

**Evaluation epidemiologischer, klinischer, ernährungsbedingter
sowie mikrobieller Faktoren bei Patienten mit kolorektalen
Polypen und kolorektalem Karzinom**

Marina Frolova

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Michael Quante
2. Prof. Dr. Dirk Haller

Die Dissertation wurde am 06.05.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 09.10.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Das kolorektale Karzinom	5
1.1.1 Epidemiologie.....	5
1.1.2 Kolorektale Polypen als Vorläuferläsionen.....	6
1.2 Kolorektale Polypen	6
1.2.1 Histopathologische Klassifikation.....	6
1.2.2 Karzinogenesewege des kolorektalen Karzinoms	9
1.2.3 Endoskopische Diagnostik	10
1.3 Risikofaktoren der Entstehung von kolorektalen Polypen und kolorektalem Karzinom	13
1.3.1 Genetische Faktoren	13
1.3.2 Diätetische Faktoren	14
1.3.3 Lifestyle	15
1.3.4 Sekundäre Erkrankungen und Medikamente.....	17
1.4 Das menschliche Darmmikrobiom	18
1.4.1 Zusammensetzung und Funktion des Darmmikrobioms	18
1.4.2 Alpha- und Beta-Diversität.....	19
1.4.3 Veränderungen des Mikrobioms in der Karzinogenese	19
1.4.4 Beeinflussung des Mikrobioms und Metabolismus durch diätetische und Lifestyle Faktoren.....	20
2 Ziele der Studie	22
3 Material und Methodik	23
3.1 Studiendesign und Rekrutierungsstrategie	23
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
3.3 Materialsammlung	24
3.3.1 Datenmanagement und Datenschutz	24
3.3.2 Stuhl- und Speichelproben.....	24
3.3.3 Blutproben	25
3.3.4 Koloskopie und Gewebeprobe.....	26
3.3.5 Klinische Daten und Fragebogen	27
3.4 Bildung der Kohorten und Vergleichsgruppen für die weitere Analyse	34
3.5 16S rRNA-Gensequenzierung und Analyse	35
3.6 Statistische Analyse.....	36
4 Ergebnisse.....	37
4.1 Studienpopulation und Datenverfügbarkeit.....	37
4.2 Patientencharakteristika.....	38

4.3	Verteilung der histologischen Polypensubtypen und Bildung der Risikogruppen...	39
4.3.1	Auftreten der verschiedenen histologischen Polypensubtypen in der Kohorte	39
4.3.2	Vergleichsgruppen für die Analyse von klinischen und mikrobiellen Faktoren	40
4.4	Assoziationen von klinischen Faktoren mit dem Vorhandensein der Polypen und ihren Charakteristiken.....	41
4.4.1	Univariate Analyse	41
4.4.2	Multiples Testen und multivariate logistische Regression	45
4.5	Mikrobiom-Profil bei Patienten mit kolorektalen Polypen	46
5	Diskussion.....	49
5.1	Fehlende signifikante Assoziationen zwischen klinischen Parametern und dem Vorhandensein kolorektaler Polypen sowie diagnostische Relevanz der alkalischen Phosphatase	49
5.2	Herausforderungen der Mikrobiomforschung aufgrund der Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Faktoren	51
5.3	Umfassendes Potential der Studie für die Erforschung des Mikrobioms in Zusammenhang mit verschiedenen klinischen Parametern und weiteren Aspekten.....	53
5.4	Limitationen der Studie	54
6	Zusammenfassung	57
7	Literaturverzeichnis	59
8	Abbildungsverzeichnis	67
8.1	Tabellen	67
8.2	Abbildungen	67
9	Danksagung	69

Abkürzungsverzeichnis

ADR.....	<i>Adenomdetektionsrate</i>
AG	<i>Arbeitsgemeinschaft</i>
AP	<i>Alkalische Phosphatase</i>
ASS	<i>Acetylsalicylsäure</i>
BMI.....	<i>Body-Mass-Index</i>
CIN	<i>Chromosomale Instabilität</i>
COPD.....	<i>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>
CRP.....	<i>C-Reaktives-Protein</i>
DIS	<i>Data Integration System</i>
DM.....	<i>Diabetes mellitus</i>
DNA.....	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FAP	<i>Familiär Adenomatöse Polyposis</i>
GFR	<i>Glomeruläre Filtrationsrate</i>
gGT.....	<i>γ-Glutamyl-Transferase</i>
GOT	<i>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase</i>
GPT.....	<i>Glutamat-Pyruvat-Transaminase</i>
HDI.....	<i>Human Development Index</i>
HDL	<i>High-density-Lipoprotein</i>
HNPCC	<i>Hereditäre Nicht-Polypöse kolorektale Karzinom</i>
HP	<i>Hyperplastischer Polyp</i>
IAP	<i>Intestinale alkalische Phosphatase</i>
IGF.....	<i>Insulin-like growth factor</i>
KP	<i>Kolorektales Polyp</i>
KRK.....	<i>Kolorektales Karzinom</i>
LDH	<i>Lactatdehydrogenase</i>
LDL	<i>Low-density-Lipoprotein</i>
MCH.....	<i>Mittlere korpuskuläre Hämoglobin</i>
MCHC	<i>Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration</i>
MCV	<i>Mittleres Erythrozyten-Einzelvolumen</i>
NA	<i>Nicht verfügbar</i>
OTU.....	<i>Operative taxonomische Einheit</i>
PCR.....	<i>Polymerase-Kettenreaktion</i>
pTT	<i>Partielle Thromboplastinzeit</i>
rRNA	<i>Ribosomale Ribonukleinsäure</i>
SSL	<i>Sessil serratierte Läsion</i>
TA.....	<i>Tubuläres Adenom</i>
TSA.....	<i>Traditionell serratiertes Adenom</i>
TVA.....	<i>Tubulovillöses Adenom</i>
WHO.....	<i>Weltgesundheitsorganisation</i>

1 Einleitung

1.1 Das kolorektale Karzinom

Das kolorektale Karzinom (KRK) stellt mit 1,9 Millionen Neuerkrankungen weltweit die dritthäufigste Tumorerkrankung dar und gilt als zweithäufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle [1].

Die heterogene Ätiologie des KRK ist von großer Bedeutung, wobei mehr als die Hälfte der Karzinome sporadisch durch erworbene, somatische, genetische und epigenetische Mutationen entstehen [2]. Diese sind maßgeblich auf potenziell veränderbare Risikofaktoren zurückzuführen [3]. Vererbte Komponenten tragen zu weiteren 30-40% der Fälle bei, wovon 25-30% eine positive Krebsanamnese aufweisen und daher als "Familiäres kolorektales Karzinom" klassifiziert werden. Hereditäre Darmkrebssyndrome wie die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) oder das Hereditäre Nicht-Polypöse kolorektales Karzinom (HNPCC), auch als Lynch-Syndrom bekannt, sind lediglich für 5% der Fälle verantwortlich [4]. Aber auch bei KRK-Fällen mit vererbten Komponenten spielen Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle und tragen zur Karzinogenese bei [3].

1.1.1 Epidemiologie

Trotz der global hohen Inzidenz des KRK lassen sich starke geographische Unterschiede nachweisen. Nationen mit einem hohen "Human Development Index" (HDI) tragen signifikant zur Gesamtanzahl neuer KRK-Fälle bei, während Länder mit niedrigem HDI deutlich geringere Inzidenzen aufweisen [1]. Die Ursache hierfür könnte in verbesserten Screening-Möglichkeiten im Rahmen präventiver Maßnahmen und somit einer früheren Detektion von KRK in Ländern mit hohem HDI liegen. Es ist anzumerken, dass in Ländern mit sehr hohem HDI die Inzidenzen zwar ansteigen, die Mortalität jedoch nicht, was durch verbesserte Therapiemöglichkeiten in diesen Regionen erklärt werden kann [5]. Ein weiterer Grund für diese Unterschiede könnte in der zunehmenden Verbreitung eines westlichen Lebensstils durch Industrialisierung und ökonomische Entwicklung liegen, welcher als ein Risikofaktor für die Entstehung von KRK betrachtet wird [6]. Da Krebs eine typische Alterserkrankung ist, zeigt sich eine Zunahme der Inzidenzen ab dem 50. Lebensjahr, sodass mehr als die Hälfte der KRK-Fälle bei Personen über 70 Jahren diagnostiziert wird [7]. Dennoch lässt sich in den letzten Jahren ein Anstieg der KRK-Inzidenz bei Patienten unter 50 Jahren beobachten, dessen Ursache bisher unklar ist [8]. Des Weiteren lassen sich geschlechtsspezifische Unterschiede beobachten, wobei die

altersspezifische Inzidenz in Deutschland bei Männern 1,5-fach höher ist als bei Frauen. Gleiches trifft auf die Mortalität mit einem 1,6-fachen Mortalität bei Männern [7].

1.1.2 Kolorektale Polypen als Vorläuferläsionen

Die überwiegende Mehrheit der kolorektalen Karzinome manifestiert sich als Adenokarzinome, die sich aus Epithelzellen der kolorektalen Schleimhaut entwickeln [2]. Als primäre Vorläuferläsionen für sporadische KRK gelten kolorektale Polypen (KP). Innerhalb dieser Polypen lassen sich zwei vorherrschende Gruppen unterscheiden: die adenomatösen Polypen (Adenome), welche für beinahe alle Fälle (90%) sporadischer KRK verantwortlich sind, sowie serratierte Läsionen, die etwa 10% der KRK zu Grunde liegen [9].

