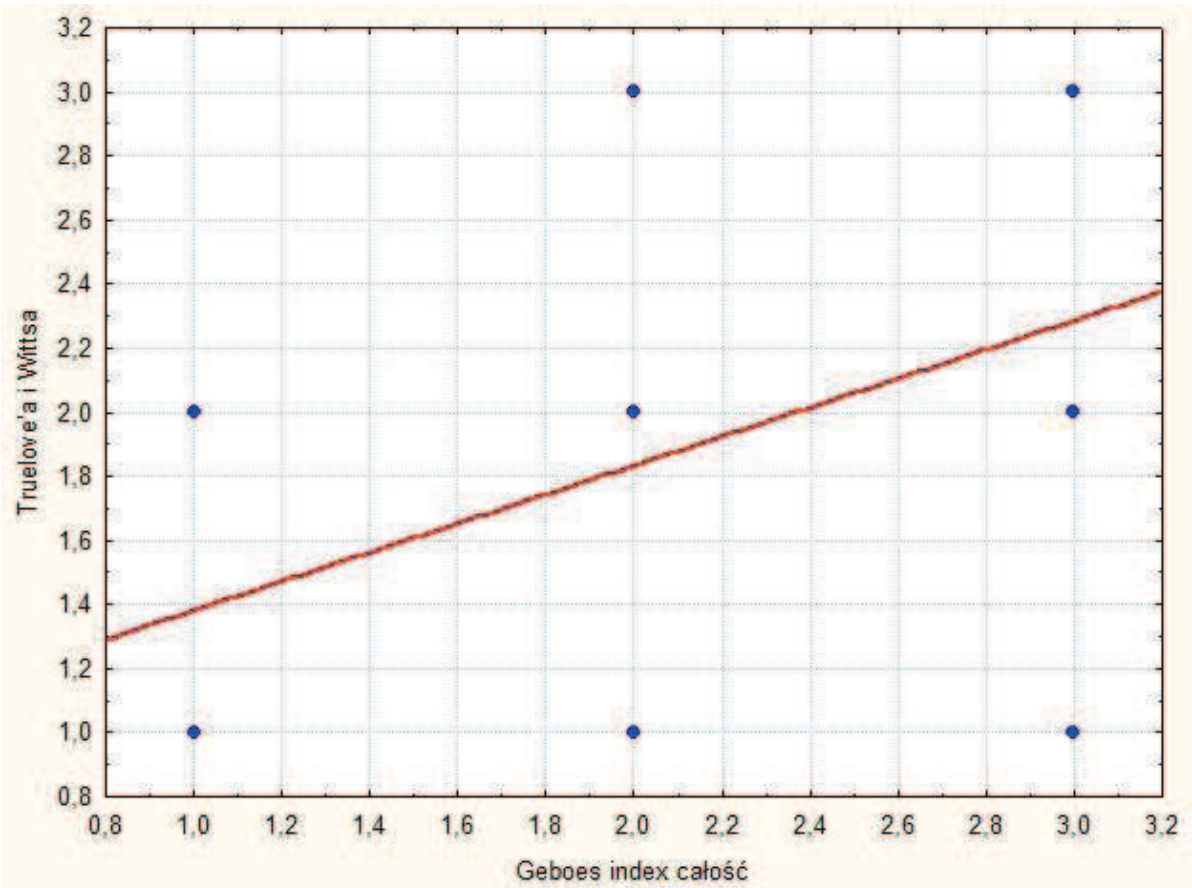


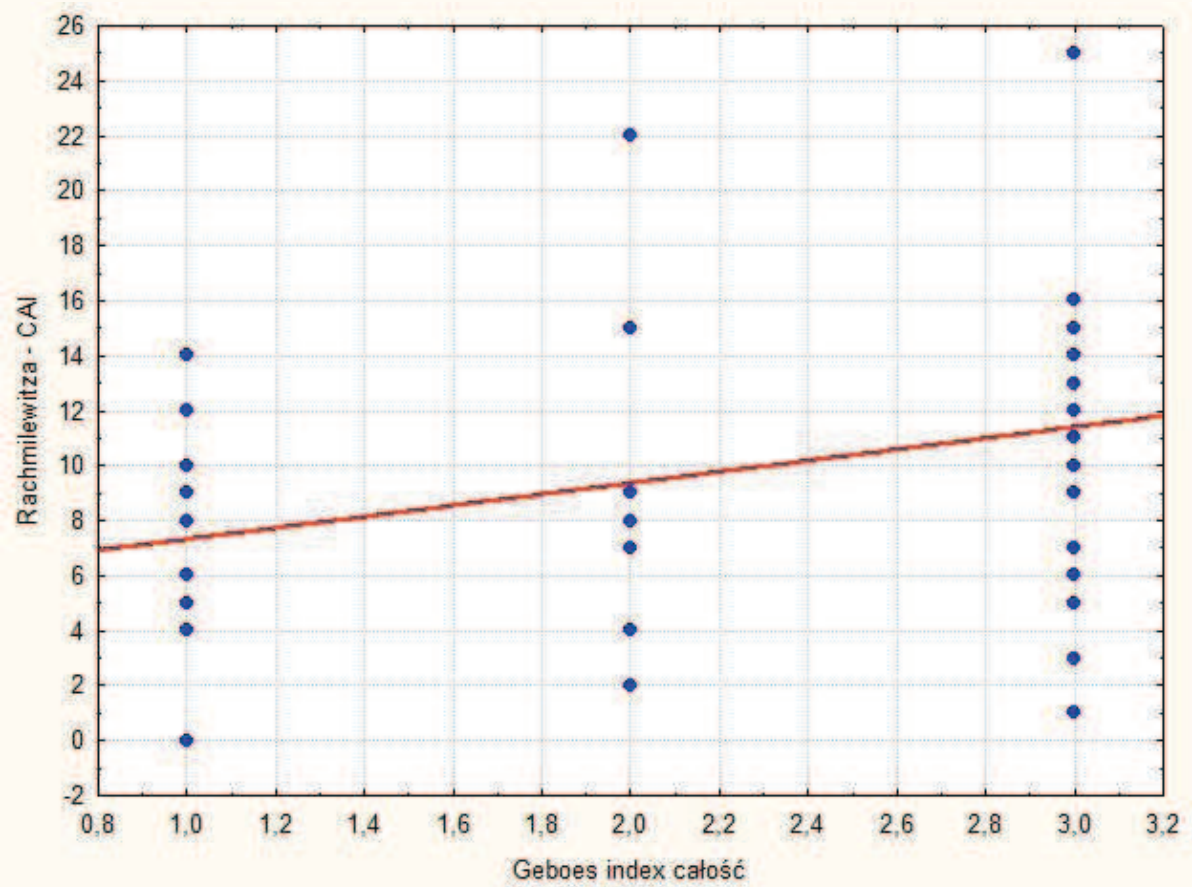
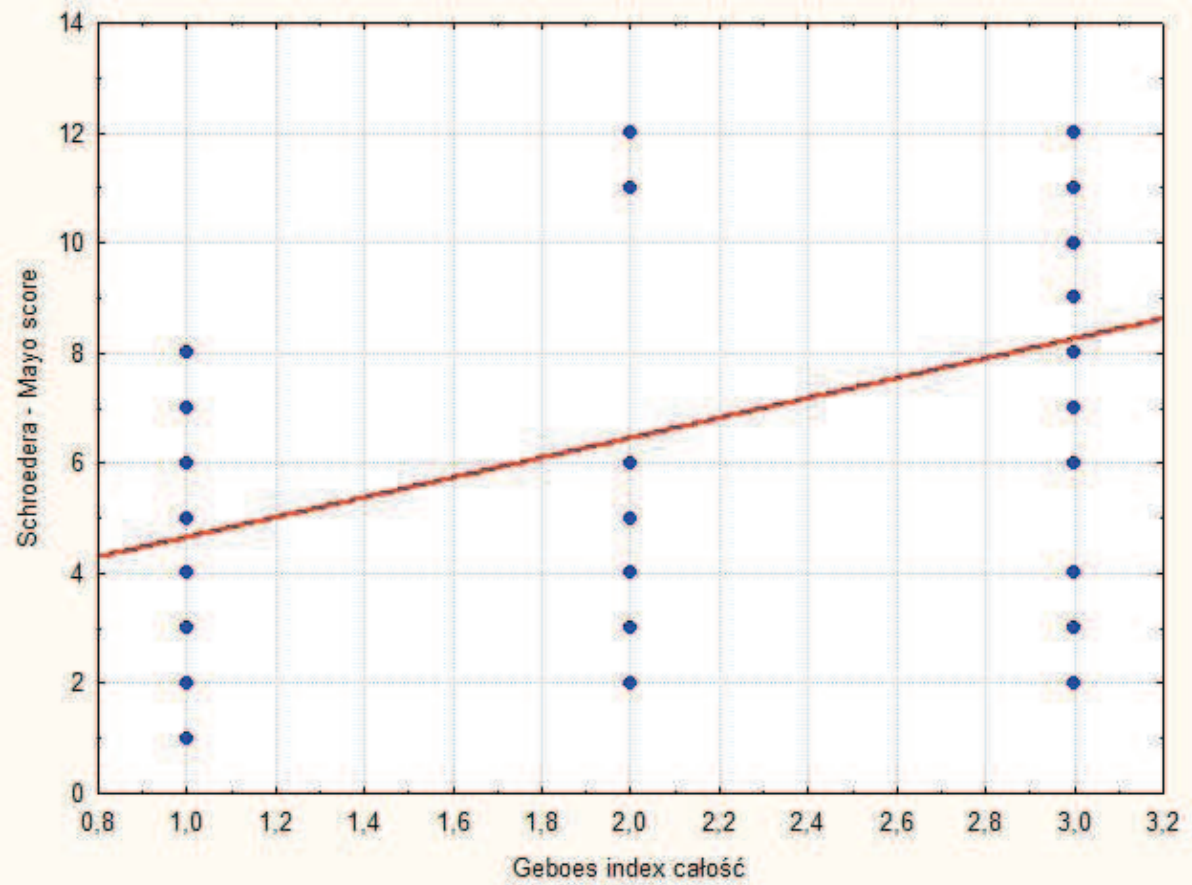


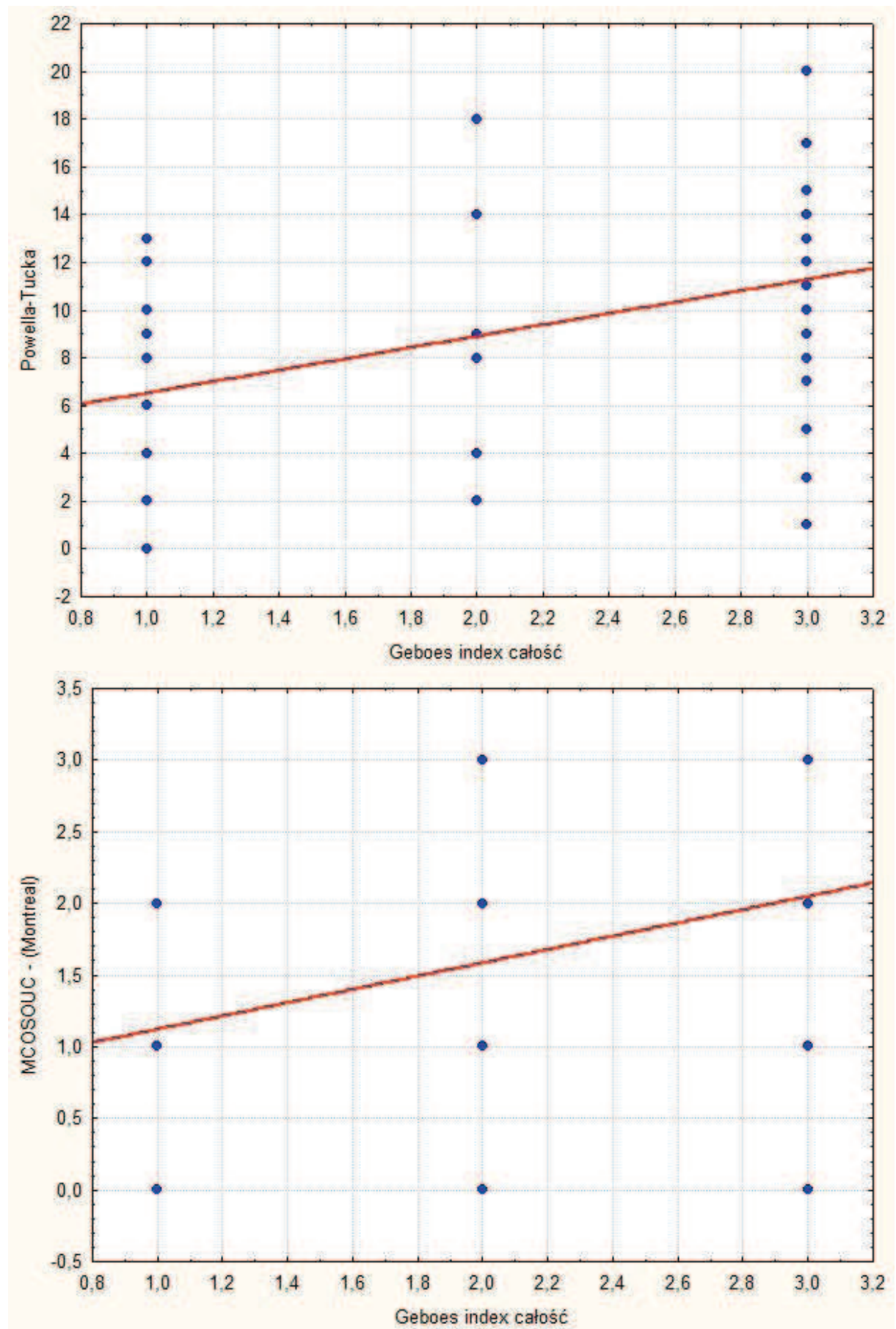
Appendix 2.

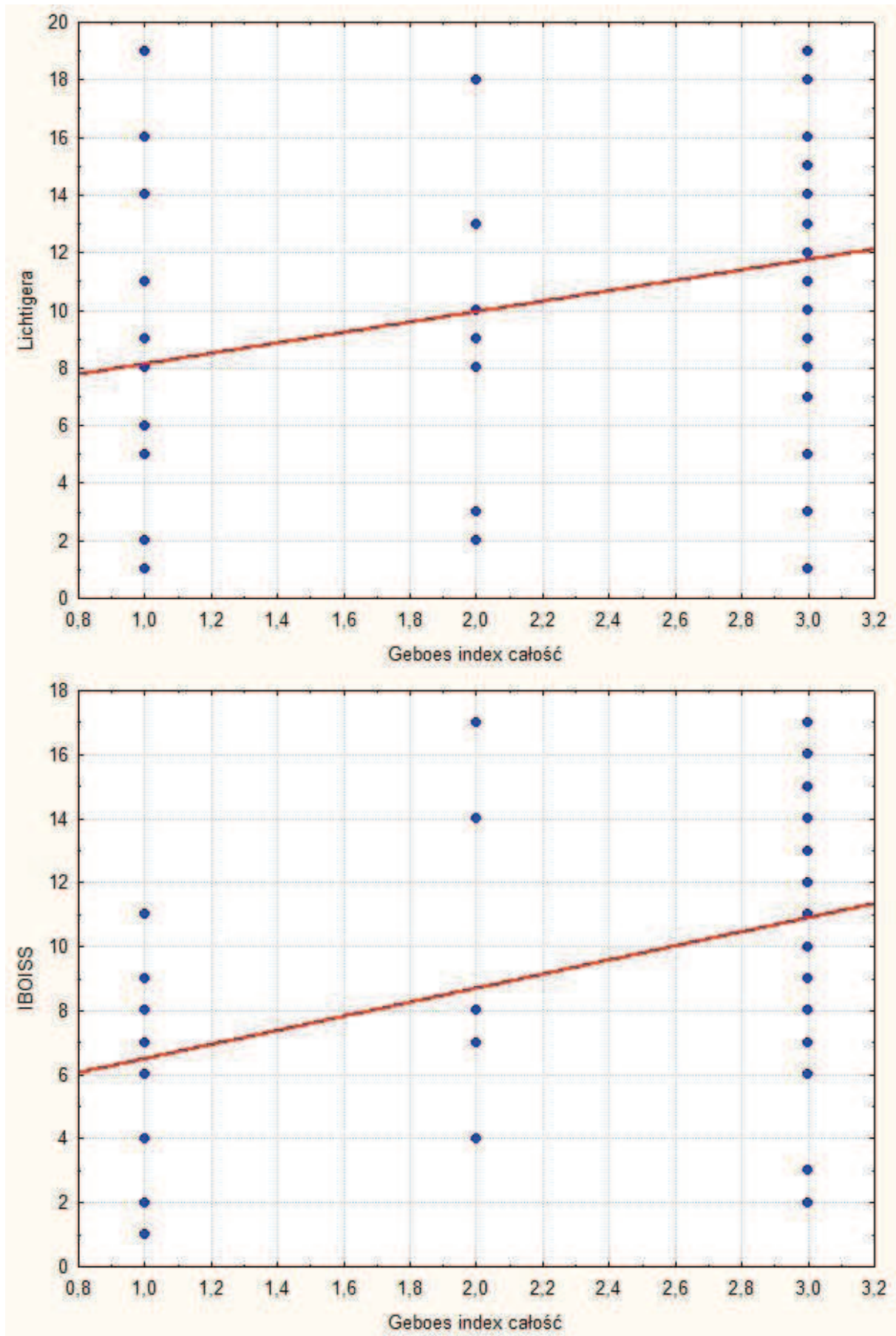
Dependence study illustrated graphically with a trend line plot (increasing or decreasing dependence) of the assessment results in two different indices. Presented below are the chosen results of correlations between clinical indices and Geboes histological index used for the assessment of severity of the disease in patients with ulcerative colitis.