Das Risiko der malignen Transformation von Polypen wird durch verschiedene Charakteristika der Polypen beeinflusst. Hierbei spielen die Histologie, Anzahl, Größe und Lage der Polypen eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von KRK. Des Weiteren verläuft die Transformation der Polypen zu malignen Läsionen äußerst langsam und beansprucht durchschnittlich etwa 10 Jahre, was einen großen Zeitrahmen für Maßnahmen zur Sekundärprävention ermöglicht [9, 10].

Die Entfernung der Polypen im Stadium der Vorläuferläsionen kann das Risiko der sporadischen KRK-Entstehung wesentlich reduzieren. Diese Erkenntnis hat die Koloskopie in den vergangenen Jahren zu einer der wichtigsten Vorsorgeuntersuchungen gemacht [11, 12].

1.2 Kolorektale Polypen

Als KP bezeichnet man benigne Läsionen oder Tumoren, die sich von der normalen kolorektalen Schleimhaut abgrenzen lassen. Der Terminus gibt keine Informationen über Dignität oder Ätiologie der Läsion und darüber hinaus ist es von besonderer Bedeutung zu unterscheiden, ob es sich bei einer Läsion um eine Neoplasie (= Neubildung abnormen Gewebes aus körpereigenen Zellen) oder eine nichtneoplastische Veränderung handelt [13]. Die Inzidenz kolorektaler Polypen variiert zwischen 7% und 50% und bezieht sich vor allem auf hyperplastische Polypen und Adenome. Ähnlich wie beim kolorektalen Karzinom zeigt sich auch bei Polypen eine im Alter ansteigende und bei Männern im Vergleich zu Frauen höhere Inzidenz [14].

1.2.1 Histopathologische Klassifikation

1.2.1.1 Adenome

Konventionelle Adenome

Als Adenom bezeichnet man eine gutartige, prämaligene Neoplasie, die aus dysplastischem Epithel besteht [15]. Als Dysplasie bezeichnet man eine Zellveränderung, die durch atypisches Wachstum oder Verlust der Differenzierung gekennzeichnet sind. Es existieren verschiedene Dysplasiestadien von niedrig bis hochgradig, abhängig vom Ausmaß der Veränderungen. Für die genauere Definition der Adenome spielt zudem die Veränderung der Drüsenarchitektur eine wichtige Rolle [16].

Insgesamt können 3 Subtypen von konventionellen Adenomen anhand der Veränderungen in Drüsenarchitektur und dem Vorhandensein des villösen (= fingerförmige (zottenartige) Ausstülpungen der Lamina propria) Wachstumsmusters unterschieden werden [16]. Tubuläre Adenome (TA) bilden mit 70-80% die häufigste Gruppe und sind durch leichte Verlängerung der Krypten sowie Zunahme der Anzahl von Drüsen charakterisiert. Sie dürfen einen geringen Teil, aber nicht mehr als 25%, villöser Komponenten aufweisen [15]. Tubulovillöse Adenome (TVA) bestehen aus einer Mischung von tubulären und villösen Strukturen, wobei die villöse Komponente 80% nicht überschreiten darf. Wenn die villösen Anteile mehr als 80% eines Adenoms ausmachen, spricht man von villösen Adenomen [15]. Der Grad der dysplastischen Veränderungen hängt vom Ausmaß der Umgestaltung der Zellen und ihren Kernen, wie Verlust der zellulären Polarität, Hyperchromasie der Zellkerne sowie Kernpolymorphie ab. Anhand von diesem Ausmaß wird der Grad der Dysplasie in niedrig- bzw. hochgradig unterteilt [17].

Bei etwa 30% der Vorsorgekoloskopien werden Polypen diagnostiziert, wobei die Inzidenz von Adenomen etwa 21% beträgt [18]. Obwohl okkulte Blutungen für Adenome üblich sind, bleibt die Mehrheit der Patienten asymptomatisch, sodass die meisten Läsionen zufällig während einer Koloskopie entdeckt werden. Die meisten Adenome befinden sich im distalen Kolon und Rektum mit abnehmender Anzahl der Läsionen nach proximal [15]. Obwohl sich etwa 90% der Adenome nicht zu einem malignen Tumor entwickeln, sind sie dennoch die Hauptursache für sporadische KKR [9].

Advanced Adenoma

Nicht alle Adenome weisen das gleiche Risiko der Progression zum invasiven Karzinom auf. Die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von KKR hängt von bestimmten Faktoren wie Größe und Anzahl der Adenome, Histologie und Grad der Dysplasie ab. So korreliert die zunehmende Größe der Adenome, das Auftreten von multiplen Adenomen (> 3) und das Vorhandensein einer villösen Architektur oder hochgradiger Dysplasie mit der KKR-Inzidenz [10, 13]. Infolgedessen hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den Begriff "Advanced Adenoma" eingeführt, der alle Adenome mit einer Größe > 10 mm, tubulovillöser oder villöser Architektur

und/oder hochgradiger Dysplasie sowie intramukosale Adenokarzinome einschließt. Dieser Terminus hat eine große Bedeutung in präventiven Screening-Programmen, da die Resektion dieser Adenome den größten Effekt auf die Prävention des KRK ausübt [15].

1.2.1.2 Serratierte Läsionen

Serratierte Läsionen fassen eine Gruppe von Polypen zusammen, die eine sägeblattartige Architektur aufweisen. Dazu zählen hyperplastische Polypen (HP), sessil serratierte Läsionen (SSL) und traditionell serratierte Adenome (TSA). Serratierte Läsionen sind für die restlichen 10-15% sporadischer KRK verantwortlich [9]. Im Vergleich zu Adenomen sind okkulte Blutungen bei serratierten Läsionen selten, weshalb Stuhltests kein gutes Screening ermöglichen und Polypen nur mit einer Koloskopie detektiert werden können [15].

Hyperplastische Polypen

Hyperplastische Polypen sind die häufigsten serratierten Läsionen. Sie sind charakterisiert durch eine einfache Architektur mit oberflächlichem sägezahnartigem Epithel und länglichen Krypten mit auf die Basis beschränkter proliferativer Zone. HP weisen keine Dysplasien auf und stellen somit keinen Risikofaktor für die Entstehung von KRK dar. Sie kommen vermehrt im distalen Kolon und Rektum vor und haben einen kleinen Durchmesser von ca. 1-5 mm [2, 13].

HP können als Vorstufen von SSL angesehen werden und somit indirekt zur Karzinogenese beitragen. Das trifft vor allem auf proximal gelegene HP zu [15]. Während distale HP meistens eine kleine erhabene Schleimhautläsion darstellen, sind proximale HP groß und flach und SSL sehr ähnlich [15].

Sessil serratierte Läsionen

Sessile serratierte Läsionen sind die zweithäufigste Gruppe serratierter Polypen. Der Hauptunterschied der SSL von HPs basiert auf einer Verformung der Kryptenarchitektur, die höchstwahrscheinlich als Resultat der Veränderung in der proliferativen Zone entsteht. Manche SSL können außerdem mit der Zeit eine Dysplasie entwickeln, was als Schritt in der Transformation zu malignem Karzinom angesehen wird [15]. SSL sind meistens größer als HP (> 5 mm) und vor allem im proximalen Kolon zu finden [15].

Für lange Zeit wurden HP und SSL histologisch nicht unterschieden. Viele epidemiologische Studien haben diese zwei histologischen Entitäten als eine gemeinsame untersucht, sodass SSL allein und ihre Progressionsrisiko zu KRK erst relativ später erforscht wurden. Aktuell nimmt

man an, dass sessil serratierte Läsionen mit einem erhöhten KRK-Risiko ähnlich dem von Adenomen assoziiert sind [15, 19, 20]. Auch hier spielt die Größe der Läsionen eine wichtige Rolle. Läsionen > 10 mm und/oder Größenzunahme mit der Zeit sind mit Vorhandensein einer Dysplasie assoziiert, was zur malignen Transformation beiträgt. Die Prävalenz einer Dysplasie steigt außerdem mit zunehmendem Alter der Patienten [19].

Da der Unterschied zwischen SSL und HP auf vielen feinen Veränderungen in der Kryptenarchitektur basiert, stellen SSL eine Herausforderung für die histopathologische Befundung dar. Makroskopisch sind SSL blasse, flache Läsionen, sodass sie während der Koloskopie leicht übersehen werden können, was zu großen Schwankungen in der Detektionsrate führt. Somit bleibt die genauere Prävalenz der Läsionen unklar [15, 19, 21].

1.2.2 Karzinogenesewege des kolorektalen Karzinoms

Die Entwicklung des KRK involviert verschiedene karzinogene Veränderungen, wobei zwei wesentliche Entstehungspfade etabliert sind: die Adenom-Karzinom-Sequenz und der serratierte Karzinogeneseweg. Die Unterteilung wird durch Faktoren wie chromosomale Stabilität (CIN), CpG-Insel-Methylierungsstatus, Mikrosatellitenstabilität und das Vorliegen von Mutationen in Schlüsselgenen beeinflusst. Diese Mutationen führen zu neoplastischen Veränderungen in kolorektalen Polypen und initiieren somit die Entstehung von kolorektalen Karzinomen [2, 22]. Des Weiteren haben Forschungsarbeiten gezeigt, dass Lokalisation oder Progressionsgeschwindigkeit zum KRK wesentlich mit bestimmten onkogenen Mutationen und Signalwegen assoziiert sind [10].