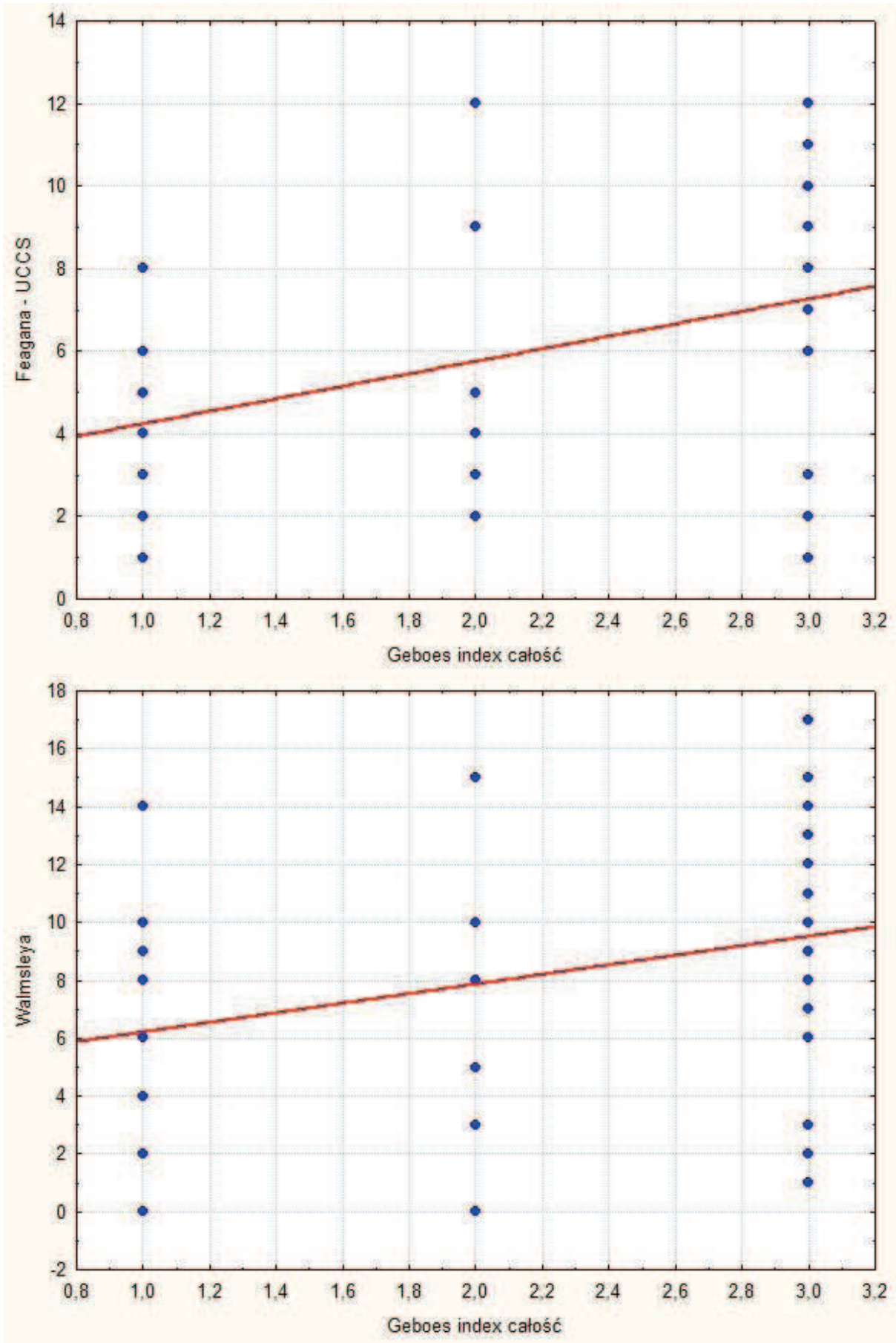






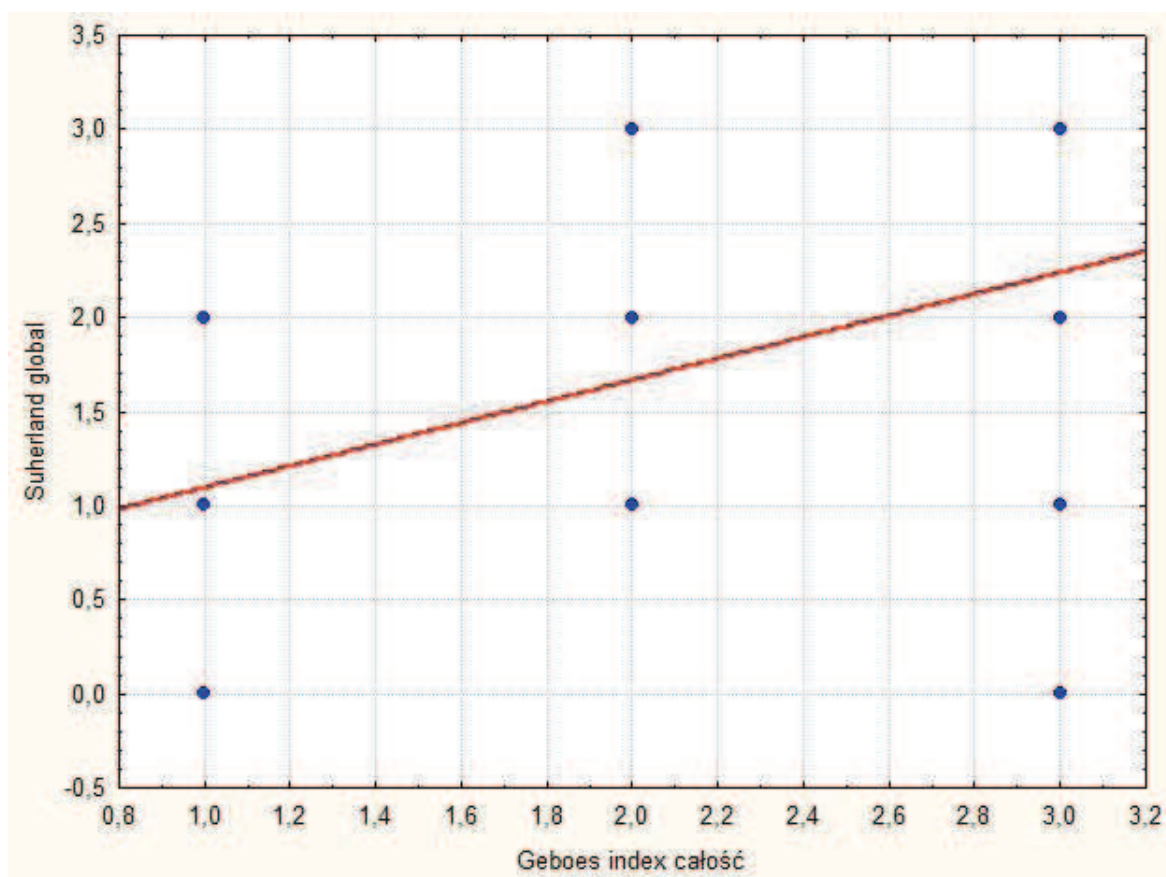


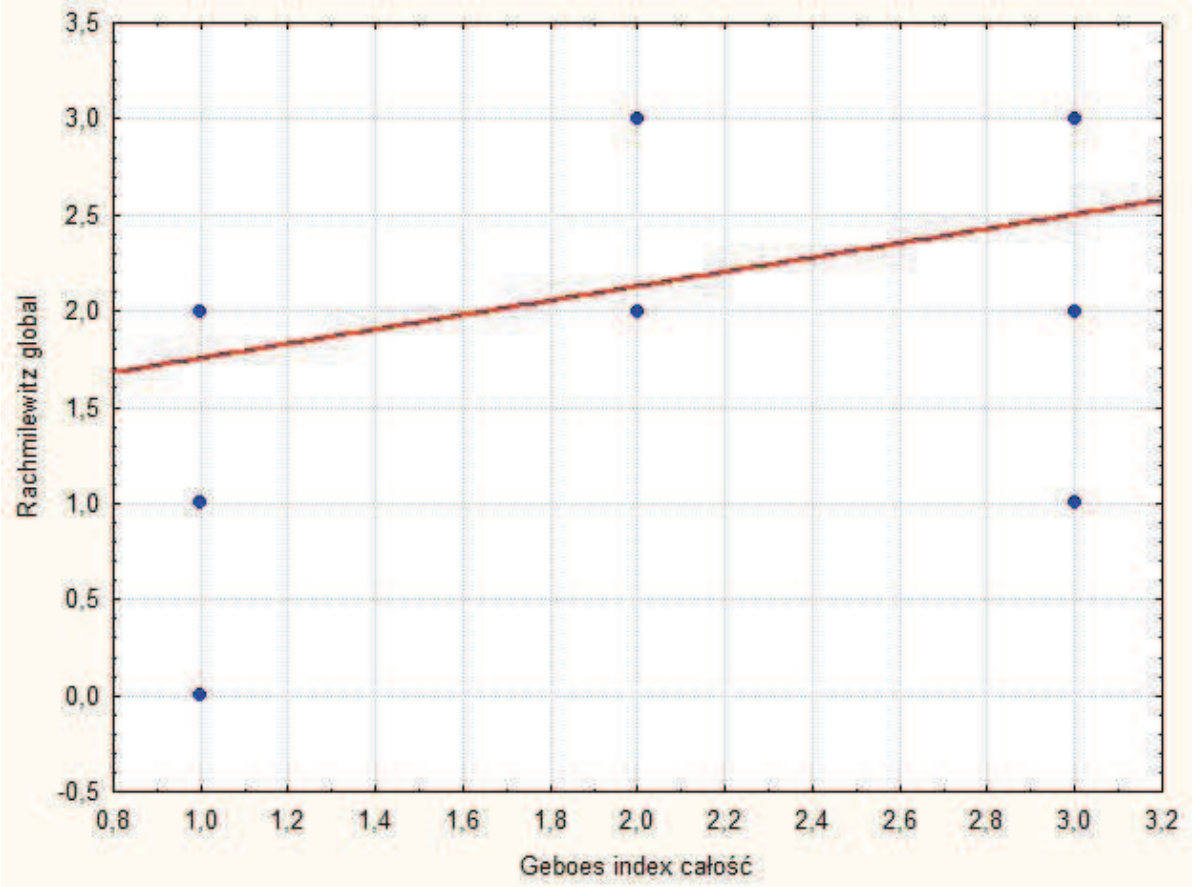
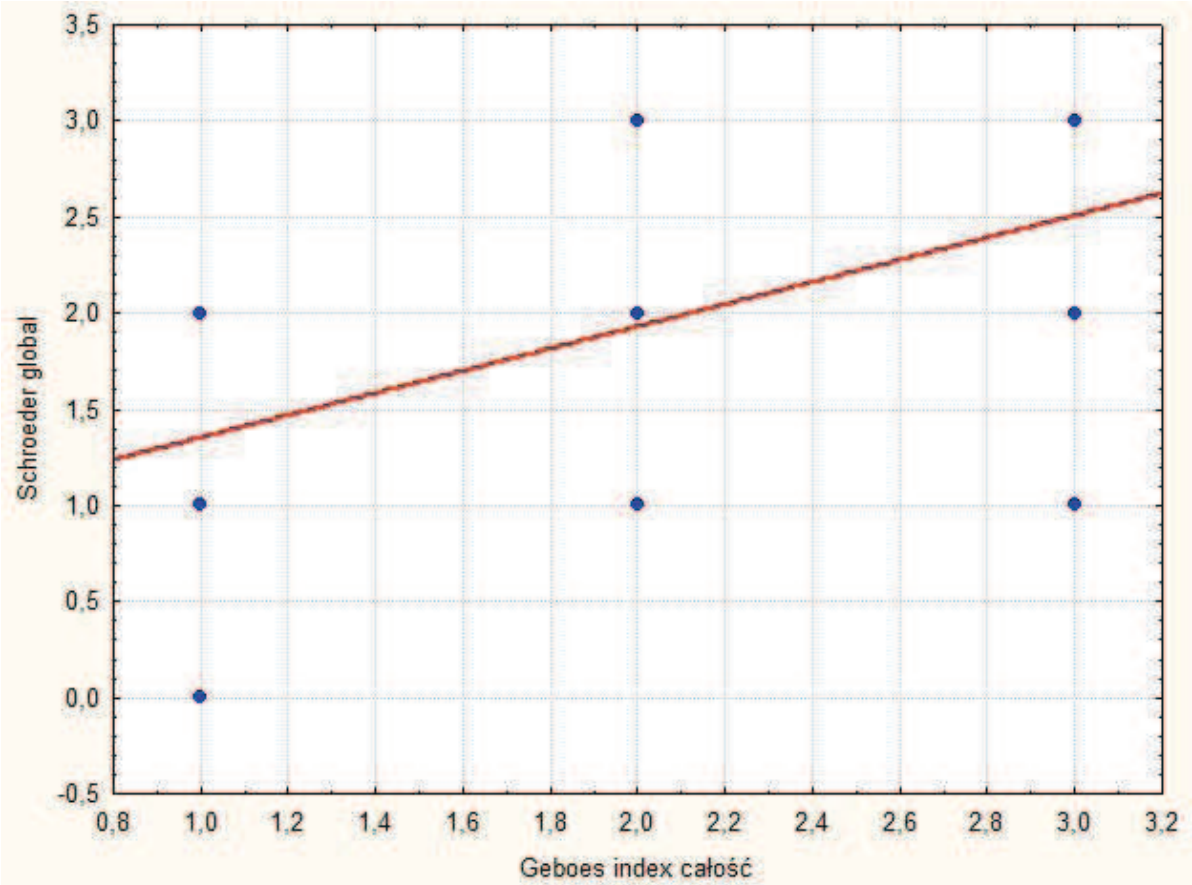