1.2.2.1 Adenom-Karzinom-Sequenz

Die Adenom-Karzinom-Sequenz ist das klassische Modell der Entstehung von KRK und trifft auf die Mehrheit der KRK-Fälle zu [23]. Als gutartige Vorstufe gelten Adenome, bei welchen durch eine Anhäufung von verschiedenen genetischen und epigenetischen Mutationen eine Transformation zunächst zu fortgeschrittenen Adenomen und später zu einem invasiven Karzinom stattfindet.

Die Adenom-Karzinom-Sequenz ist mit CIN assoziiert und beruht auf der Aktivierung bzw. Inaktivierung verschiedener Onko- bzw. Tumorsuppressorgene. Eine inaktivierende Mutation im Tumorsuppressorgen APC führt zur Aktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs und initiiert die Bildung eines Adenoms. Durch die sukzessive Akkumulation weiterer Mutationen, wie beispielsweise der Aktivierung des KRAS-Onkogens oder der Inaktivierung des

Tumorsuppressorgens TP53, sowie zahlreicher Mutationen in anderen Genen (wie PIK3CA und PTEN), erfolgt das Wachstum des Adenoms und die Entwicklung einer Dysplasie. Dies kann letztendlich in der Entstehung eines kolorektalen Karzinoms resultieren [22].

1.2.2.2 Serratiertes Karzinogeneseweg

Der zweitwichtigste Karzinogeneseweg ist der serratierte Weg und trägt zur Entstehung von ca. 15% der KRK bei [24].

Der serratierte Karzinogeneseweg basiert im Prinzip auf zwei wichtigen Ereignissen. Eine Mutation im Tumoronkogen BRAF führt zur Transformation von HP zu SSL. Der zweite Schritt basiert auf Methylierung von verschiedenen CpG-Islands. Methylierung von wichtigen Tumorsuppressorgenen, wie z.B. MLH1-Promotor-Methylierung, führt zu Störungen der Mismatch-Reparatur und fördert die Entstehung von neoplastischen Läsionen. Im Falle der SSL führen diese Ereignisse zu dysplastischen Veränderungen und möglicher Entwicklung von KRK. So spricht man von einem positiven CpG island methylator phenotype (CIMP+ tumor) [24].

1.2.3 Endoskopische Diagnostik

Da kolorektale Polypen das Hauptrisiko für die Entstehung von sporadischem KRK darstellen, ist die Identifikation und Resektion dieser Läsionen vor der malignen Transformation von besonderer Bedeutung. Die Koloskopie gilt dabei als Standardverfahren und als wichtigste Vorsorgeuntersuchung zur Früherkennung von KRK in Deutschland [12].

1.2.3.1 Koloskopie als Vorsorgeuntersuchung

Als Koloskopie beschreibt man eine endoskopische Untersuchung des Dickdarmes. Mit Hilfe eines Endoskopes, das eine Kamera besitzt, kann die gesamte Darmschleimhaut vom After bis zum Blinddarm oder Ileum beurteilt werden. Das Hauptziel der Untersuchung ist die Detektion kolorektaler Polypen vor einer möglichen malignen Transformation sowie der Ausschluss eines KRK. Ein wesentlicher Vorteil der Koloskopie liegt in der Möglichkeit der unmittelbaren Abtragung von Läsionen während derselben Sitzung. Dies ermöglicht eine histologische Bewertung des Polypen oder Tumors, die für das weitere Vorgehen entscheidend ist [11].

Randomisiert-kontrollierte Studien konnten zeigen, dass durch ein Koloskopie-Screening und Resektion von Vorläuferläsionen die KRK-Mortalität und langfristig die Inzidenz reduziert werden [11, 25, 26]. Die Reduktion betrifft nicht nur distale Darmabschnitte wie bei einer Sigmoidoskopie (= endoskopische Untersuchung der distalen Darmabschnitte des Dickdarmes,

meistens bis Sigma oder Colon descendens), sondern auch proximale. Allerdings lässt sich hier nur ein begrenzter Nutzen beobachten [11, 27]. Zudem geht eine Detektion des KRK im frühen Stadium mit einer stärker wirksamen Behandlung und besseren Lebensqualität einher [21].

Trotz höchster Sensitivität und Spezifität für die Detektion von KRK und Polypen ist die Koloskopie in vielen Ländern nicht als Screeningverfahren zugelassen, vor allem in weniger entwickelten Ländern. Die Gründe dafür könnten die mit der Untersuchung assoziierten hohen (Folge-)Kosten, mangelnde Infrastruktur oder fehlende Ausbildung der Gastroenterologen sein [11, 28, 29].

Die Koloskopie ist außerdem mit bestimmten Risiken wie einer Perforation des Darmes, Blutung oder einer Infektion verbunden. Diese treten meistens bei Polypektomien auf [30]. Zusätzlich ist die Untersuchungsvorbereitung zeitaufwändig und wird von den Patienten oft als äußerst unangenehm empfunden, was sich auch auf die Bereitschaft zur Untersuchung auswirken kann.

1.2.3.1 Qualitätsindikatoren der Koloskopie

Die Koloskopie als Vorsorgeuntersuchung führt zu Abnahme der KRK-Inzidenz. Entscheidend hierfür ist, dass die Untersuchung bestimmte Qualitätskriterien einhält [11].

Ein wichtiger Parameter ist die Adenomdetektionsrate (ADR). Sie beschreibt den prozentuellen Anteil der Patienten, bei denen während der Koloskopie ein Adenom detektiert wurde. Eine ADR im Bereich von 20-25% korreliert mit einer Risikoreduktion für das KRK und fungiert somit als indirektes Maß für die Genauigkeit der Untersuchung [31]. Diese Risikoreduktion kann auch anhand der Inzidenz von Intervallkarzinomen beurteilt werden [32]. Als Intervallkarzinome bezeichnet man Karzinome, die zwischen zwei Koloskopien entstehen und meistens auf übersehene Adenome oder Karzinome zurückzuführen sind. Um sicherzustellen, dass Adenome und andere Polypen nicht übersehen werden, wird gemäß Leitlinien eine Rückzugzeit des Endoskops von mehr als 6 Minuten empfohlen [33].

Ein anderer Faktor für die Entstehung von Intervallkarzinomen ist die inkomplette Entfernung von Polypen. Somit sollten alle Polypen, die während einer Sitzung gesehen werden, reseziert werden [12]. Ganz wichtig ist die Resektion von proximal gelegenen Polypen, da sich dahinter trotz hyperplastischem Erscheinungsbild SSL verbergen können. Nur auf eine Resektion von kleinen Polypen im Rektum, die endoskopisch als hyperplastische Polypen identifiziert werden, kann ausnahmsweise verzichtet werden [14]. Bei einer Abtragung wird immer eine En-bloc-Resektion angestrebt, gerade bei größeren Polypen, damit eine genauere histologische

Befundung ermöglicht wird. Kleine Polypen (< 5 mm) können mit einer Zange oder Kaltschlinge abgetragen werden. Bei größeren sessilen oder gestielten Polypen sollte die Abtragung nur mit einer Kalt- oder Diathermieschlinge erfolgen, da bei einer Zangenpolypektomie eine En-bloc-Resektion möglicherweise nicht erreicht werden kann [31].

Darüber hinaus sind unter anderem eine gute Darmvorbereitung und das Erreichen des Zäkums oder des terminalen Ileums essenziell für eine hochwertige Koloskopie. Diese Faktoren hängen zudem von einer ausreichenden Erfahrung des Untersuchers ab [11, 34].

1.2.3.2 Polypenmanagement nach der Abtragung

Neben oben beschriebenen Qualitätsindikatoren spielt die Annahme der Empfehlungen zur Vorsorgekoloskopie und die Einhaltung der Nachsorge eine entscheidende Rolle.

In der deutschen Leitlinie zum KRK besteht eine Empfehlung zur Vorsorgekoloskopie für asymptomatische Patienten ab dem 50. Lebensalter [12]. Die Kosten hierfür werden von den Krankenkassen nur bei Männern ab dem 50. Lebensalter übernommen, bei Frauen wird die Vorsorgekoloskopie erst ab dem 55. Lebensalter erstattet. Bei einer unauffälligen Darmspiegelung sollte die Nachsorgeuntersuchung alle 10 Jahren wiederholt werden [12]. Die Entdeckung von Polypen während der Untersuchung kann diesen Zeitrahmen abhängig von verschiedenen Kriterien beeinflussen.

Wie bereits erläutert, hängt das Risiko der Entwicklung von Polypen zu KRK von Histologie und anderen Charakteristiken ab. So wird der genauere Zeitpunkt der Kontrollkoloskopie von der Histologie, Größe und Anzahl der Polypen beeinflusst. Je "bösartiger" die Histologie oder die Konstellation verschiedener Kriterien ist, desto kürzer wird das Intervall bis zur Nachsorge. Dies wird durch evidenzbasierte Leitlinien geregelt. Die Abtragung von kleinen hyperplastischen Polypen erfordert keine endoskopische Kontrolluntersuchung [12]. Die *Tabelle 1* zeigt einen Überblick über Nachsorgeintervalle nach Polypenabtragung gemäß deutschen Leitlinien [12]. Zu bemerken ist, dass der Nachsorgeintervall von SSL gleich dem von Adenomen ist.

Zu bemerken ist, dass für Patienten mit erhöhtem Karzinomrisiko, wie zum Beispiel bei positiver Familienanamnese oder hereditären Karzinomsyndromen, andere Richtlinien für die Vorsorgeuntersuchung gelten [12].

Ausgangssituation	Intervall Kontrollkoloskopie
--------------------------	-------------------------------------

Bis 3 tubuläre Adenome (< 1 cm) ohne villöse Komponente oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie	5-10 Jahre
> 3 Adenome oder mind. 1 Adenom > 1 cm oder villöse Komponente oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie	3 Jahre
> 5 Adenome	< 3 Jahre
Serratierte Läsionen	wie bei klassischen Adenomen
Abtragung in Piecemeal-Technik	2-6 Monate

Tabelle 1: Nachsorgeintervalle nach Abtragung der Polypen [11]

1.3 Risikofaktoren der Entstehung von kolorektalen Polypen und kolorektalem Karzinom

Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung des KRK in der allgemeinen Bevölkerung beträgt ca. 5% und kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden [1]. Die exakte Ätiologie der Entstehung von KRK bleibt unklar, jedoch wird angenommen, dass neben genetischen Faktoren oder familiären Syndromen, denen meist eine monogenetische Mutation zu Grunde liegt, auch Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle spielen, wie es bereits in Zwillingsstudien belegt wurde [3, 35].

In den letzten Jahren hat die Inzidenz von einem early-onset KRK (= KRK, das vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wird) zugenommen [1]. Da die Transformationsdauer der Vorläuferläsionen zu KRK mehrere Jahre in Anspruch nimmt, wird vermutet, dass eine Exposition zu bestimmten Umweltfaktoren im jungen Alter erfolgen sollte.

1.3.1 Genetische Faktoren

Obwohl das sporadische KRK am häufigsten auftritt, sind familiär gehäufte Kolonkarzinome mit etwa 30% der Fälle keine Seltenheit. Beim „Familiären Kolorektalen Karzinom“ treten innerhalb einer Familie KRK gehäuft auf ohne spezifische zu Grunde liegende genetische Mutation. So haben Personen mit mindestens einem betroffenen Verwandten ersten Grades ein 2-fach erhöhtes Risiko an einem KRK zu erkranken. Dieses Risiko steigt weiter an, wenn der betroffene Verwandte bei Diagnose des KRK unter 50 Jahre alt war oder mehrere Verwandte ersten Grades betroffen sind [4, 35].

Darüber hinaus existieren hereditäre Darmkrebssyndrome. Die zwei häufigsten sind HNPCC und FAP. Bei Patienten mit HNPCC beträgt das Lebensrisiko eines KRK 50-80%, während bei Patienten mit FAP das Risiko bei Erreichen des 40. Lebensjahres nahezu 100% beträgt [4, 36].

1.3.2 Diätetische Faktoren

Auf der Suche nach modifizierbaren Risikofaktoren für das KRK wurde eine große Relevanz der Ernährung vermutet, sodass bereits viele Ernährungsfaktoren identifiziert wurden, die mit erhöhtem Risiko von KRK assoziiert sind [6, 37, 38]. In den letzten Jahren hat insbesondere die Erforschung spezifischer Ernährungsmuster zugenommen. Viele Studien unterscheiden generell zwischen einem "gesunden" Ernährungsstil, der reich an Ballaststoffen, Vollkorngetreide, Gemüse, Fisch und Nüssen ist und einem "ungesunden" Ernährungsstil, der sich durch vermehrten Konsum von rotem Fleisch, Wurstwaren und zuckerhaltigen Produkten kennzeichnet [39, 40]. Der "ungesunde" Ernährungsstil wird auch als westlicher Ernährungsstil bezeichnet und ist mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von KRK assoziiert [39-41].

Im Folgenden wird auf einzelne Ernährungsprodukte eingegangen, die in zahlreichen Studien vermehrt in Bezug auf ein erhöhtes Risiko für das KRK diskutiert wurden.

Rotes und verarbeitetes Fleisch: Der Konsum von rotem Fleisch gilt als einer der bekanntesten Risikofaktoren für die Entstehung von KRK. Zahlreiche Studien deuten auf eine positive Assoziation zwischen dem Verzehr von rotem oder verarbeitetem Fleisch und einem erhöhten Risiko für KRK hin [6, 39, 42, 43]. Zudem wird vermutet, dass der Fleischkonsum direkt zur Karzinogenese beitragen könnte, indem beim Garen von Fleisch durch hohe Temperaturen karzinogene Verbindungen wie Häm-Eisen oder N-Nitroso-Verbindungen entstehen [44].

Die Auswirkungen des Konsums von rotem Fleisch auf die Entstehung von Polypen untersucht. Es wurde festgestellt, dass ein erhöhter Fleischkonsum mit einem gesteigerten Risiko für KP, insbesondere Adenome, assoziiert ist. Dennoch gibt es widersprüchliche Ergebnisse, beispielsweise zeigte eine Studie diese Assoziation nur bei Patienten mit fortgeschrittenen Adenomen im Rektum [37], während eine andere Studie sie nur bei Patienten mit konventionellen Adenomen nachwies [45]. Bei diesen uneinheitlichen Ergebnissen sind weitere Studien von großer Relevanz.

Ballaststoffe und Vollkorngetreide: Ballaststoffe und Vollkorngetreide sind charakteristisch für eine "gesunde" Ernährung und wurden in zahlreichen Studien mit einem reduzierten Risiko für KRK in Verbindung gebracht [39, 41, 42, 46]. Dies könnte auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein: Erstens reduzieren Ballaststoffe die Transitzeit im Darm, wodurch die

Exposition gegenüber kanzerogenen Stoffen verringert wird [47]. Zweitens trägt das Mikrobiom möglicherweise zur potenziellen Risikominderung bei, indem es durch die Verstoffwechslung von Getreide kurzkettige Fettsäuren produziert, insbesondere Butyrat [47, 48]. Butyrat haben antiinflammatorische und antiproliferative Effekte auf Krebszellen, indem sie Inflammationsfaktoren inhibieren und durch eine Regulation von verschiedenen Genen den Zellzyklus regulieren und die Apoptose von Tumorzellen induzieren können [47-50]. Ähnliche Ergebnisse konnten auch für Patienten mit kolorektalen Polypen gezeigt werden [41, 51].

Gemüse und Obst: Obst und Gemüse zeichnen sich durch einen hohen Gehalt an antioxidativen Komponenten aus, die dazu beitragen können, Entzündungsfaktoren wie Interleukin-6 im Darm zu reduzieren [52]. Zudem sind Obst und Gemüse reich an Ballaststoffen wodurch ähnlich wie bei Getreide eine förderliche Wirkung auf die Transitzeit im Darm erzielt wird [47]. Die genannten Eigenschaften werden durch zahlreiche Studien unterstützt, die eine negative Korrelation zwischen der vermehrten Einnahme von Gemüse und Obst mit KRK oder KP aufzeigen [6, 39, 53]. Dennoch gibt es in der Forschung uneinheitliche Ergebnisse, bei denen der protektive Effekt auf bestimmte Arten von Adenomen oder spezifische Sorten von Obst und Gemüse beschränkt zu sein scheint [54].

Weitere Produkte: Auch andere Ernährungsprodukte wurden von zahlreichen Studien hinsichtlich ihrer Korrelation mit dem Auftreten von KRK untersucht. Dabei wurde eine positive Assoziation zwischen KRK und dem Konsum von zuckergesüßten Getränken beobachtet. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei Patienten mit Polypen [6, 39, 41, 51, 55]. Im Gegensatz dazu wies der Konsum von Milchprodukten eine negative Korrelation zu KRK und KP auf [46, 51, 56]. Dies könnte auf den hohen Kalziumgehalt in Milchprodukten zurückzuführen sein, der die Zellproliferation inhibiert und Apoptose von Tumorzellen induziert wodurch die Entwicklung von KRK gehemmt wird [57, 58].

1.3.3 Lifestyle

Nicht allein die Ernährung, sondern auch der Lebensstil im Allgemeinen hat Auswirkungen auf verschiedene Erkrankungen, darunter auch Tumorerkrankungen. Das kann durch die Ergebnisse einer Migrationsstudie unterstützt werden, die zeigte, dass Menschen, die aus Ländern mit niedrigen Raten von KRK stammen, nach ihrer Migration das Risiko des Aufnahmelandes übernehmen [59].

Folgend werden wichtige Lebensstilfaktoren betrachtet, bei denen eine Assoziation mit KRK oder KP bekannt ist.

Körperliche Aktivität: Viele Studien konnten zeigen, dass ein Mangel an körperlicher Aktivität das Risiko für die Entstehung von KRK erhöht. Dieser Zusammenhang gilt ebenfalls für Patienten mit KP [6, 51, 60]. Das genaue Ausmaß der körperlichen Betätigung wurde in den Studien nicht präzise festgelegt, es wird jedoch eine regelmäßige und moderate körperliche Aktivität empfohlen [6]. Der Mechanismus hinter dieser Assoziation könnte in einer durch sportliche Aktivität erzielten Gewichtsreduktion liegen, die ihrerseits mit einer Risikoreduktion für KRK einhergeht [46, 51, 61]. Des Weiteren wird auch über mögliche Auswirkungen auf die Darmmotilität und das Mikrobiom diskutiert [62].