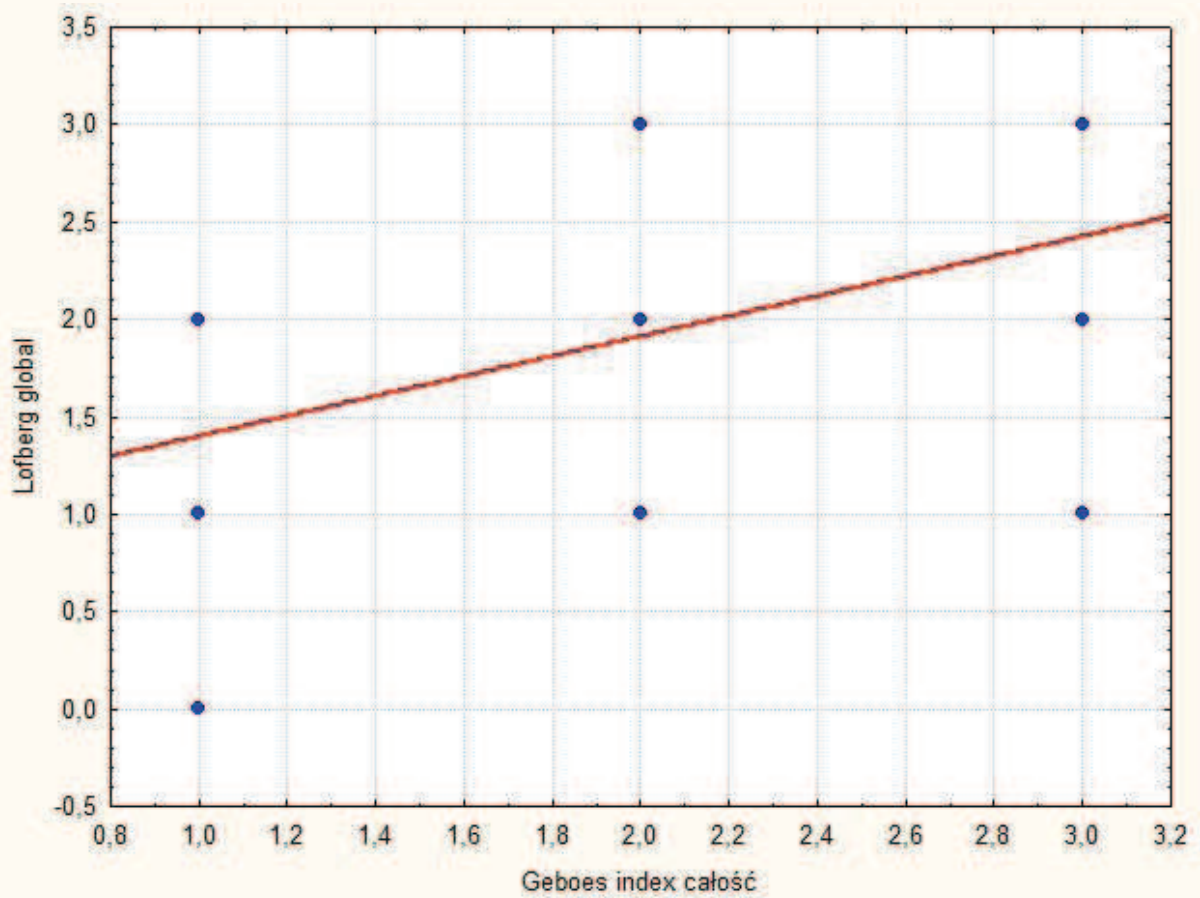
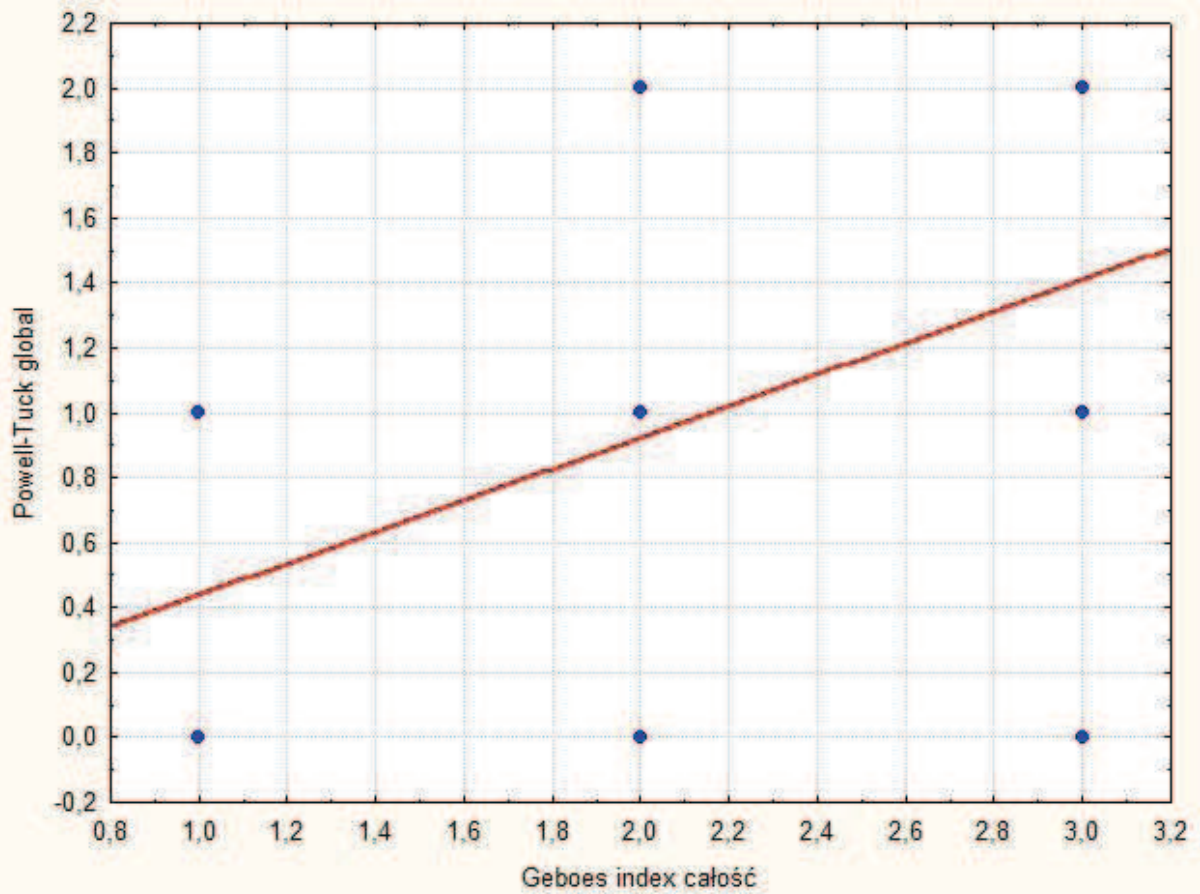


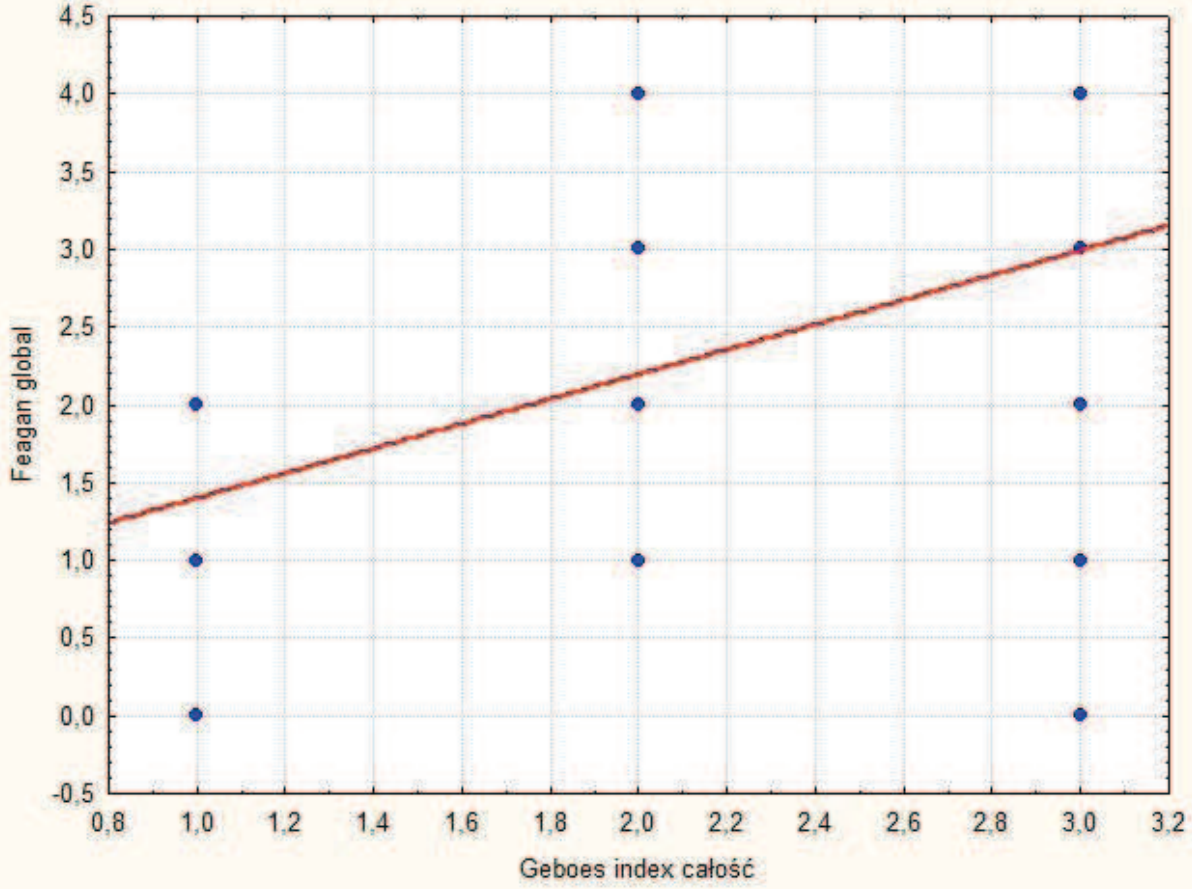
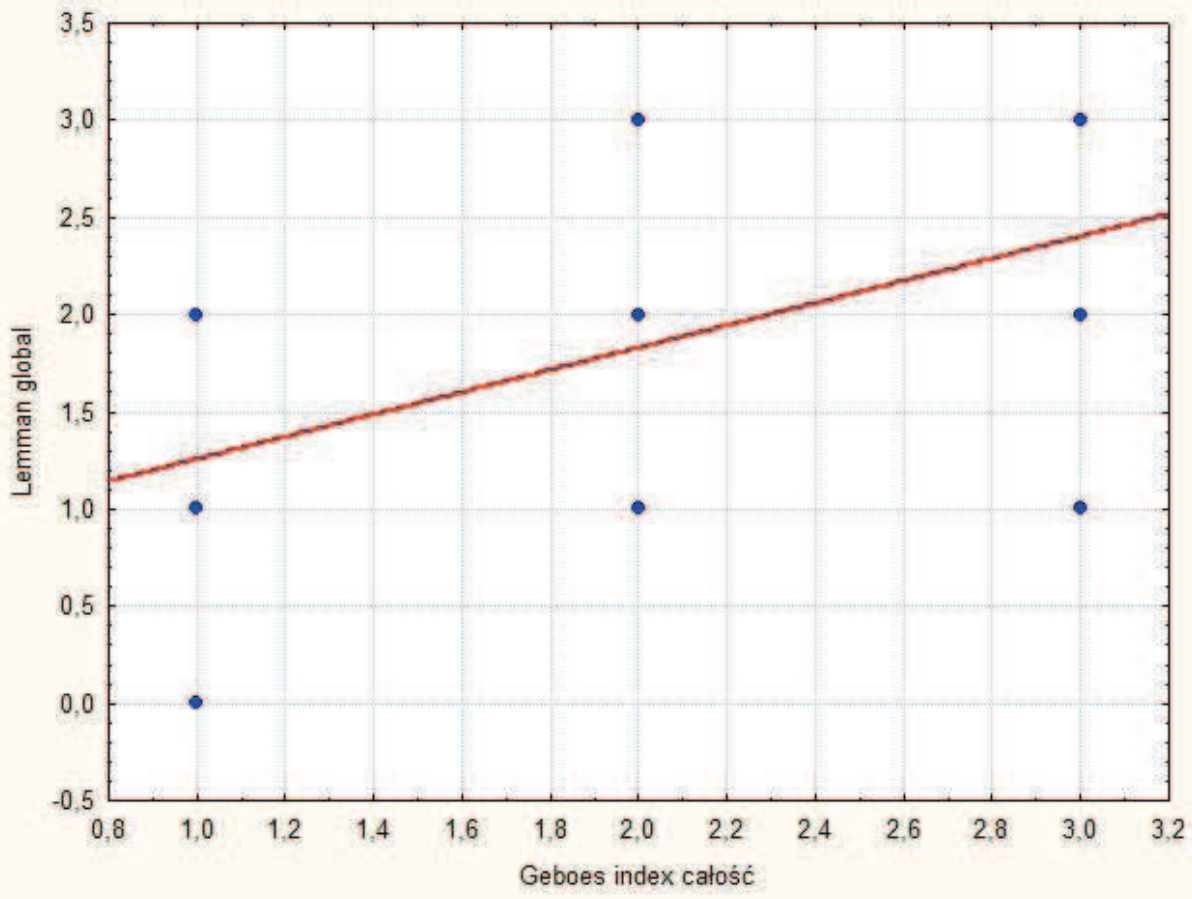
Appendix 3.

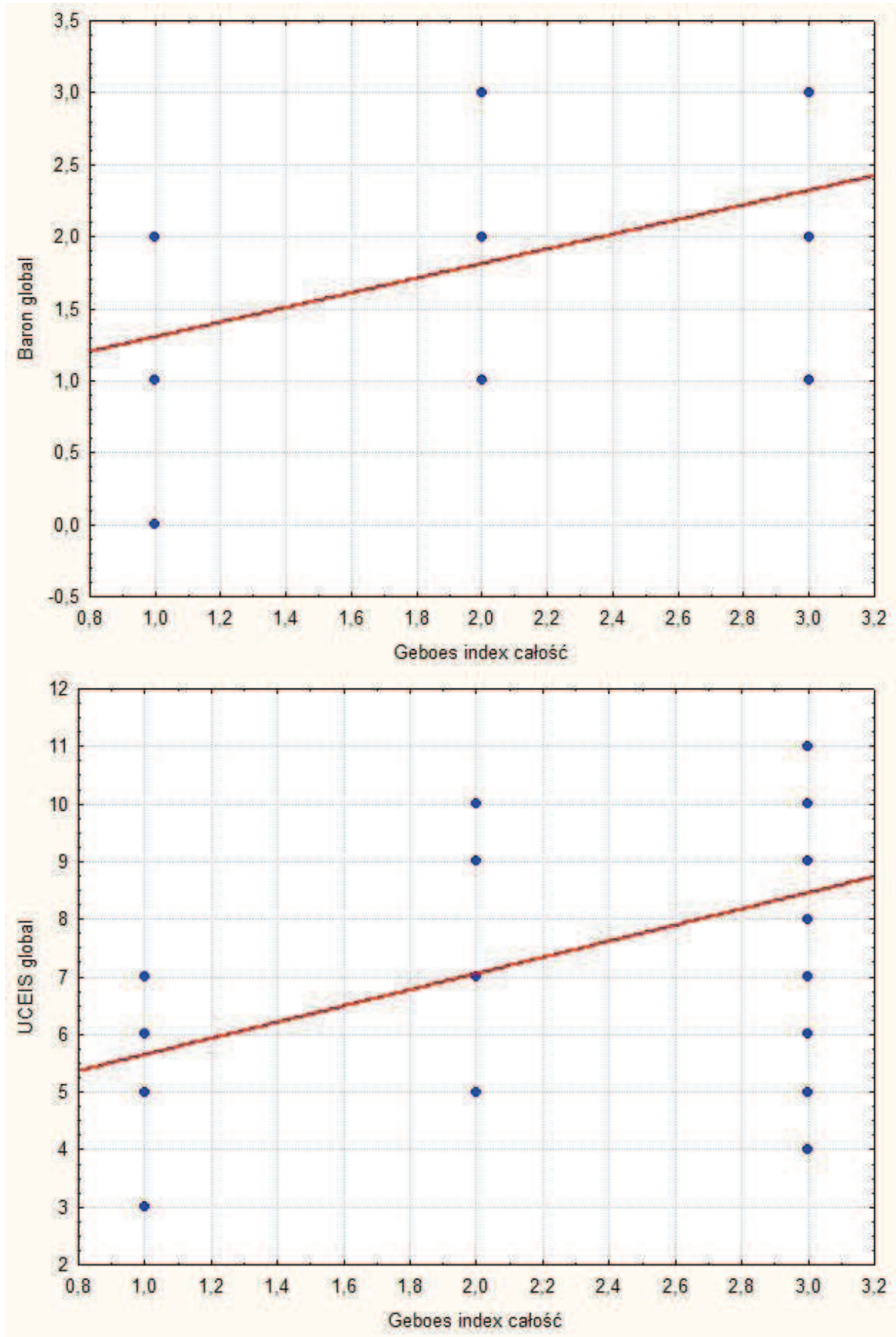
Dependence study illustrated graphically with a trend line plot (increasing or decreasing dependence) of the assessment results in two different indices. Presented below are the chosen results of correlations between endoscopic indices and Geboes histological index used for the assessment of severity of the disease in patients with ulcerative colitis.





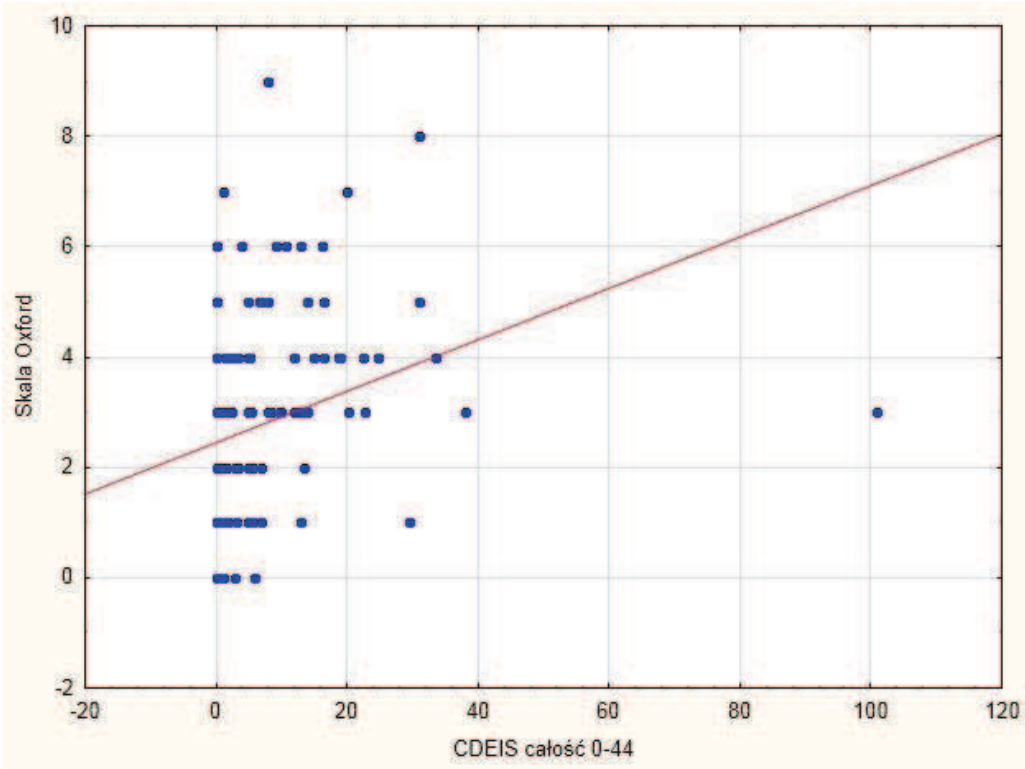
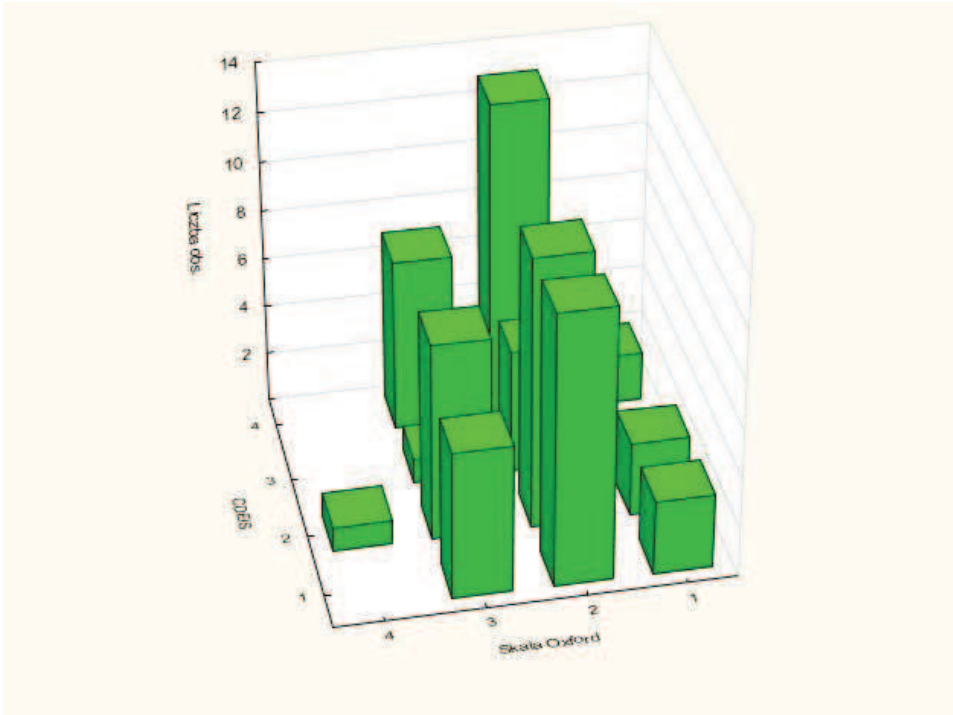


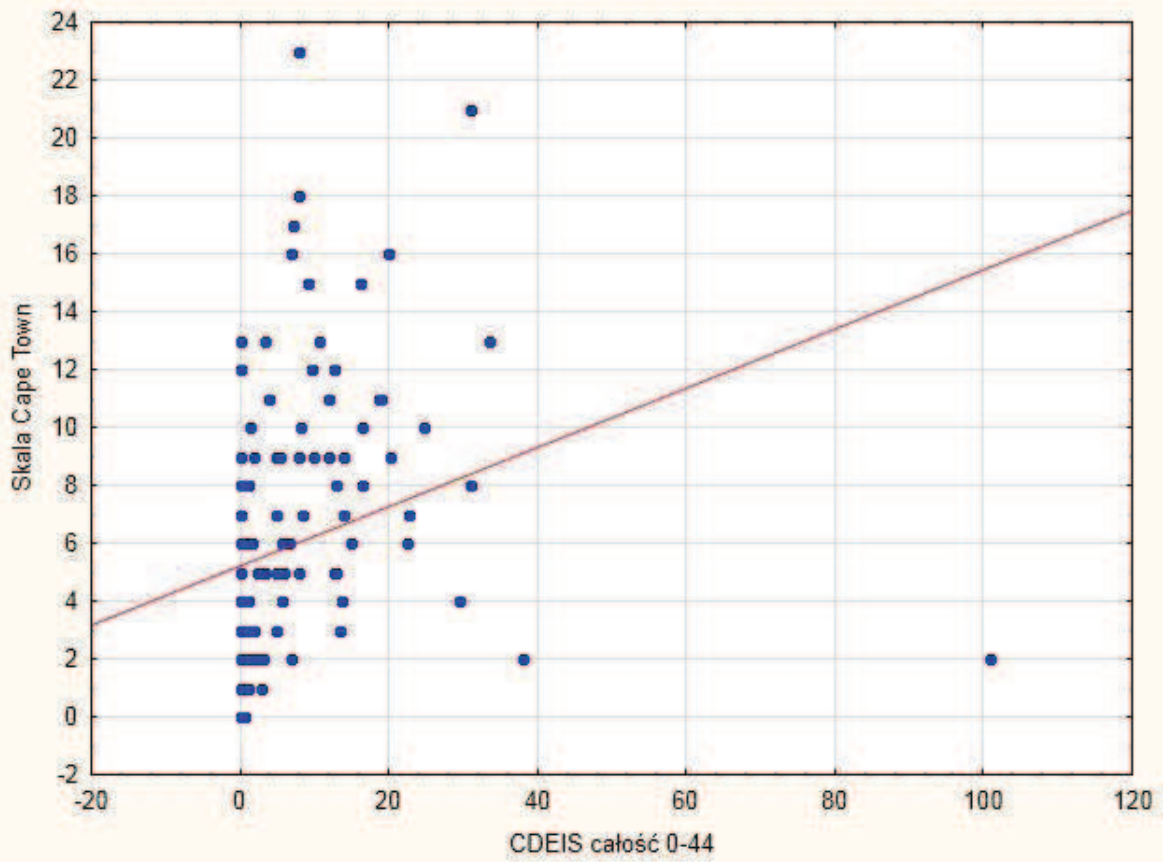
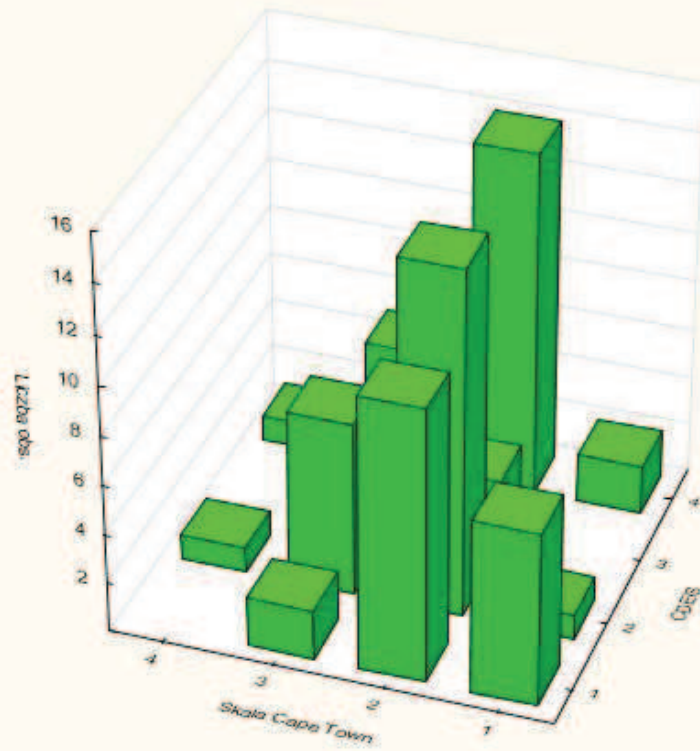


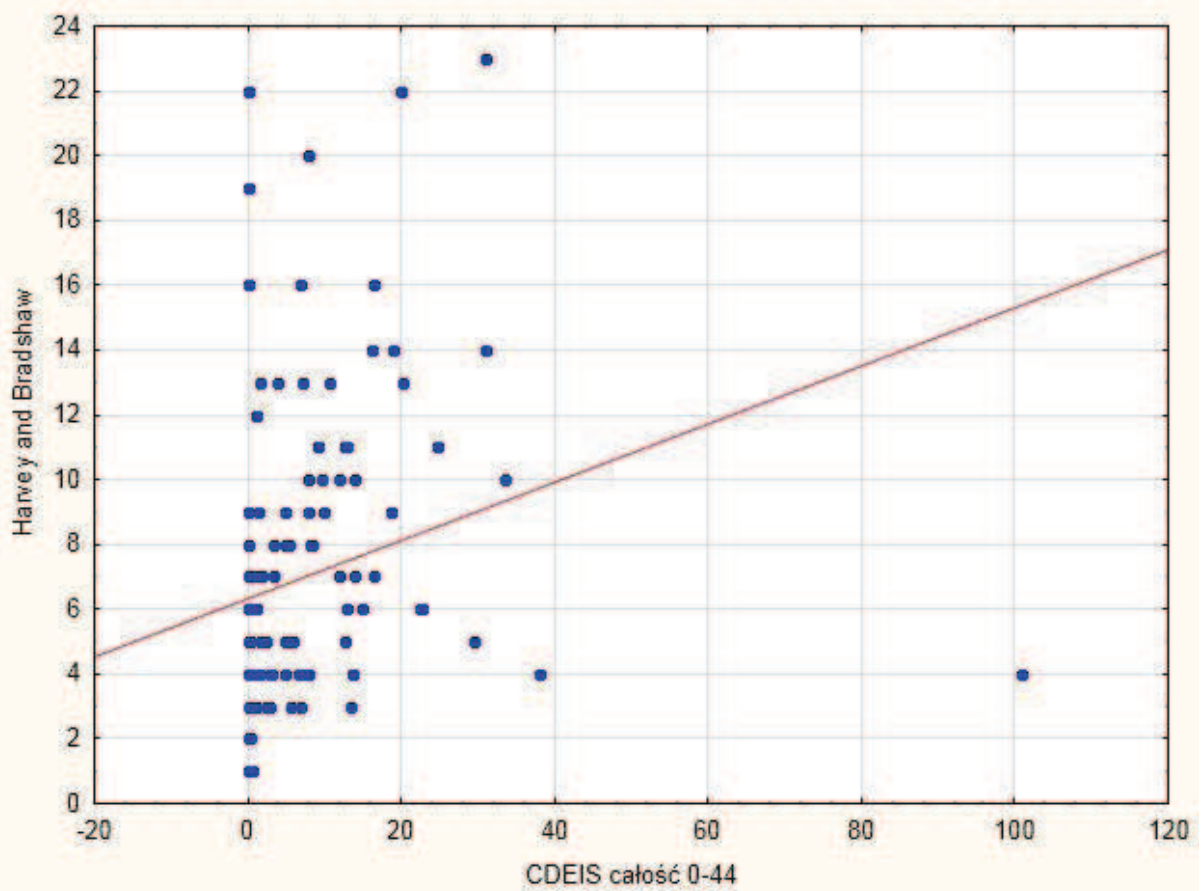
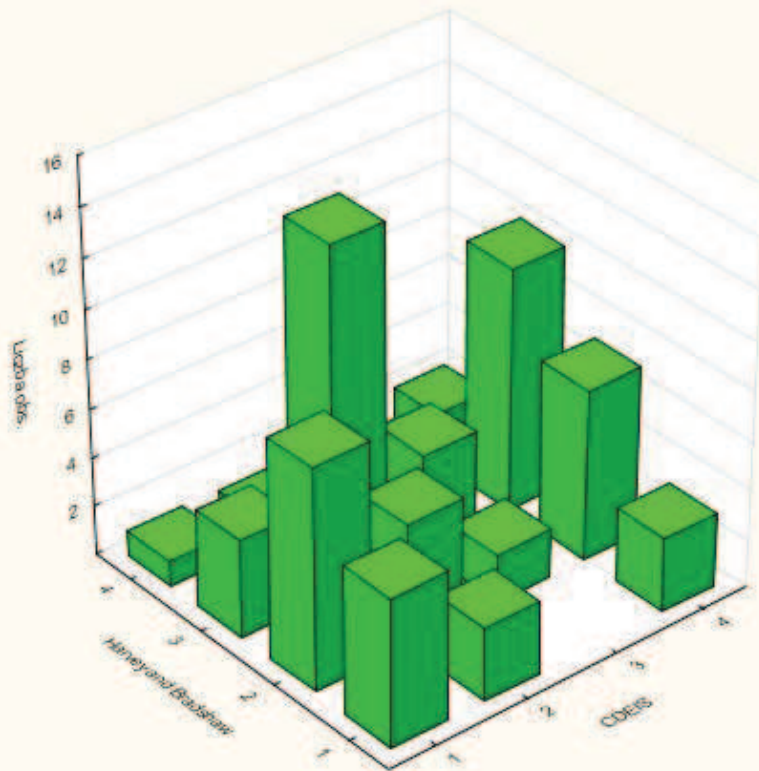