Adipositas: Wie bereits erwähnt, könnte eine durch Sport erreichte Gewichtsreduktion als protektiver Faktor gegen KRK gelten, weil Adipositas als Risikofaktor für KRK angesehen wird. Ein höherer Body-Mass-Index (BMI) wurde bei Patienten mit KRK und kolorektalen Polypen beobachtet [51, 60, 61, 63]. Insbesondere abdominales Fett produziert bekannte inflammatorische Adipokine und kann somit eine chronische systemische Entzündung verursachen. Darüber hinaus kann abdominales Fett zu einer Insulinresistenz führen, was zur Entstehung von Neoplasien beitragen kann [64].

Rauchen: Einen weiteren bekannten Risikofaktor für KRK und andere Tumorerkrankungen stellt Rauchen dar [6]. Interessanterweise haben molekulare epidemiologische Studien gezeigt, dass Rauchen stark mit BRAF-Mutationen, Mikrosatelliteninstabilität und der Methylierung von CpG-Islands korreliert [65, 66]. Diese genetischen Veränderungen treten vor allem im Rahmen des serratierten Karzinogeneseweges auf. Daher wird Rauchen als Risikofaktor für ein KRK betrachtet, welches auf diesem Weg entsteht und einen spezifischen Mutationsstatus aufweist [67, 68]. Diese Erkenntnisse werden auch durch Studienergebnisse von Patienten mit kolorektalen Polypen unterstützt. Rauchen wurde insgesamt mit einem erhöhten Risiko für das Vorhandensein sowohl adenomatöser Polypen als auch serratierter Läsionen assoziiert, wobei das Risiko für serratierte Läsionen insgesamt deutlich höher war [60, 61, 69, 70]. Falls das Rauchen einen Einfluss auf die oben beschriebenen Mutationen hat, könnte es den Weg zur serratierten Karzinogenese induzieren und somit über die Bildung von serratierten Läsionen zur Entstehung von KRK führen.

Alkohol: Der Konsum von Alkohol gilt als ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung von KRK, wobei die Assoziation zwischen Alkoholkonsum und KRK-Risiko bei Männern stärker ausgeprägt ist [43, 71]. Durch die Metabolisierung von Alkohol entsteht Acetaldehyd, welches eine karzinogene Wirkung aufweist und potenziell mukosale Schädigungen sowie Zellproliferationen durch DNA-Mutationen im Kontext des KRK verursachen kann [72]. Zu

bemerken ist, dass ein leichter Konsum von Alkohol (bis 20g/Tag) keine signifikante Risikoerhöhung der KRK-Entstehung gezeigt hat [6]. Die positive Assoziation wurde auch zwischen Alkoholkonsum und dem Vorhandensein von KP beobachtet und durch die synergistische Wirkung von Alkohol und Rauchen verstärkt [61, 73].

1.3.4 Sekundäre Erkrankungen und Medikamente

In der Suche nach Risikofaktoren für die Entstehung von KRK haben sekundäre Erkrankungen und die Einnahme von Medikamenten vermehrt Aufmerksamkeit erhalten. Es ist allgemein bekannt, dass verschiedene Komorbiditäten die Prognose von Tumorerkrankungen erheblich beeinträchtigen können [74, 75]. In diesem Zusammenhang wurde in den letzten Jahren erforscht, ob bestimmte systemische Erkrankungen und ihre therapeutischen Ansätze einen Einfluss auf die Entwicklung von KRK haben.

Diabetes mellitus: Eine positive Korrelation zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und 2 und dem Risiko für die Entstehung von KRK sowie eine Beeinflussung der Mortalität durch Diabetes mellitus wurde in zahlreichen Studien gezeigt [76]. Die gleiche Tendenz konnte auch bei Patienten mit KP beobachtet werden [63, 77, 78]. Die Insulinwirkung im Körper ist sehr komplex und unterliegt vielen regulatorischen Prozessen. Wie bereits in Bezug auf Adipositas erwähnt, könnten Störungen des Insulinmetabolismus auch eine Auswirkung auf die Karzinogenese haben. Durch die bei Diabetes mellitus Typ 2 bestehende Insulinresistenz könnte die Proliferation von neoplastischen Zellen induziert werden, indem Insulin den insulin-like growth factor (IGF) aktiviert, der wiederum Apoptose und Zellzyklus beeinflusst [79].

Arterielle Hypertonie: Der Einfluss der arteriellen Hypertonie auf das Risiko für KRK bleibt in der Literatur umstritten. Positive Assoziationen zwischen arterieller Hypertonie und KRK oder kolorektalen Polypen wurden in einigen Studien beobachtet [80, 81], jedoch gibt es auch widersprüchliche Ergebnisse [82, 83]. Häufig wurde eine arterielle Hypertonie nur in Verbindung mit anderen Faktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas oder im Rahmen des metabolischen Syndroms als Risikofaktor für KRK betrachtet [82, 84]. In Bezug auf die antihypertensive Medikation wurde die Einnahme dieser als Risikofaktor für kolorektale Polypen beschrieben [83].

Dyslipidämie: Aufgrund des metabolischen Syndroms und seiner möglichen Auswirkungen auf das KRK hat der Lipidstoffwechsel besondere Aufmerksamkeit erhalten. Die Erkenntnisse zur Dyslipidämie bei Patienten mit KRK sind jedoch uneinheitlich. In vielen Fällen wurden erhöhte Triglyceridwerte bei Patienten mit KRK oder kolorektalen Adenomen festgestellt [81, 85, 86], wobei die Korrelation mit kolorektalen Adenomen anscheinend stärker ausgeprägt ist [87].

Während einige Studien eine Assoziation zwischen erhöhten high-density-Lipoprotein (HDL)-Werten und dem Risiko für KRK zeigten [81, 88], ergaben andere Studien entgegengesetzte Ergebnisse [82, 84, 86]. Somit deutet vieles darauf hin, dass die Dyslipidämie eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von KRK spielen könnte, doch das genaue Zusammenspiel bleibt weiterhin unklar.

Schilddrüsendysfunktion: Die regulatorischen Prozesse der Schilddrüsenhormone sind äußerst vielfältig und beeinflussen die Zelldifferenzierung sowie das Zellwachstum [89]. Dysfunktionen in diesen Hormonen wurden bereits in verschiedenen Tumorerkrankungen beobachtet [90-92]. Bei Patienten mit KRK oder kolorektalen Adenomen wurde ebenfalls eine thyroideale Hormondysbalance beschrieben, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Neoplasien in Verbindung gebracht wurde [93-95]. Es wurden verschiedene Pathomechanismen untersucht, die diese Assoziation erklären könnten. Zum einen wurde eine Interaktion zwischen Plasmamembranprotein Integrin $\alpha\beta3$ und Thyroidhormonen beschrieben, zum anderen könnten die Thyroidhormone laut Untersuchungen eine Änderung des β -Catenin-Pathway bewirken [96, 97]. Beides könnte zu verstärkter Zellproliferation und potenziell zur Entstehung von Neoplasien führen, wobei der genaue Mechanismus weiterhin unklar bleibt. Auch die Auswirkung der medikamentösen Substitution von Schilddrüsenhormonen auf KRK wurde untersucht, hier wurden widersprüchliche Ergebnisse beobachtet, sodass weitere Untersuchungen notwendig sind [98-100].

1.4 Das menschliche Darmmikrobiom

1.4.1 Zusammensetzung und Funktion des Darmmikrobioms

Das menschliche Darmmikrobiom enthält mit ca. 10^{12} Bakterien/ml die größte Bakteriengemeinschaft in unserem Organismus, mit dem Dickdarm als dem am dichtesten besiedelten Teil des Darmes [101]. Die Besiedelung mit Bakterien beginnt bereits bei der Geburt [102] und kann im Laufe des Lebens sehr variieren, abhängig von verschiedenen Faktoren [103].

Auf der Ebene der Phyla (= Stamm; Teil der systematischen Einteilung der Bakterien) zeigt die Zusammensetzung des Darmmikrobioms nur begrenzte Vielfalt, wobei *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* sowie *Proteobacteria* nahezu das gesamte Darmmikrobiom ausmachen. Die eigentliche Diversität des Mikrobioms gestaltet sich erst auf der Speziesebene, die häufigsten Gattungen dabei sind *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Prevotella*, *Alistipes*, *Faecalibacterium*, *Streptococcus* und *Bifidobacterium* [101]. Trotz

starker Diversität auf Spezialebene wurde die Bildung von drei Enterotypen vorgeschlagen, die als dominierende Gattung jeweils *Bacteroides*, *Prevotella* oder *Ruminococcus* aufweisen [104].