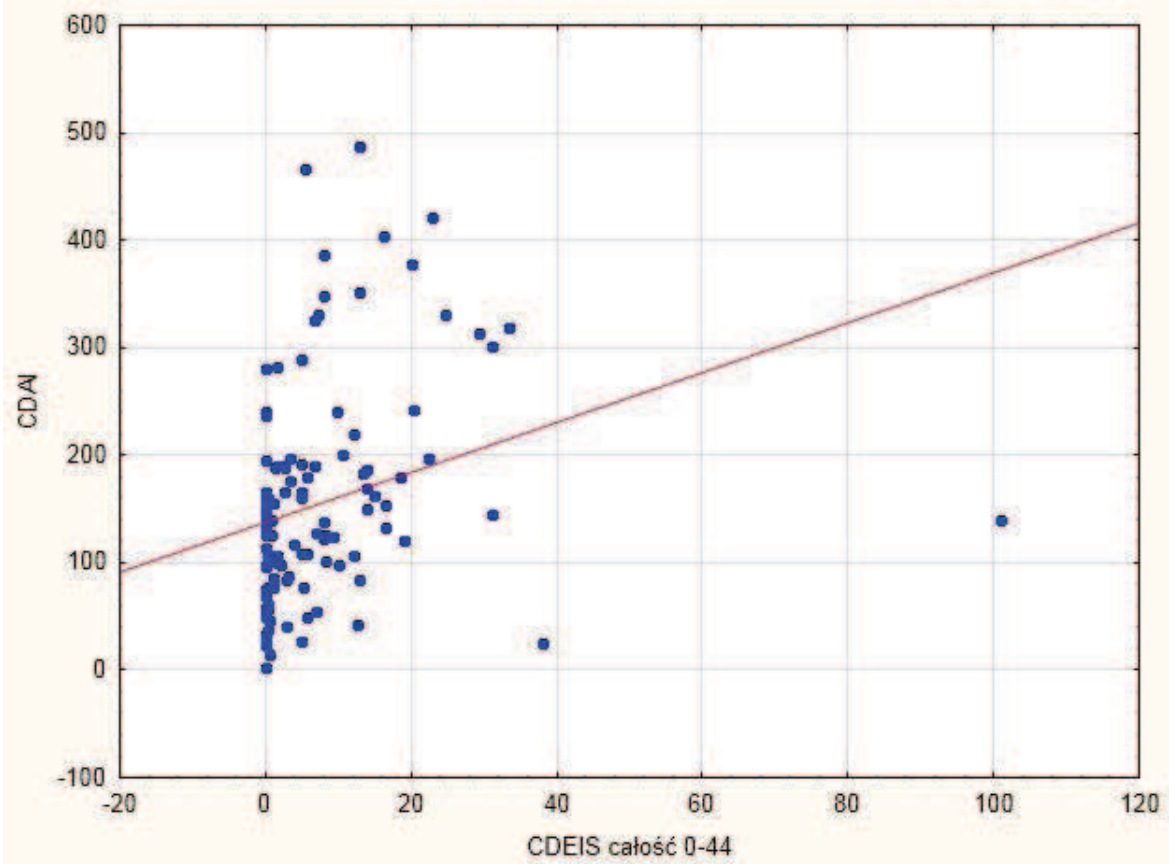
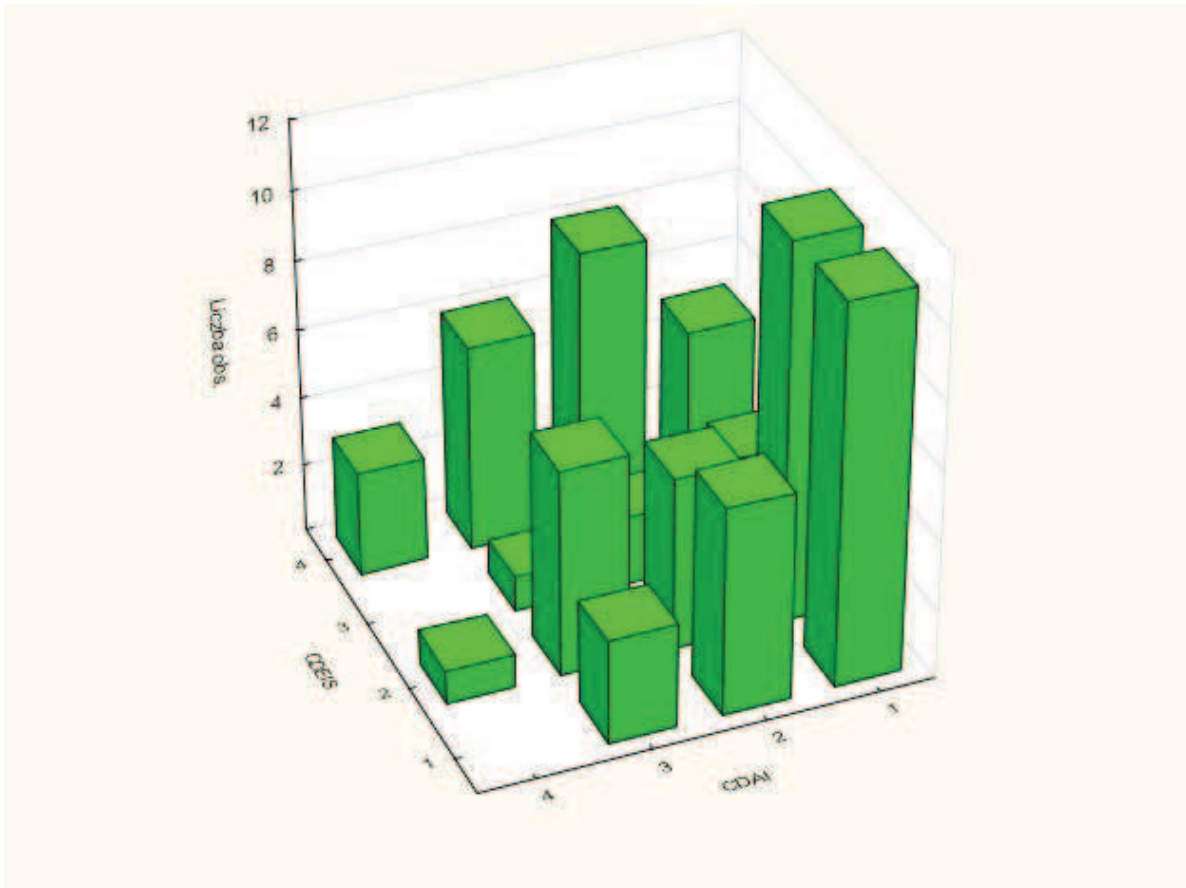
Appendix 4.

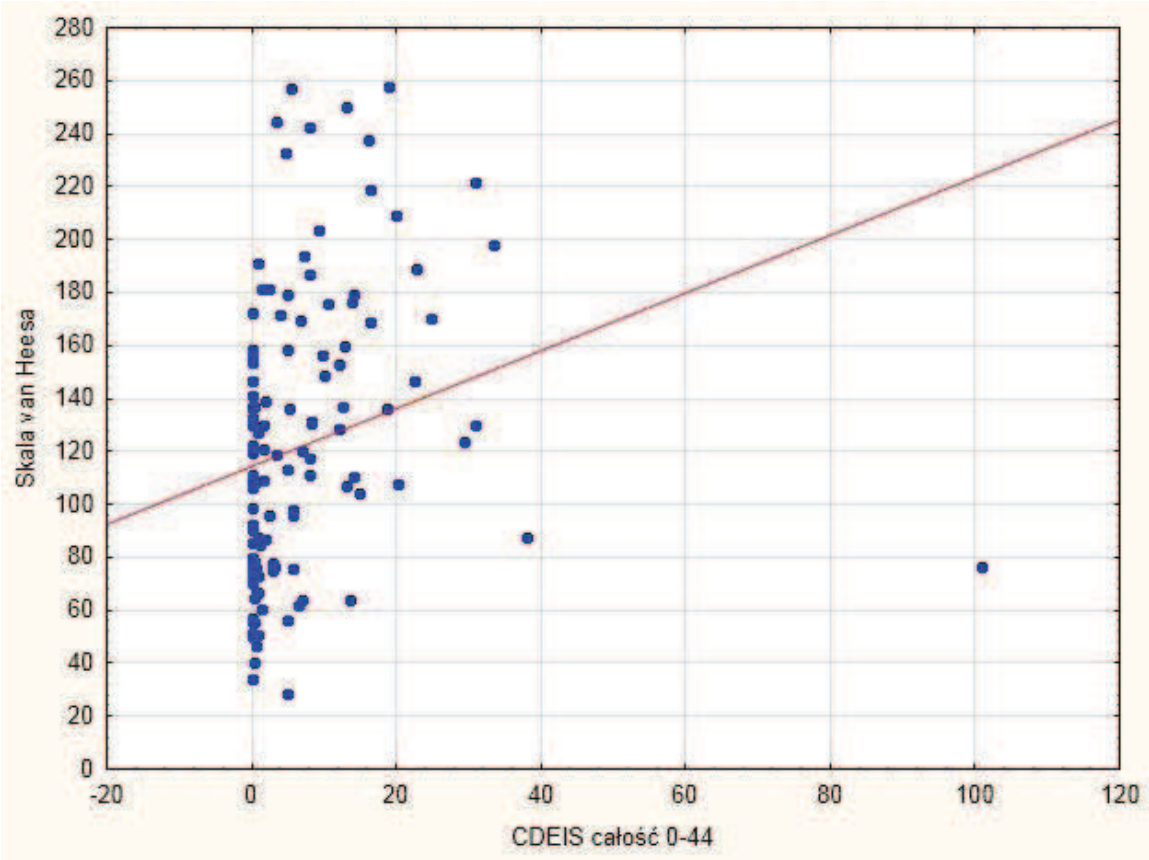
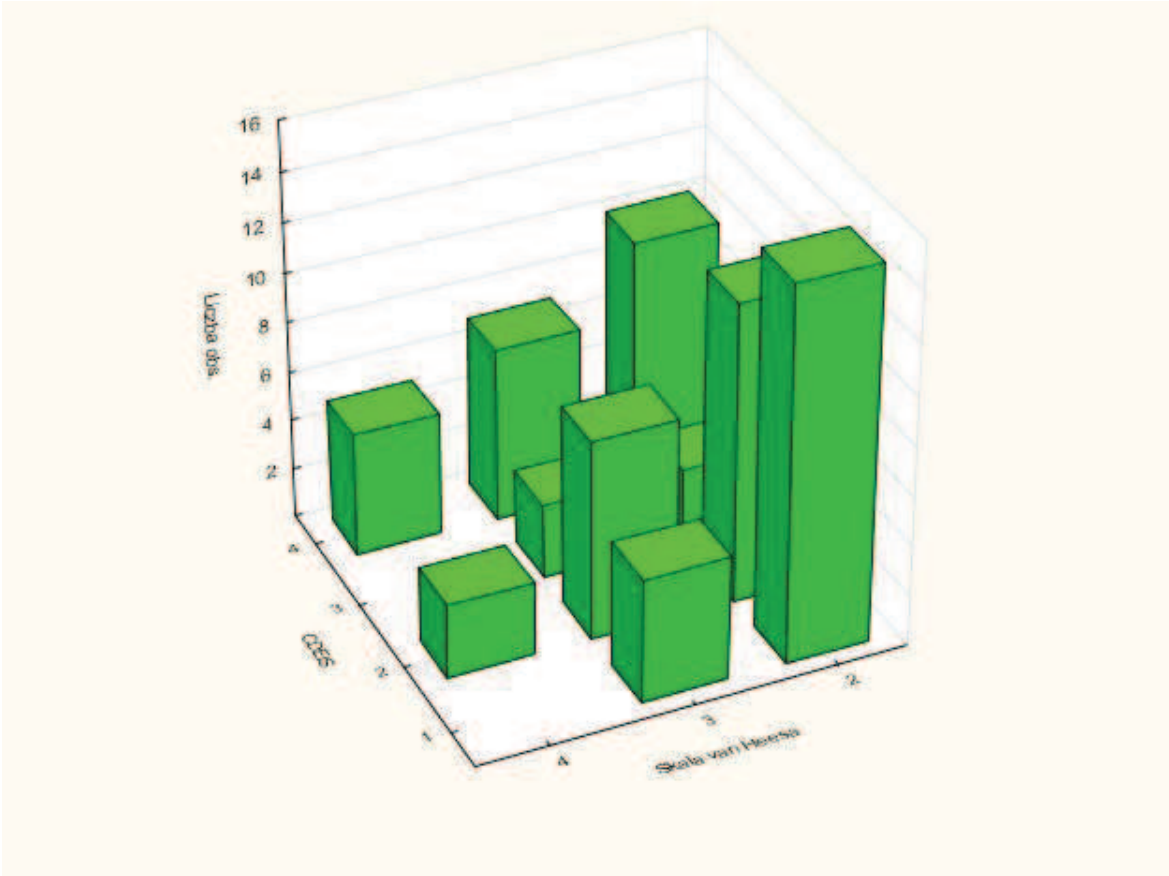
Dependence study illustrated graphically with a trend line plot (increasing or decreasing dependence) and with three-dimensional histograms of the number strength of assessment results in two different indices. Presented below are the chosen results of correlations between clinical indices and endoscopic index - CDEIS used for the assessment of disease severity in patients with Crohn’s disease.





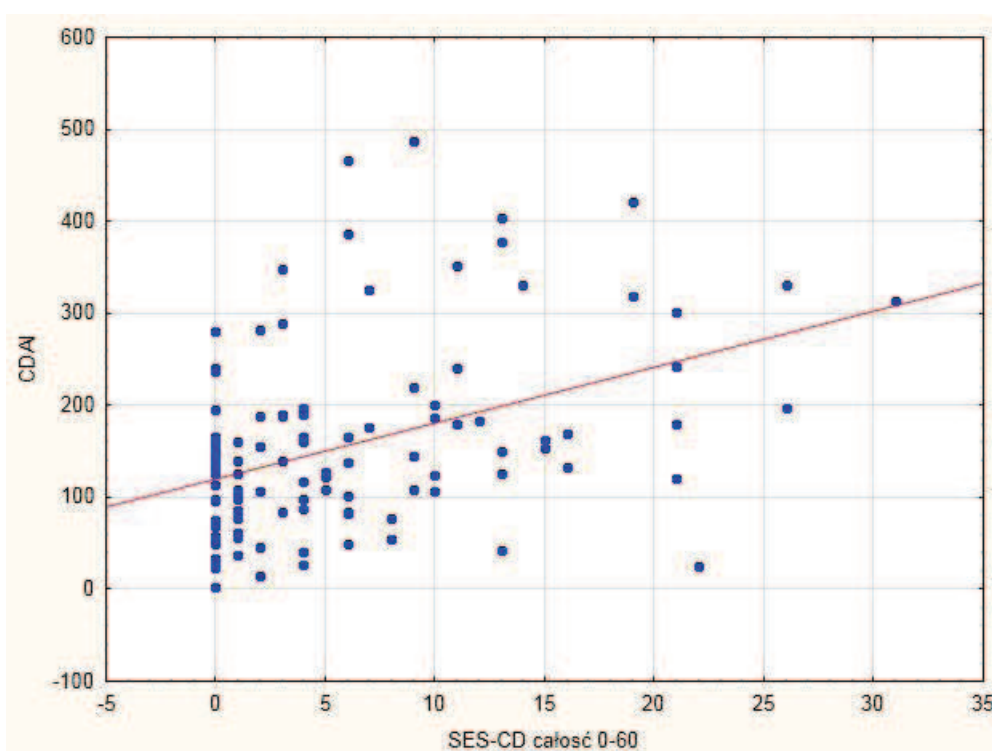
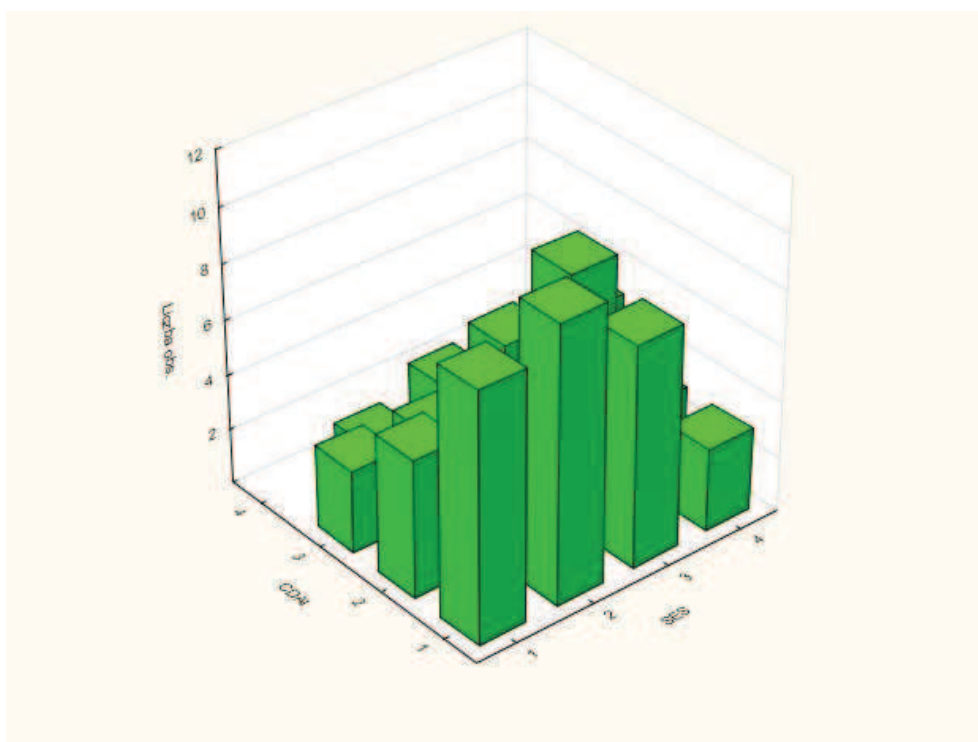