Die Zusammensetzung der Bakterien spielt aufgrund der zahlreichen Funktionen des Mikrobioms im Darm eine große Rolle. Besonders entscheidend ist die Funktion des Mikrobioms in der Entwicklung des Immunsystems und der Darmbarriere. Durch zahlreiche Eigenschaften wie Interaktion mit Toll-like Rezeptoren oder Aktivierung von T-Zellen und Produktion von Zytokinen kann eine gute epitheliale Homöostase erreicht und die Ausbildung des Immunsystems unterstützt werden [105, 106]. Darüber hinaus kann die Produktion von antibakteriellen Substanzen und die Unterstützung der mukosalen Barriere dazu beitragen, die Anheftung potenziell pathogener Keime zu verhindern [107, 108]. Besonders wichtig scheint hier die Wirtsspezifität des Mikrobioms zu sein. Eine experimentelle Studie, die keimfreie Mäuse mit menschlichem sowie Mausmikrobiom besiedelte, konnte zeigen, dass nur durch ein wirtsspezifisches Mikrobiom eine adäquate Funktion des Immunsystems gewährleistet werden kann [109].

Eine weitere wichtige Funktion des Mikrobioms besteht in seiner Auswirkung auf den Metabolismus im Darm. Die Herstellung kurzkettiger Fettsäuren führt zur Entstehung von Produkten, die eine entscheidende Rolle bei der Energieversorgung und Proliferation der Enterozyten spielen. Zudem besitzen sie antiinflammatorische Eigenschaften [48, 110]. Es wird vermutet, dass dieser Mechanismus eine wesentliche Rolle bei der Prävention der Entstehung von Neoplasien spielt [49].

1.4.2 Alpha- und Beta-Diversität

Das menschliche Mikrobiom zeigt selbst bei gesunden Individuen erhebliche interindividuelle Unterschiede [111]. Um eine präzisere Beschreibung und Vergleichbarkeit bei der Analyse des Mikrobioms zu gewährleisten, existieren zwei wichtige Definitionen. Als alpha-Diversität wird eine Artenvielfalt innerhalb eines gegebenen Mikrobioms beschrieben. Dabei werden die Anzahl der verschiedenen Spezies und ihr prozentualer Anteil am Mikrobiom berücksichtigt [101]. Eine niedrige Alpha-Diversität wurde in verschiedenen Erkrankungen festgestellt, weshalb eine hohe Diversität häufig als Indikator für einen gesunden Zustand betrachtet wird [112, 113]. Die zweite wichtige Definition ist die beta-Diversität, welche Unterschiede und Ähnlichkeiten zwischen Mikrobiomen unterschiedlicher Proben beschreibt [101].

1.4.3 Veränderungen des Mikrobioms in der Karzinogenese

Aufgrund der umfangreichen Rolle des Mikrobioms im Darm können Veränderungen seiner Zusammensetzung essenzielle Funktionen beeinträchtigen und zu Erkrankungen beitragen. So

wurde bei Patienten mit KRK eine Veränderung der Zusammensetzung des fäkalen Mikrobioms beobachtet. Einige Studien beschreiben eine erhöhte Gesamtvielfalt an Bakterien [114, 115], aber auch die Zusammensetzung des Mikrobioms und die Häufigkeit bestimmter Bakterienarten unterscheidet sich von der bei gesunden Patienten. Insbesondere wurden erhöhte Raten an *Bacteroidaceae*, *Streptococcaceae*, *Fusobacteriaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Alistipes*, *Akkermansia* im Mikrobiom von Patienten mit KRK festgestellt [114-117]. Die Spezies *Fusobacterium nucleatum* und *Bacteroides fragilis* scheinen eine besondere Rolle in Bezug auf mögliche kanzerogene Funktionen zu spielen. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass *F. nucleatum* eine onkogene Eigenschaft aufweist, indem es den Wnt/ β -Catenin-Signalweg aktiviert und dadurch das Zellwachstum stimuliert [118]. Darüber hinaus kann *F. nucleatum* die T-Zell-Antwort regulieren, was zu einer immunsuppressiven Wirkung führen kann [119]. Gleichzeitig wird die potenziell karzinogene Wirkung des enterotoxinbildenden *B. fragilis* durch eine direkte Beeinflussung bestimmter Signalwege verursacht, was zu verstärkter Zellproliferation und Freisetzung proinflammatorischer Faktoren führt [120].

Die Veränderungen im Mikrobiom treten nicht nur bei bereits bestehendem KRK auf, sondern wurden auch bei Vorhandensein der Vorläuferläsionen beobachtet. Die Studien konnten zeigen, dass bei Patienten mit kolorektalen Polypen manche Bakterienarten wie multiple *Bacteroides species*, *Campylobacter genus*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Fusicatenibacter* und *Anaerostipes* vermehrt vorgekommen sind [114, 121, 122]. Des Weiteren wurden diese Veränderungen mit unterschiedlichen Stadien der Karzinogenese assoziiert [122].

Nicht nur die Anreicherung von Bakterienarten, sondern auch eine Depletion wurde sowohl bei Patienten mit KRK als auch mit kolorektalen Polypen beobachtet, insbesondere von potenziell protektiven Bakterien wie *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus thermophilus*, *Veillonella*, *Firmicutes* [114, 121]. Diese umfangreichen Veränderungen deuten darauf hin, dass weniger einzelne Spezies, sondern die allgemeine Zusammensetzung und das Verhältnis zwischen potenziell schädlichen und protektiven Bakterien die Funktion des Darmmikrobioms bestimmen. Eine Störung dieser symbiotischen Homöostase kann zu Veränderungen in der metabolischen Funktion und möglicherweise zu prokarzinogenen Wirkungen führen.

1.4.4 Beeinflussung des Mikrobioms und Metabolismus durch diätetische und Lifestyle Faktoren

Die Veränderungen im Mikrobiom, die mit KRK assoziiert sind, scheinen durch Ernährung und Lebensstil beeinflusst zu werden [38].

Wie bereits erwähnt, haben kurzkettige Fettsäuren durch ihre antiinflammatorischen und antiproliferativen Effekte einen wichtigen Einfluss auf enterale metabolische Prozesse sowie die Enterozytendifferenzierung [48]. Die Produktion dieser Fettsäuren erfolgt durch Darmbakterien und scheint von der Ernährung abhängig zu sein [47]. In einer Studie wurde festgestellt, dass Afrikaner aus ländlicher Gegend der Südafrika, die einer ballaststoffreichen Diät folgten, im Vergleich zu Afro-Amerikanern mit fettreicher und ballaststoffarmer Diät höhere Konzentrationen kurzkettiger Fettsäuren wie Butyraten, Propionaten und Acetaten in ihren Stuhlproben aufwiesen. Zusätzlich wurden mikrobielle Unterschiede identifiziert, wobei bei Afrikanern die *Prevotella*-Spezies dominierend waren, während bei Amerikanern die *Bacteroides*-Spezies vorherrschten. Dies verdeutlicht, dass eine spezifische Ernährung zu einer Veränderung der Enterotypen führen kann [123]. Interessanterweise konnte bereits eine 2-wöchige Diät relevante Veränderungen sowohl im Mikrobiom als auch in metabolischen Prozessen bewirken [124].

Auch der Konsum bestimmter Lebensmittel kann zur Produktion potenziell kanzerogener Stoffwechselprodukte durch Bakterien führen. Tierische Produkte, wie beispielsweise rotes Fleisch, sind reich an organischen Schwefelverbindungen, die von Darmbakterien zu bestimmten Metaboliten verstoffwechselt werden [125]. Ein wichtiger Metabolit ist Hydrogensulfid (H₂S), der durch sogenannte sulfidproduzierende Bakterien gebildet wird, und proliferative [126] sowie genotoxische [127] Effekte im Darm aufweisen kann. Die Anreicherung dieser Bakterien wurde bereits bei Patienten mit KRK beschrieben [128], was einen potenziellen Beitrag von Bakterien des Mikrobioms zur Entstehung von KRK vermuten lässt.

Nicht nur diätetische Faktoren können die Zusammensetzung des Mikrobioms beeinflussen. Adipositas, ein wichtiger Risikofaktor für KRK, wurde mit einer Abnahme der Diversität im Mikrobiom assoziiert [129]. Zudem wurde ein Unterschied auf Speziesebene zwischen adipösen und schlanken Personen beobachtet. Bei adipösen Personen wurde eine erhöhte Rate an *Firmicutes* und eine wiederum erniedrigte Aktivität von *Bacterioides* festgestellt [130]. Allerdings änderte sich dieses Verhältnis, wenn adipöse Personen an Gewicht verloren haben [130].

Die Beeinflussung des Mikrobioms wurde auch im Zusammenhang mit physischer Aktivität beobachtet. Sportliche Aktivität korrelierte mit einer höheren Diversität im Mikrobiom und einer gesteigerten Rate an Butyrat-produzierenden Bakterien [131]. Des Weiteren führte

körperliche Aktivität zu einer erhöhten Konzentration kurzkettiger Fettsäuren. Jedoch wurde dieses Ergebnis ausschließlich bei schlanken Personen festgestellt [132].

2 Ziele der Studie

Das KRK stellt aufgrund seiner hohen Inzidenz ein globales gesundheitliches Problem dar. Obwohl in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme an Präventionsstrategien beobachtet wurde, bleibt die Rate von KRK besonders in weniger wohlhabenden Ländern hoch [1]. Üblicherweise handelt es sich um sporadische Karzinome, die KP als Vorläuferläsionen aufweisen. Die Entfernung dieser Polypen im Rahmen einer Koloskopie gilt als die wesentlichste präventive Maßnahme [2].