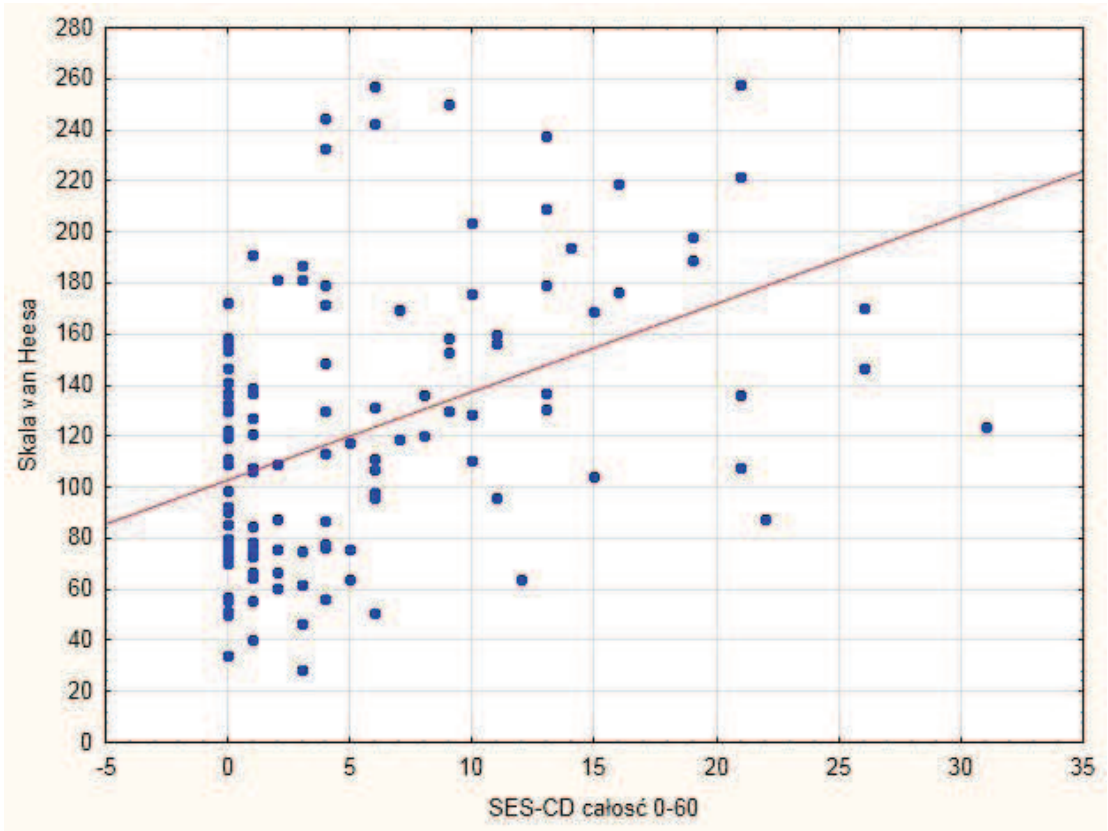
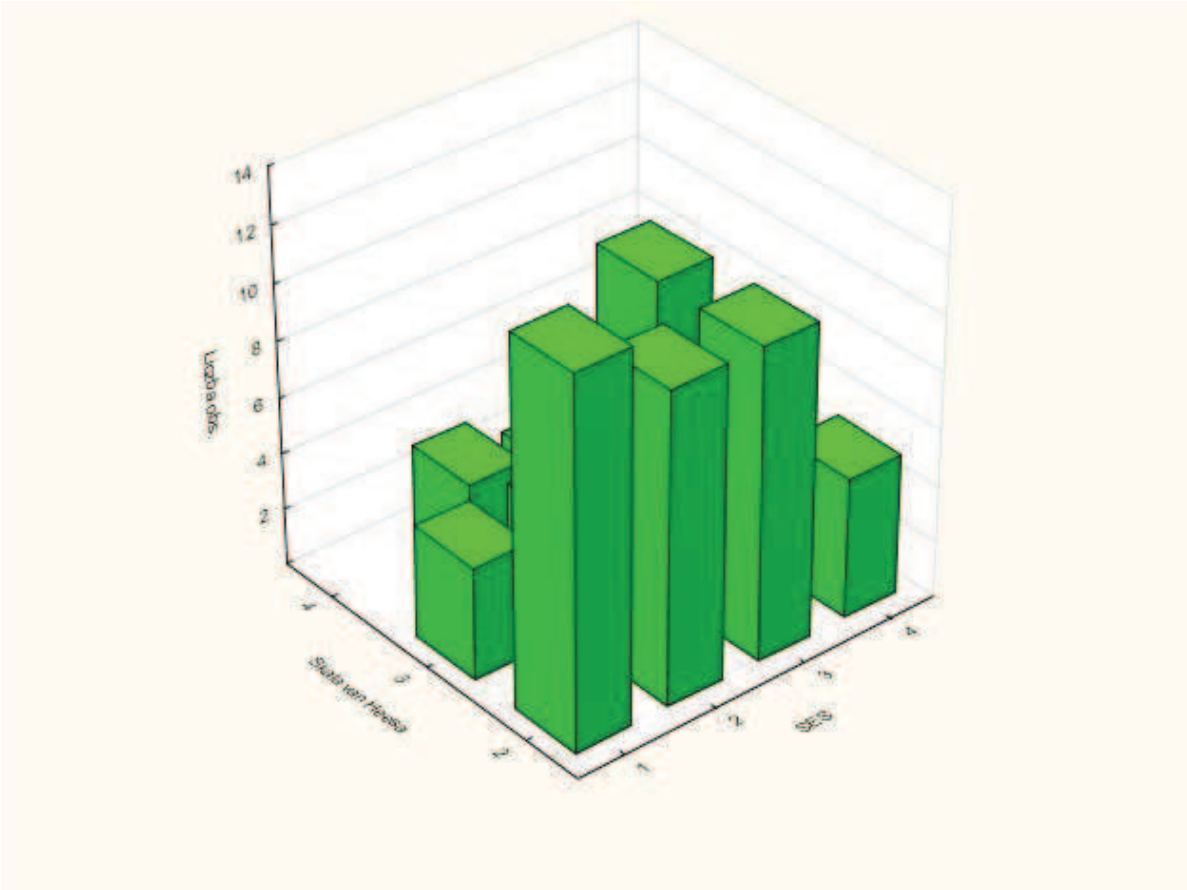


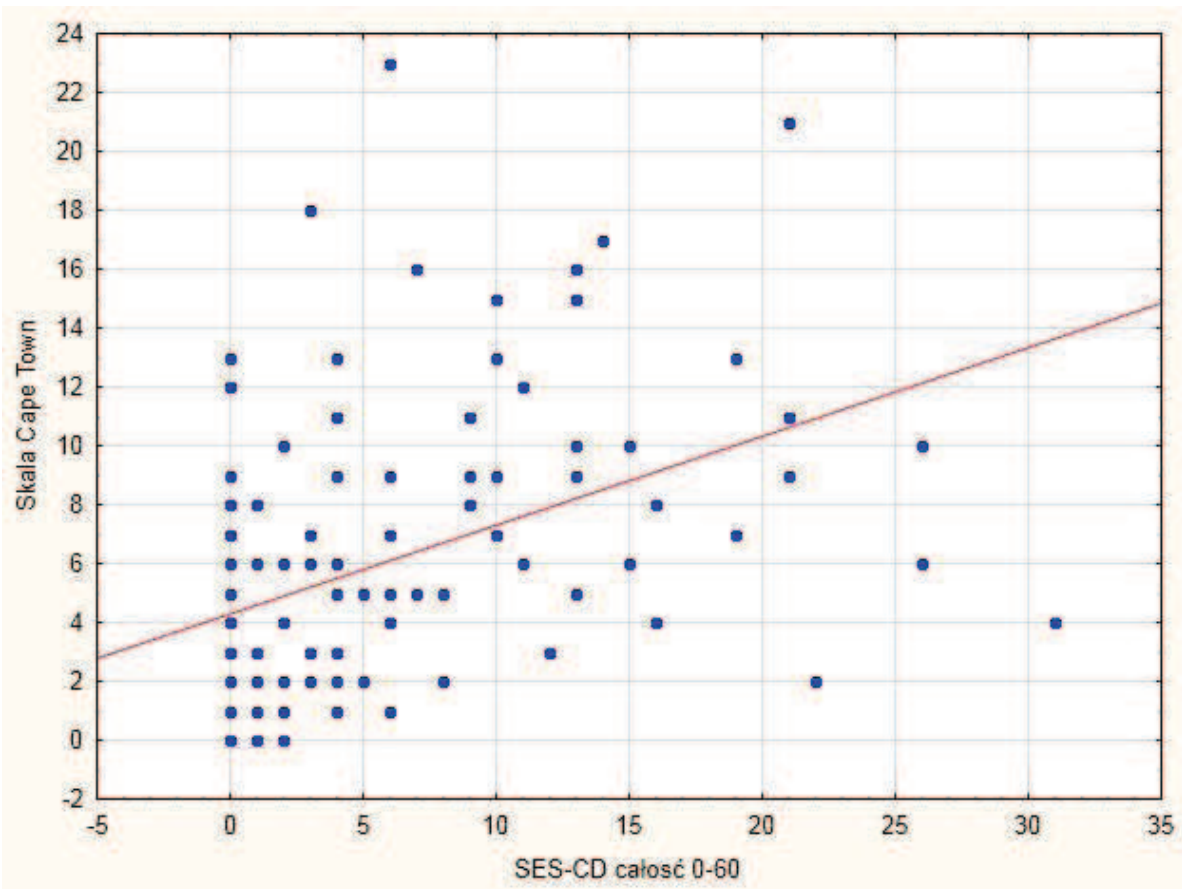
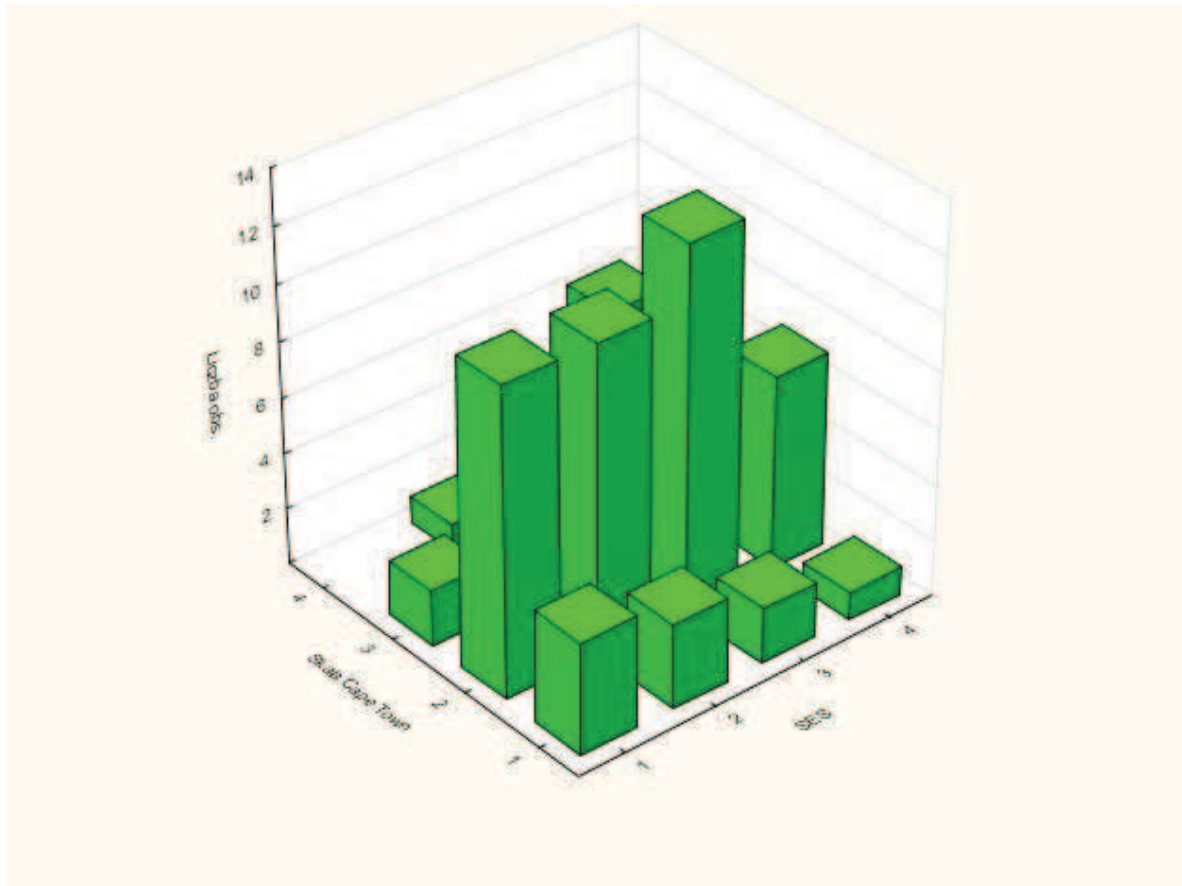


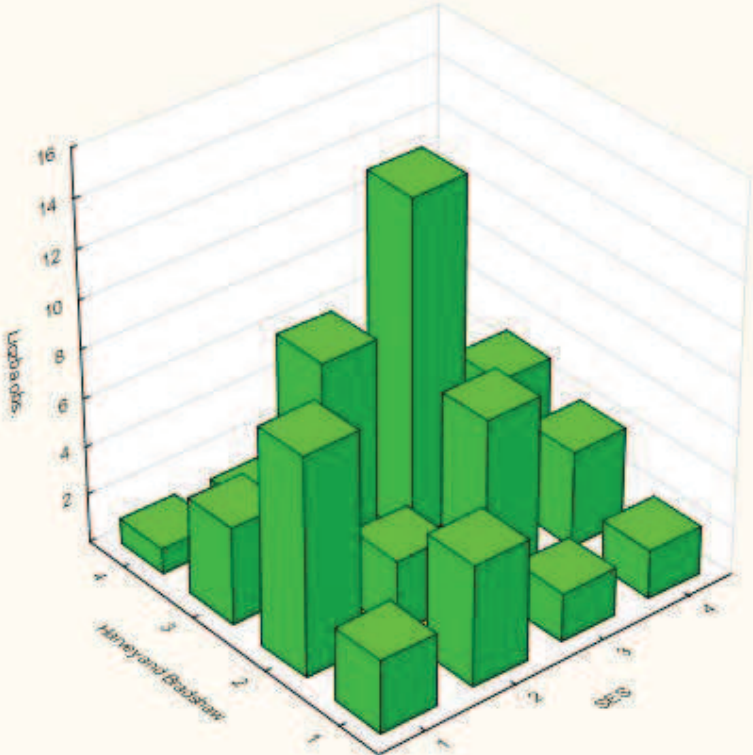
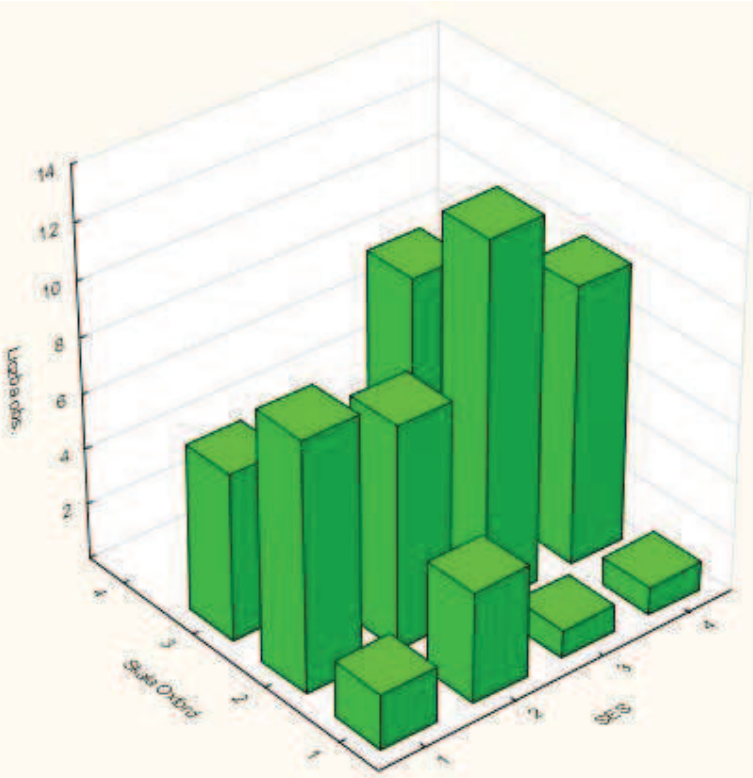
Appendix 5.

Dependence study illustrated graphically with a trend line plot (increasing or decreasing dependence) and with three-dimensional histograms of the number strength of assessment results in two different indices. Presented below are the chosen results of correlations between clinical indices and endoscopic index – SES-CD used for the assessment of disease severity in patients with Crohn’s disease.