In den vergangenen Jahren wurde intensiv an der Erforschung von Umweltrisikofaktoren gearbeitet, darunter spezifische Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil, um ihre Rolle bei der Entstehung von KRK und KP zu verstehen. Gleichzeitig hat die Untersuchung des intestinalen Mikrobioms als potenzieller Faktor in der Karzinogenese an Bedeutung gewonnen.

In dieser Studie wurden zahlreiche klinische Faktoren, wie Ernährung, Lifestyle und sekundäre Erkrankungen untersucht, um ihren Zusammenhang mit verschiedenen biologischen und histologischen Eigenschaften der KP zu erforschen. Gleichzeitig wurde die Zusammensetzung des Mikrobioms und deren Veränderungen in Abhängigkeit von Vorhandensein von KRK oder KP sowie verschiedenen klinischen Parametern analysiert.

Das Ziel dieser Studie ist mögliche risikobehaftete oder protektive Faktoren zu identifizieren, die eine Auswirkung auf die maligne Progression kolorektaler Polypen haben könnten. Die Ergebnisse könnten dazu beitragen, neue und weniger invasive präventive Maßnahmen zu entwickeln, um das frühzeitige Erkennen und Verhindern von KRK oder malignen Polypen zu unterstützen.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign und Rekrutierungsstrategie

Das vorliegende Projekt erfolgte im Rahmen einer Register-Studie, die Rekrutierung fand im Zeitraum vom Juli 2019 bis Januar 2023 statt. Die Register-Studie ist Teil des Sonderforschungsbereiches 1371. Für die Studie wurden Patienten rekrutiert, die sich für eine endoskopische Untersuchung des Gastrointestinaltrakts (Koloskopie) in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II oder in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie im Klinikum rechts der Isar, Klinikum der Technischen Universität München, vorstellten. Vor Beginn der Studie wurden zunächst ein Diagnosescreening sowie eine Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten ein Aufklärungs- und Einwilligungsgespräch von einem Arzt entweder in der gastroenterologischen Ambulanz oder am Tag der Untersuchung in der endoskopischen Abteilung. Zusätzlich wurden auch die für die Koloskopie angemeldeten Patienten, die sich in stationärer Behandlung befanden, in die Studie eingeschlossen. Die Aufklärung erfolgte in mündlicher und schriftlicher Form. Jeder einwilligende Patient erhielt eine Kopie der Einwilligungserklärung. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte jederzeit widerrufen werden. *Abbildung 1* zeigt eine schematische Darstellung des Studienaufbaus. Die primären Vergleichskollektive rekrutierter Patienten für die vorliegende Arbeit umfassten Patienten mit kolorektalen Polypen sowie Patienten mit regulärer Kolonmukosa (Kontrollen).

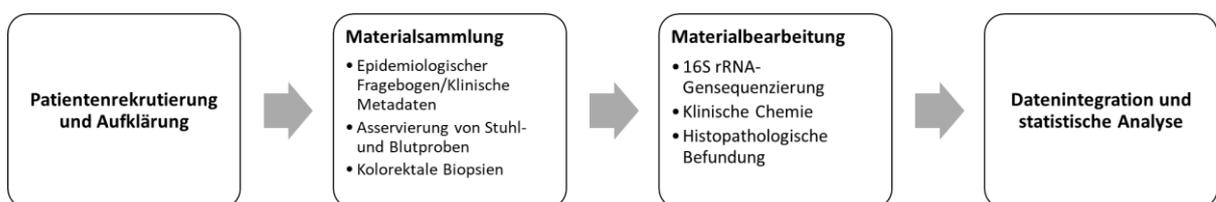


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienaufbaus

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden weibliche und männliche Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren eingeschlossen, die an einer Erkrankung des gastrointestinalen Systems erkrankt waren, bei denen ein Verdacht auf eine Erkrankung des gastrointestinalen Systems bestand und/oder zur weiteren Abklärung die Indikation zur endoskopischen Untersuchung (Koloskopie und/oder

Ösophagogastroskopie) vorlag oder die sich zu einer endoskopischen Kontroll- oder Vorsorgeuntersuchung vorstellten.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Kontraindikation zur Biopsie-Entnahme (Thrombozytopenie $< 50.000 /\mu\text{l}$, Quick (Thromboplastinzeit) $< 60\%$, pTT (partielle Thromboplastinzeit) $> 50 \text{ sec}$) bestand, Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG > 2 bzw. Karnofsky $< 30\%$) und Patienten mit fehlender Zustimmungsfähigkeit zur Studie.

3.3 Materialsammlung

3.3.1 Datenmanagement und Datenschutz

Für das Datenmanagement wurde die Software „Data Integration System“ (DIS) verwendet. Die Daten wurden in einer zweistufig pseudonymisierten Form gespeichert (DIS-Datenbank, nach m4-Ethik- und Datenschutzkonzept; Ethikvoten BLÄK Nr. 12056, LMU 240-12, TUM 5428/12) und ohne Verwendung von personenbezogenen Informationen analysiert. Statistische Analysen erfolgten innerhalb der Klinik. Die Datenspeicherung ist für 20 Jahren vorgesehen.

3.3.2 Stuhl- und Speichelproben

Für die Sammlung der Stuhlproben erhielt jeder Patient ein zusammengestelltes Set, welches von Doktoranden oder wissenschaftlichen Hilfskräften der Studie vorbereitet wurde. Die Zusammensetzung des Sets war für ambulante („*Outpatients*“) und stationäre Patienten („*Inpatients*“) verschieden.

Das Set für *Outpatients* beinhaltete:

- Stuhlröhrchen mit Stabilisator MaGix PBI medium (Microbiomix GmbH, Regensburg, Deutschland)
- eine Handschuhpaar
- einen Stuhlfänger
- Anleitung zur Sammlung der Proben mit einem kurzen Fragebogen zum Vermerk der Stuhlkonsistenz, Datum und Uhrzeit der Stuhlprobe
- 2 Schutzhöhrchen für den Probenversand
- eine Versandbox

Das Set für *Inpatients* beinhaltete:

- zusätzliche Sammelröhrchen für eine native Stuhlprobe

Outpatients: Die Proben wurden durch die Patienten selbst in einer häuslichen Situation entweder einige Tage vor der endoskopischen Untersuchung oder 4-6 Wochen nach der Untersuchung asserviert. Für diesen Zweck wurde ein Stabilisator (MaGix PBI Medium, Microbiomix GmbH, Regensburg, Deutschland) verwendet, der eine sofortige Bakterien-DNA Stabilisierung (s. Kapitel 3.4) ermöglicht. Durch die Lyse der Bakterienzellwand wird damit ein gegenwärtiger Zustand des Mikrobioms zum Zeitpunkt der Probensammlung ohne weitere Veränderung erfasst. Dadurch lässt sich zudem ein Qualitätsverlust durch Lagerung der Probe bei Raumtemperatur oder durch Transport bzw. Versand verhindern. Die Proben wurden von Patienten an das „ZIEL-Institute for Food & Health“ (Freising) der Technischen Universität München für die weitere Verarbeitung und Analyse des Mikrobioms verschickt.

Inpatients: Die Probensammlung erfolgte am Vortag der Untersuchung im Krankenhaus und vor der Einleitung der für die Untersuchung notwendigen abführenden Maßnahmen. Nach der Asservierung wurden die nativen Stuhlproben schnellstmöglich in das Forschungslabor der Arbeitsgruppe (AG) Janssen (Klinik und Poliklinik für Chirurgie) gebracht und dort bei -80°C eingefroren und aufbewahrt. Die restlichen Stuhlproben mit stabilisierendem Medium wurden für die weitere Analyse an das „ZIEL-Institute for Food & Health“ der Technischen Universität München verschickt.

Im Rahmen der Studie erfolgte ebenfalls eine Asservierung von Speichelproben, jedoch waren diese für das gegenwertige Projekt nicht von weiterer Relevanz.

3.3.3 Blutproben

Im Rahmen der Studie wurde bei den Patienten eine Blutabnahme (1xEDTA (9 ml), 1xSerum (4,7 ml), 1xPAXgene blood tube (2,5 ml)) durchgeführt. Diese erfolgte entweder am Untersuchungstag vor der Intervention oder auf der Station im Rahmen einer routinemäßigen Laboruntersuchung. Alle Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt in einem nüchternen Zustand, um mögliche Verfälschungen relevanter Laborparameter zu verhindern. Nach der Blutentnahme wurden die Proben von dem Forschungslabor AG Janssen (Klinik und Poliklinik für Chirurgie) zwecks Datenbankerstellung aufbewahrt und verarbeitet. Retrospektiv konnten für das Patientenkollektiv im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie die folgenden Parameter der Serumchemie nachbestimmt werden: Albumin, Alkalische Phosphatase (AP), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Bilirubin gesamt, γ -Glutamyl-Transferase (gGT), Eiweiß gesamt, Triglyzeride, Cholesterin, low-density-Lipoprotein (LDL), HDL, Laktatdehydrogenase (LDH), Kalzium, Kalium, Natrium,

Magnesium, Phosphat, C-Reaktives-Protein (CRP), Harnstoff-N , glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Kreatinin, Glucose.