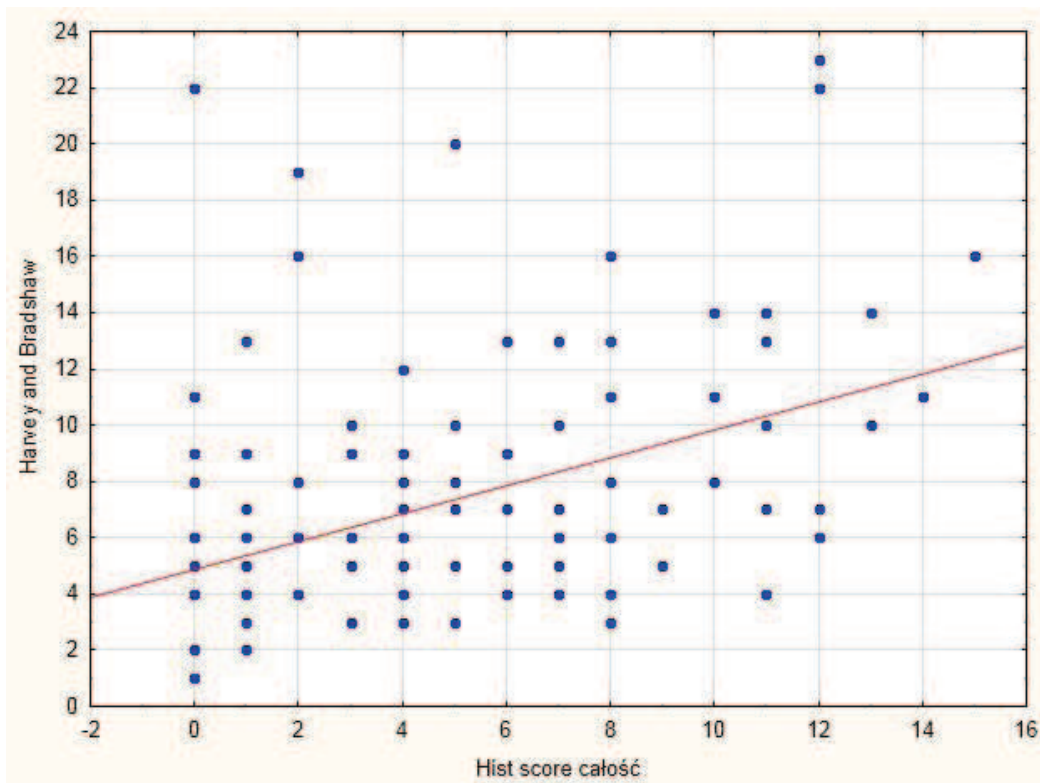
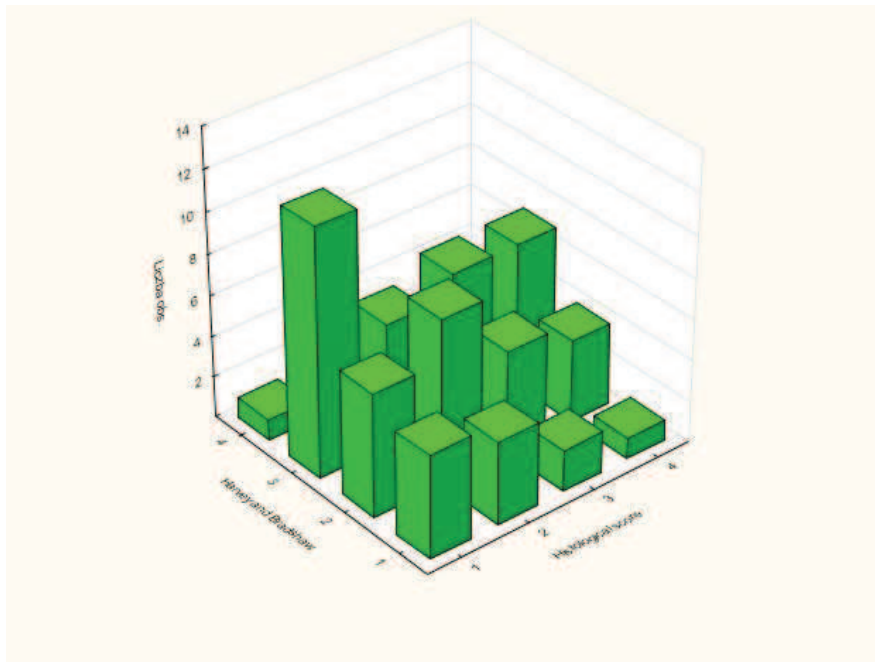


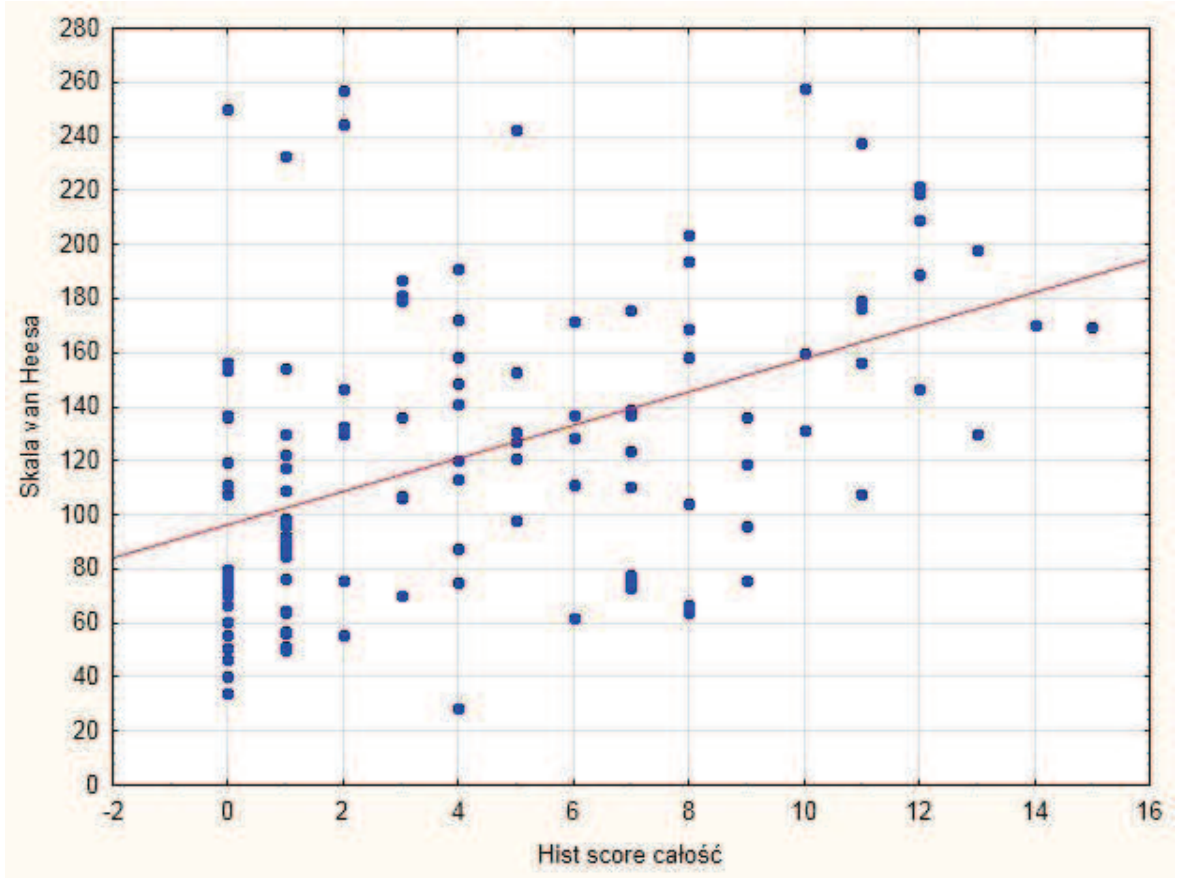
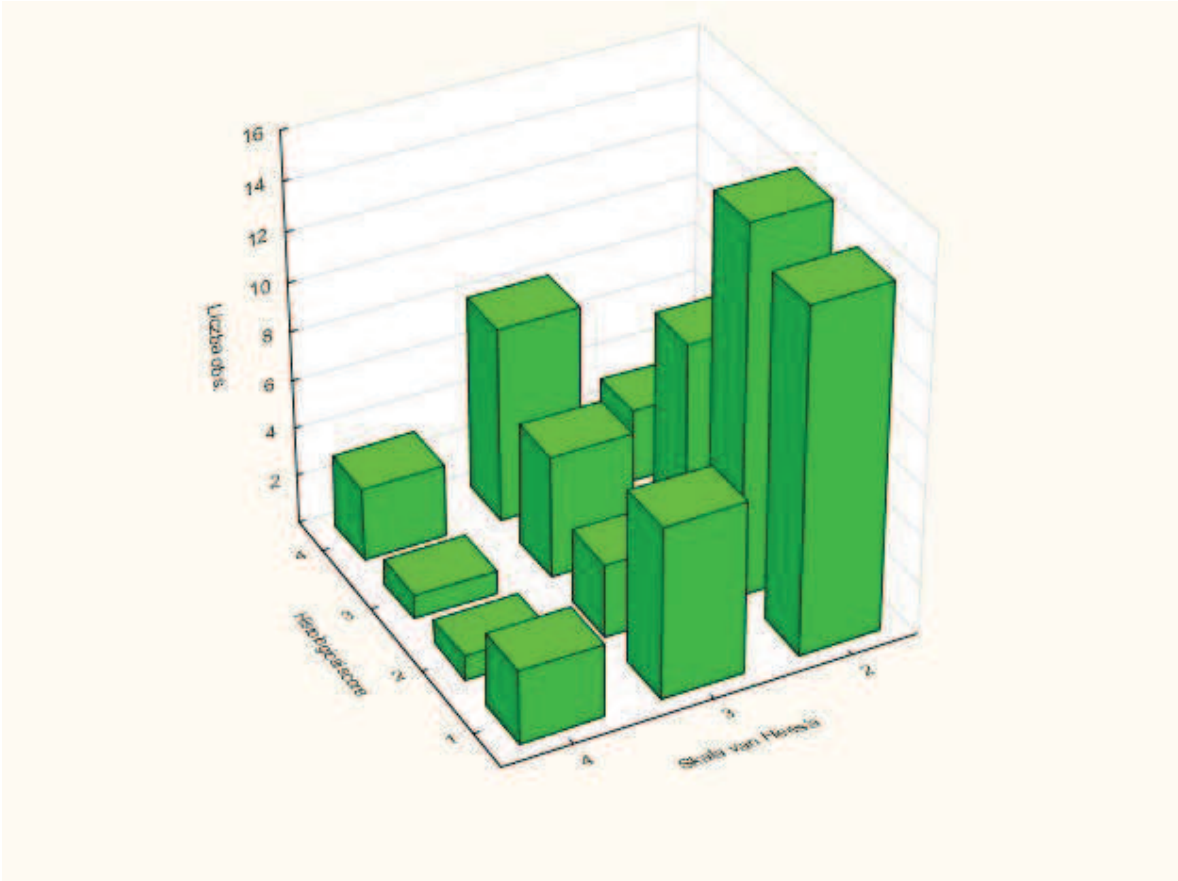


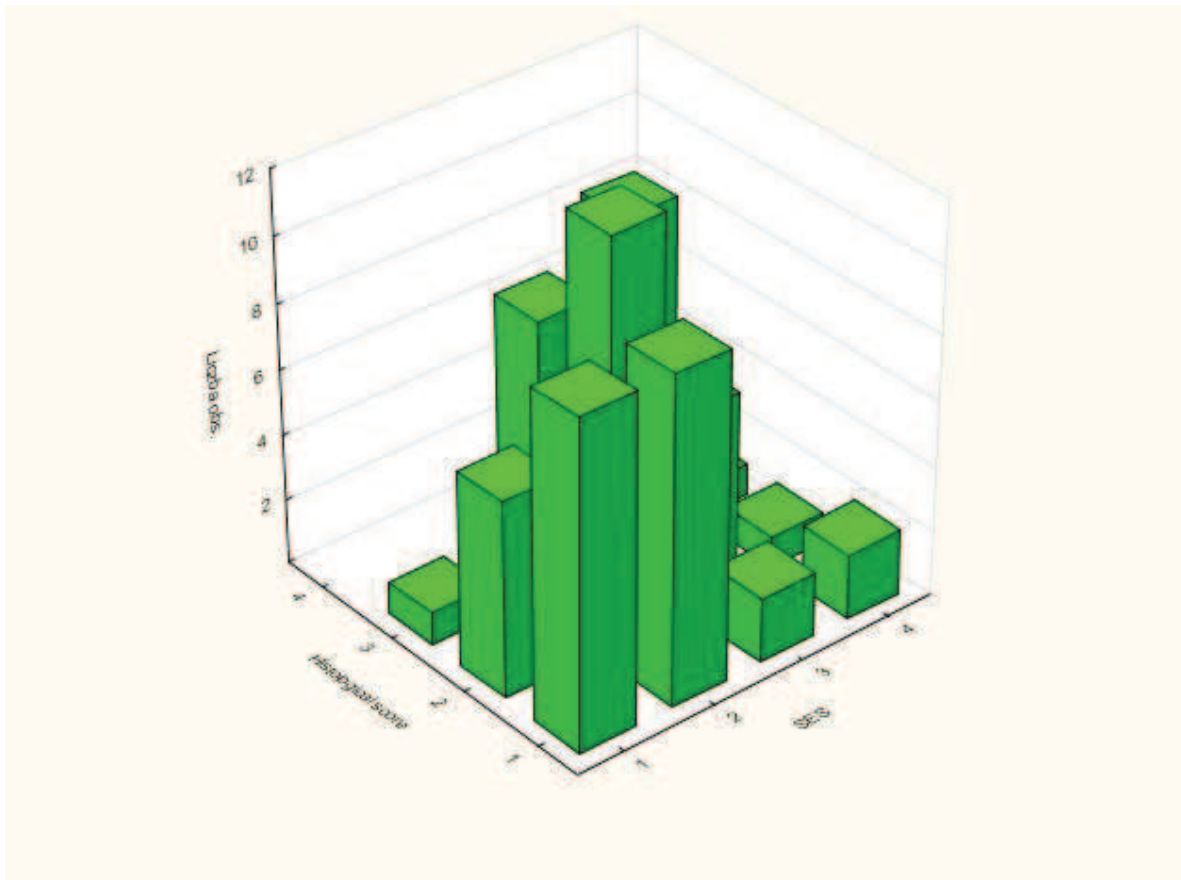
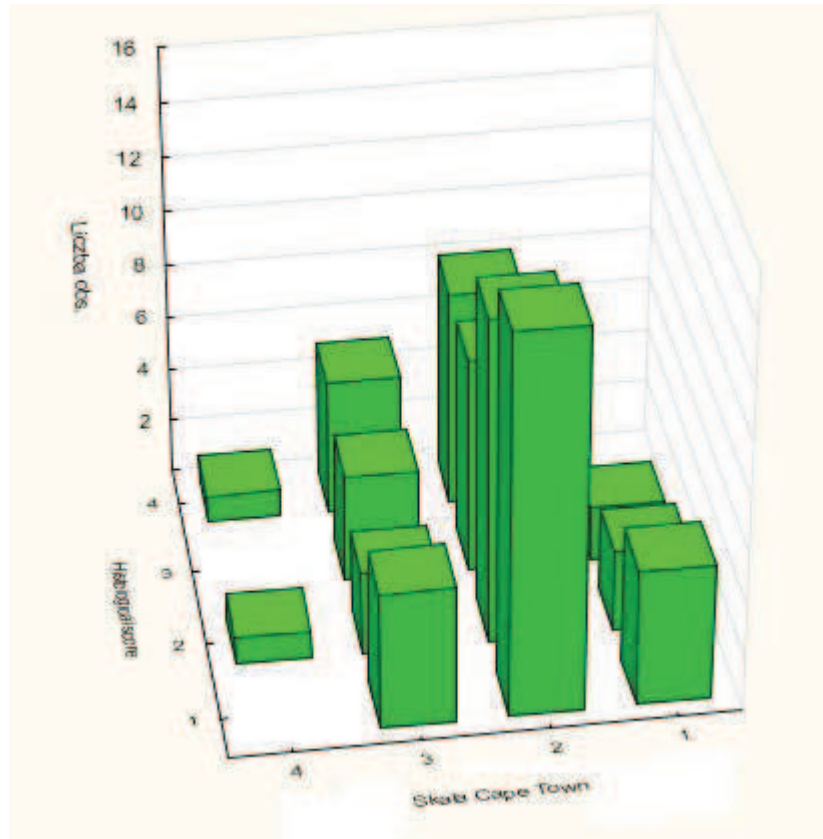


Appendix 6.

Dependence study illustrated graphically with a trend line plot (increasing or decreasing dependence) and with three-dimensional histograms of the number strength of assessment results in two different indices. Presented below are the chosen results of correlations between clinical indices and histological index used for the assessment of disease severity in patients with Crohn's disease.







Appendix 7.

Consent form shown as given to patients to sign in Polish Language.

Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych

Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

**INFORMACJA DLA PACJENTA/PACJENTKI
ORAZ
FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY
NA PRZEPROWADZENIE BADANIA ENDOSKOPOWEGO Z POBRANIEM WYCINKÓW BŁONY
ŚLUZOWEJ JELITA**

KOLONOSKOPIA

IMIĘ I NAZWISKO PACJENTA:

NUMER HISTORII CHOROBY:

Rodzaj schorzenia i wskazania do zabiegu endoskopowego

W trakcie dotychczas przeprowadzonych badań rozpoznano u Pani/Pana (istnieje u Pani/Pana podejrzenie)

..... Wyniki przeprowadzonych badań sugerują charakter schorzenia jednakże dopiero badanie endoskopowe i histologiczne zmian chorobowych pozwoli na postawienie ostatecznego rozpoznania, rodzaju i intensywności tych zmian. Zgodnie z zasadami współczesnej wiedzy medycznej istnieją u Pani/Pana wskazania do wykonania badania metodą endoskopową - kolonoskopii.

INFORMACJE DLA PACJENTA

CO TO JEST KOLONOSKOPIA ?

Kolonoskopia jest to badanie, które umożliwia obejrzenie śluzówki jelita grubego. Kolonoskopia jest zwykle wykonywana w szpitalu, w przeznaczonym do tego pokoju zabiegowym. Miękki, giętki instrument grubości palca wskazującego wprowadzany jest przez odbyt do jelita grubego.

W JAKIM CELU WYKONUJE SIĘ KOLONOSKOPIĘ ?

Kolonoskopię wykonuje się 1) jako badanie profilaktyczne raka jelita grubego, 2) u pacjentów którzy mają polipy jelita grubego lub mieli wcześniej usuwane polipy jelita grubego, 3) przed lub po niektórych zabiegach chirurgicznych, 4) do diagnostyki zaburzeń oddawania stolca lub krwawienia z odbytu, **5) do diagnozowania zmian w śluzówce jelita powodowanych przez choroby zapalne jelita grubego.**

JAKIE PRZYGOTOWANIE JEST WYMAGANE PRZED BADANIEM?

Jelito grube musi być dokładnie wyczyszczone ze stolca przed kolonoskopią. Przygotowanie polega na spożywaniu specjalnych preparatów czyszczących jelito grube, diecie płynnej, zażywaniu leków przeczyszczających i wykonywaniu zaleconych wlewów czyszczących (lewatyw) przed badaniem. Twój lekarz udzieli Ci szczegółowych instrukcji dotyczących przygotowania jelita.

Dokładnie stosuj się do zaleceń lekarza. W sytuacji, gdy jelito nie jest odpowiednio przygotowane kolonoskopia może się stać niebezpieczna, lub nie spełni oczekiwań diagnostycznych. Jeżeli nie jesteś w stanie wypełnić instrukcji dotyczących przygotowania jelita powiedz to lekarzowi.

Podczas przygotowania większość leków może być zażywana jak dotychczas. Jednakże należy poinformować lekarza o zażywanych lekach szczególnie, jeżeli jest to aspiryna, wit. E, niesterydowe środki przeciwzapalne lub insulina. Jeżeli zwykle zażywasz antybiotyki przed zabiegami stomatologicznym poinformuj o tym swojego lekarza gdyż możesz również wymagać antybiotyku przed kolonoskopią.

Kolonoskopię wykonuje się zwykle po podaniu środków uspokajających, więc potrzebna jest osoba która odwiezie Cię do domu po zabiegu. Środki uspokajające mogą upośledzać Twoje odruchy więc nie prowadź samochodu ani innych urządzeń w dniu badania.

CZEGO MOŻNA SIĘ SPODZIEWAĆ PODCZAS KOLONOSKOPII?

Zwykle badanie jest dobrze tolerowane przez pacjentów, możesz odczuwać parcie, wzdęcia, kolkę podczas wykonywania badania. Lekarz poda ci dożylnie leki uspokajające i/lub znieczulające, które pozwolą Ci lepiej znieść badanie. Badanie jest wykonywane w pozycji na wznak lub na boku. Podczas wprowadzania i wyjmowania instrumentu śluzówka jelita jest dokładnie oglądana przez lekarza. Badanie trwa 15 do 60 minut. W rzadkich przypadkach lekarz nie może uwidocznić całego jelita i zleca wówczas badanie dodatkowe – wlew kontrastowy lub KT.

CO W PRYPADKU JEŻELI KOLONOSKOPIA WYKAŻE PATOLOGIE?

Jeżeli lekarz podczas badania zauważy podejrzaną okolicę może wykonać biopsję którą przesyła do badania histologicznego. W nieswoistych chorobach zapalnych jelit wykonywane jest tak zwane mapowanie jelita – podczas którego biopsje pobierane są z różnych miejsc jelita grubego, tych zmienionych zapalnie i makroskopowo prawidłowych które przesyłane są do badania histologicznego aby ocenić zakres i nasilenie zmian chorobowych w danych częściach przewodu pokarmowego.

Znajdowane polipy zwykle usuwa się podczas badania. Większość polipów ma charakter łagodny ale określane jest to dopiero po badaniu mikroskopowym. Polipy usuwa się używając koagulacji lub specjalnej pętli. Jeżeli polipów jest wiele lub mają one duże rozmiary do ich usunięcia może być wymagane kilka badań kolonoskopowych.

Miejsca krwawienia mogą być zidentyfikowane podczas kolonoskopii i ostrzyknięte specjalnymi preparatami obliterującymi lub skoagulowane. Usuwanie polipów jest ważnym elementem zapobiegania rakowi jelita grubego.

PO KOLONOSKOPII ?

Po badaniu lekarz wyjaśni Ci wyniki. Po badaniu możesz odczuwać wzdęcia i kurcze powodowane przez powietrze wprowadzone do jelita podczas badania. Uczucie to mija po oddaniu wiatrów. Po badaniu możesz odżywić się i powrócić do normalnej aktywności życiowej tego samego dnia. Nie powinieneś prowadzić samochodu lub innych urządzeń w dniu badania gdyż środki uspokajające mogą upośledzać twoje odruchy.

Jeżeli otrzymałeś środki uspokajające to pozostaniesz pod obserwacją przez 1-2 godziny. Będziesz potrzebował kogoś, kto odwiezie Cię do domu po zabiegu. Jeżeli nie pamiętasz instrukcji, które lekarz przekazał Ci po badaniu skontaktuj się z nim następnego dnia.

Jeżeli podczas badania wykryto polipy będziesz wymagał/a kontrolnej kolonoskopii. Lekarz poinformuje Cię, kiedy powinno wykonać się kontrolne badanie.

JAKIE SĄ POWIKŁANIA BADANIA ?

Kolonoskopia i biopsja są badaniami bezpiecznymi w rękach doświadczonego endoskopisty. Jednakże żaden lekarz nie jest w stanie zagwarantować pełnego sukcesu zabiegu oraz całkowitego braku ryzyka związanego z zabiegiem kolonoskopowym. Komplikacje są rzadkie ale mogą wystąpić. Należą do nich krwawienie z miejsca biopsji lub polipektomii oraz perforacja jelita. Perforacja może wymagać zabiegu operacyjnego do zaopatrzenia miejsca perforacji. Transfuzje krwi po badaniu kolonoskopowym należą do rzadkości. Bardzo rzadko występują objawy uboczne po podaniu leków uspokajających, znieczulających. Również w miejscu wkłucia do żyły może powstać bolesne zgrubienie. Do złagodzenia dolegliwości stosuje się ciepły, wilgotny okład na miejsce wkłucia.

W przypadku gdy występują objawy takie jak: ból brzucha, gorączka, dreszcze lub krwawienie z odbytu w ilości więcej niż pół szklanki należy skontaktować się niezwłocznie z lekarzem. Podkrwawiania z odbytu mogą trwać do kilku dni po badaniu.

Rozmowa z lekarzem

Prosimy, aby Pani/Pan zapytał/a nas o wszystko to co chciałby Pan/Pani wiedzieć w związku z planowanym badaniem. Wszelkie informacje dodatkowe dotyczące planowanego leczenia oraz wszelkie oczekiwane przez Panią wyjaśnienia można uzyskać u każdego specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych i gastroenterologii zatrudnionego w naszym szpitalu. Chętnie odpowiemy na wszystkie Pani/Pana pytania.

OŚWIADCZENIE PACJENTA

W pełni zrozumiałam/em informacje zawarte w tym formularzu oraz przekazane mi podczas rozmowy z lekarzem. Zapewniono mi nieograniczone możliwości zadania pytań i na wszystkie udzielono mi odpowiedzi i wyjaśnień w sposób satysfakcjonujący. Po zapoznaniu się z treścią tego formularza i rozmowie wyjaśniającej z lekarzem spełnione zostały wszelkie moje wymagania co do informacji na temat:

- rozpoznania
- proponowanych oraz alternatywnych metod diagnostycznych i leczniczych
- dających się przewidzieć następstw zastosowania tych metod lub ich zaniechania
- wyników leczenia

Znane mi są możliwe powikłania związane z tym badaniem.

Bez zastrzeżeń (lub z powyższymi zastrzeżeniami) zgadzam się na przeprowadzenie u mnie zabiegu endoskopowego z pobraniem wycinków z różnych sekcji jelita grubego do badania histologicznego

.....
data podpis lekarza podpis pacjentki albo uprawnionego opiekuna

Nie zgadzam się na proponowany mi zabieg endoskopowy.

Zostałam poinformowana o możliwych negatywnych konsekwencjach takiej decyzji dla mojego zdrowia i życia.

.....
data podpis lekarza podpis pacjentki albo uprawnionego opiekuna

Podpisanie formularza przez pacjentkę jest niemożliwe z powodu.....

.....

Appendix 8.

Sheet used for histological evaluation of biopsies in UC patients and the control group.

Patient's First and Last Name:

Geboes Index - Scoring system for Histologic Disease Activity in

ULCERATIVE COLITIS:

| GRADE | DESCRIPTION OF CHANGES | LOCATIONS FROM WHICH BIOPSIES WERE TAKEN | | | | | | | | | | |
|---|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
| Grade 0: Structural (architectural) changes | 0= No abnormality, 1= Mild abnormality, 2= Mild or moderate diffuse or multifocal abnormalities, 3= Severe diffuse or multifocal abnormalities | | | | | | | | | | | |
| Grade 1: Chronic inflammatory infiltrate | 0= No increase, 1= Mild but unequivocal increase, 2= Moderate increase, 3= Marked increase | | | | | | | | | | | |
| Grade 2: Lamina propria neutrophils and eosinophils | | | | | | | | | | | | |
| 2A Eosinophils | 0= No increase, 1= Mild but unequivocal increase, 2= Moderate increase, 3= Marked increase | | | | | | | | | | | |
| 2B Neutrophils | 0= No increase, 1= Mild but unequivocal increase, 2= Moderate increase, 3= Marked increase | | | | | | | | | | | |
| Grade 3: Neutrophils in epithelium | 0= None, 1= <5% crypts involved, 2= <50% crypts involved, 3= > 50% crypts involved | | | | | | | | | | | |
| Grade 4: Crypt destruction | 0= None, 1= Probable – local excess of neutrophils in part of crypt, 2= Probable – marked attenuation, 3= Unequivocal crypt destruction | | | | | | | | | | | |
| Grade 5: Erosion or ulceration | 0= No erosion, ulceration, or granulation tissue, 1= Recovering epithelium + adjacent inflammation, 2= Probable erosion – focally stripped, 3= Unequivocal erosion, 4=Ulcer or granulation tissue | | | | | | | | | | | |

Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut. 2000; 47:404-409.

Appendix 9.

Sheet used for histological evaluation of biopsies in CD patients and the control group.

Patient's First and Last Name:

Scoring system for Histologic Disease Activity in

CROHN'S DISEASE:

| HISTOLOGICAL VARIABLE | GRADING | LOCATIONS FROM WHICH BIOPSIES WERE TAKEN | | | | | | | | | | |
|---|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
| 1: epithelial damage | 0 = normal, 1 = focal, 2 = extensive | | | | | | | | | | | |
| 2: architectural changes | 0 = normal, 1 = moderate (<50%), 2 = severe (>50%) | | | | | | | | | | | |
| 3: mononuclear cells in lamina propria | 0 = normal, 1 = moderate increase, 2 = severe increase | | | | | | | | | | | |
| 4: polymorphonuclear cells in lamina propria | 0 = normal, 1 = moderate increase, 2 = severe increase | | | | | | | | | | | |
| 5: neutrophils in epithelium | 1 = surface epithelium, 2 = cryptitis, 3 = crypt abscess | | | | | | | | | | | |
| 6: erosion or ulceration | 0 = no, 1 = yes | | | | | | | | | | | |
| 7: granuloma | 0 = no, 1 = yes | | | | | | | | | | | |
| 8: number of biopsies affected (total: n=6 or more) | 0 = none, 1 = <33%, 2 = 33-66%, 3 = >66% | | | | | | | | | | | |

Each variable is scored independently. The total score is the sum of all individual scores (max = 16).
D'Haens et al. Gastroenterology 1998.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank:

Professor Agnieszka Dobrowolska-Zachwieja M.D., Ph.D. the promoter of this thesis, for her special inspiration and support in taking up and realization of new challenges. For making the research possible and fantastic atmosphere during the carried out work. For guardianship in the scholarly aspect but not only, for her sincere help shown and genuine kindness coming from the heart, during the time while working on this PhD dissertation and every day while working at the Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases Department.

Professor Krzysztof Linke M.D., Ph.D. for his help and advice during my entire time of training and work, so far, at the Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases in Poznan, and especially for making the research towards this PhD dissertation possible.

Katarzyna Iwanik M.D., Ph.D. for her hard work and support during the evaluation of all the histological specimens. For her dedicated time, often after hours, for evaluation of such a large number of micro-scopic sections. For valuable comments and discussions.

Professor Przemysław Majewski M.D., Ph.D. for the dedicated time and granted advice and pointers during the writing of this thesis, as well as for the valuable discussions.

Professor Elżbieta Kaczmarek M.D., Ph.D. for her hard work invested during the summer vacation time during the elaboration and statistical analysis of research results towards this PhD dissertation. For her valuable advice, pointers and discussions so helpful for writing this thesis.

I would also like to sincerely thank all my friends and colleagues from the Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases who frankly helped me while I was conducting the research, preparations and writing of this doctoral thesis, as well as **all the personnel of endoscopy laboratory** who were helping me to carry out the research, endoscopic training, taking biopsies in all the colonoscopies and data gathering, during the weekends from the endoscopic database so needed for this PhD thesis.

I would like to especially thank **Alina Samul** who did an enormous work by collecting and taking out histories of patients, involved in the research for this PhD project, from the hospital archive. And for all the help and kindness she has given me during the entire time of training and work at the Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases. Sincere Thank You.

This Committee and Reviewers, who have taken the time and had patients to evaluate my work and give me their support. Thank You for your flexibility, understanding and effort.

My family for enabling me to realize my plans, for their patience and unremitting faith in my abilities.

The clinical portion used for this dissertation was conducted with the help from staff from the Department of Gastroenterology, Human Nutrition and Internal Diseases as well as the endoscopy lab staff of Heliodor Świącicki Clinical Hospital of PUMS (colonoscopic examinations with biopsies were performed by Prof. Krzysztof Linke M.D., Ph.D. – Head of the Department, Włodzimierz Szczepaniak M.D., Ph.D., Paweł Klineciewicz M.D., Ph.D., Marcin Chmielewski M.D., Ph.D., Iwona Krela-Kaźmierczak, and myself); collection of patient data – history taking, physical examination, laboratory, endoscopic and radiological study results as well as clinical and endoscopic evaluation of disease activity was performed by me (Marcin A. Kucharski M.D.) and was carried out in Heliodor Świącicki Clinical Hospital of PUMS in years 2009-2012.

Histological work was conducted with cooperation from pathologists in the Department of Clinical Pathomorphology of PUMS. Histological examinations were performed by Katarzyna Iwanik M.D., Ph.D., Prof. Przemysław Majewski M.D., Ph.D., and I.

Statistical work for this dissertation was done with cooperation with Laboratory of Bioinformatics and Computational Biology at the Department of Clinical Pathomorphology of PUMS (Prof. Elżbieta Kaczmarek M.D., Ph.D.). The data analysis was performed by me (Marcin A. Kucharski M.D.) under the supervision of Prof. Agnieszka Dobrowolska-Zachwieja M.D., Ph.D. and Prof. Elżbieta Kaczmarek M.D., Ph.D.

DEDICATION

I dedicate this work:

In loving memory of my mom, Elżbieta Kucharska, whose love, upbringing and push toward medicine through her general knowledge of biology and love of all living things which she shared with me, made it all possible. You are always in my heart. I know you are watching from above. Thank You.

and

To my loving wife, Joanna Kucharska, without who's support writing this thesis would not be possible. Thank You. You are my whole world and my life. I Love You!