Im Verlauf der Studie wurde die Blutabnahme um zusätzliche Proben erweitert: 2x EDTA (2,7 ml), Citrat (2,9 ml), Serum (4,7 ml), Glucose (2,6 ml). Diese Proben wurden unmittelbar nach der Entnahme an das Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie zur sofortigen Analyse übermittelt. Dies ermöglichte die Erstellung eines umfassenden Profils, das folgende Parameter umfasste:

- Hämatologie: Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCV, MCHC, Thrombozyten, Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Basophile
- Gerinnung: QUICK-Wert, INR, aPTT
- Endokrinologie: HbA1c (DCCT), HbA1c (IFCC), Interleukin 6
- Serumchemie: Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff-N, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt, gGT, GPT, GOT, LDH, Eiweiß gesamt, Kalium, GFR, Phosphat anorg., Albumin, Magnesium, CRP, Cholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Glucose (venös), Procalcitonin

3.3.4 Koloskopie und Gewebeproben

Alle Patienten bekamen eine Untersuchung des Gastrointestinaltraktes mittels Koloskopie. Die Vorstellung zur Koloskopie und Durchführung erfolgten in der endoskopischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar. Um eine optimale Beurteilung der Darmschleimhaut zu gewährleisten, führten alle Patienten einen Tag vor der Untersuchung eine Darmreinigung mit der Trinklösung "Moviprep" durch.

Für die Untersuchung wurde der Patient auf die linke Körperseite gelagert. Vor dem Einführen des Endoskopes erfolgte eine digital-rektale Untersuchung. Um eine vollständige Beurteilung des Darmes zu gewährleisten, wurde das Ileum oder Zäkum in jeder Untersuchung erreicht. Die detaillierte Betrachtung der Schleimhaut erfolgte während des Rückzugs des Endoskops. Bei jedem Patienten wurden Stufenbiopsien in drei Darmabschnitten entnommen: Colon ascendens, Colon transversum und Colon descendens. Nach medizinischer Indikation konnten zusätzliche Biopsien durchgeführt werden. Im Falle der Entdeckung von Polypen während der Untersuchung wurden kleine Polypen (< 5 mm) mit einer Zange entfernt, während große Polypen (> 5 mm) mithilfe einer Kalt- oder Warmschlinge abgetragen wurden.

Alle entnommenen Biopsien wurden auf einem pathologischen Schein dokumentiert und daraufhin in Formalin fixiert, bevor sie zur weiteren Untersuchung an das Institut für Pathologie des Klinikums rechts der Isar gesendet wurden. Die Ergebnisse der Analysen konnten wenige Tage nach der Probenentnahme aus dem Klinikinformationssystem SAP® (SAP® ERP 6.0, IS-H, SAP SE Walldorf, Deutschland) des Klinikums rechts der Isar extrahiert werden.

Zur Speicherung der Befundinformationen im Datenbanksystem (DIS) wurde in Zusammenarbeit mit der AG Steiger (Pathologie) ein Klassifikationssystem, basierend auf histopathologischen Kriterien, erstellt. Die Ergebnisse wurden durch die Studierenden sowie die Mitarbeiter der AG Steiger manuell in das Datenbanksystem übertragen.

3.3.5 Klinische Daten und Fragebogen

Eine umfangreiche Datenquelle zu jedem Patienten stellte ein Fragebogen dar, der speziell für diese Studie entwickelt wurde. Jeder Patient erhielt den Fragebogen auf einem iPad oder in ausgedruckter Form am Tag der Untersuchung oder bei der Aufklärung in der Ambulanz. Das Ausfüllen des Fragebogens auf einem iPad ermöglichte eine direkte Speicherung der Daten im DIS. Daten aus händisch ausgefülltem Fragebogen wurden von Mitarbeitern der Studie in DIS manuell übertragen.

Durch den Fragebogen konnten relevante Daten aus verschiedenen Lebensbereichen der Patienten erhoben werden. Unter anderem wurden epidemiologische Daten (Herkunft, Wohnort, Familienstand, Hauptbeschäftigung, monatliches Einkommen usw.), Fragen zur Gesundheit und Medikation (chronische Beschwerden, relevante Vorerkrankungen, aktuelle Symptomatik, Stuhlfrequenz, Medikamenteneinnahme, Einnahme von Antibiotika und Probiotika usw.), körperlicher Aktivität (sportliche Aktivität im Sommer und Winter, Fahren mit dem Fahrrad, berufliche Aktivität usw.), Rauchen und Alkoholkonsum erfasst. Die Angaben zur körperlichen Aktivität wurden später für die Analyse zusammengefasst, um die Einteilung der Patienten in „körperlich aktive“ und „körperlich inaktive“ Gruppen zu ermöglichen. Alle Patienten, die eines oder mehrere von folgenden Kriterien erfüllten, wurden als „körperlich aktiv“ eingestuft: mindestens 2 Stunden Training pro Woche im Sommer oder Winter oder mindestens 30 Minuten Radfahren pro Tag oder mindestens eine Stunde Gehen pro Tag.

Klinische Daten wie weitere Vorerkrankungen der Patienten und Medikamente wurden mit Informationen der letzten fünf Jahre aus der digitalen Patientenakte des Klinikums rechts der Isar ergänzt.

Ein wichtiger Teil des Fragebogens bestand aus Fragen zur Ernährung. Die Patienten wurden über die Häufigkeit der Einnahme von 32 Lebensmitteln (Fleisch, Wurstwaren, Geflügel, Fisch, Säugetierinnereien, Kartoffeln, Reis, Teigwaren, Gemüse roh/gekocht, Obst, Schokolade, Kuchen, sonstige Süßwaren, salzige Knabbereien, Weißbrot/Toastbrot, Vollkornbrot, Haferflocken, Quark/Joghurt, fettarme Milchprodukte, Käse, Eier, Milch, Margarine, Butter, Diätlimonaden, Obstsaft, sonstige Erfrischungsgetränke, Mineralwasser, Kaugummi, Pfefferminz-Bonbons, Tee, Kaffee) abgefragt. Die Häufigkeit wurde in 6 Antwortmöglichkeiten unterteilt: (1) Fast täglich, (2) Mehrmals in der Woche, (3) Etwa einmal in der Woche, (4) Mehrmals im Monat, (5) Einmal im Monat oder seltener, (6) Nie. Für die erleichterte Analyse wurde diese jedoch zusammengefasst auf: Einmal pro Monat oder weniger ("selten"), mehrmals pro Monat oder einmal pro Woche ("gelegentlich") und mehrmals pro Woche oder täglich ("häufig").

Aufgrund der großen Datenmenge wurden nicht alle im Fragebogen erfassten Daten in die Analyse einbezogen. Es wurden nur diejenigen Parameter ausgewählt, die mit einer bekannten oder einer potenziellen Veränderung des Mikrobioms oder einer Beeinflussung der Karzinogenese assoziiert sind.

Von den anderen Vorerkrankungen wurden lediglich die am häufigsten auftretenden Krankheiten in die Analyse einbezogen. Die Tumorerkrankungen wurden auf „positive Tumoranamnese“ und „aktive Tumorerkrankung“ unterteilt. Als „aktive Tumorerkrankung“ wurden Tumorerkrankungen jeglicher Genese bezeichnet, die bei dem Patienten innerhalb der letzten 6 Monaten diagnostiziert wurden. Einzelne Medikamente, die Patienten einnahmen, wurden nach Medikamentenklasse (z.B Diuretika, Herzmedikamente, Hormonpräparate usw.) sortiert. Auch die Einnahme von antibiotischen und probiotischen Medikamenten wurde erfasst, jedoch ließ sich kein genauer Zeitpunkt der Einnahme festhalten.

Tabelle 2 zeigt alle im Rahmen des Projektes untersuchten Parameter.

Untersuchte Daten	Polypen-Kohorte	Kontrollgruppe	P-value
Anzahl Patienten	162	91	
Alter (Mittelwert)*	60,5	57,4	0,099
Geschlecht (weiblich:männlich)*	70:92	43:48	0,535
BMI (Mittelwert)*	26,6	25,4	0,080
Sekundäre Erkrankungen (n, %)			
Arterielle Hypertonie*	75 (46.3)	32 (35,2)	0,111
Chronische Herzinsuffizienz*	5 (3.1)	1 (1,1)	0,424
Koronare Herzkrankheit	18 (11.1)	8 (8,8)	0,669

Vorhofflimmern*	13 (8)	2 (2,2)	0,093
Diabetes mellitus Typ II*	32 (19,8)	14 (15,4)	0,497
Aktive Tumorerkrankung*	32 (19,8)	3 (3,3)	0,0002
Positive Tumoranamnese*	43 (26,5)	22 (24,2)	0,765
COPD*	8 (4,9)	1 (1,1)	0,163
Divertikelkrankheit*	60 (37)	37 (40,7)	0,592
Gastritis*	32 (19,8)	26 (28,6)	0,121
Refluxerkrankung	21 (13)	11 (12,1)	1
Chronische Niereninsuffizienz*	9 (5,6)	6 (6,6)	0,785
Dyslipidämie*	67 (41,4)	43 (47,3)	0,428
Hepatitis*	8 (4,9)	8 (8,8)	0,283
Leberzirrhose*	7 (4,3)	1 (1,1)	0,265
Hypothyreose*	43 (26,5)	17 (18,7)	0,169
Hyperthyreose*	2 (1,2)	2 (2,2)	0,620
Medikation (n, %)			
Schmerzmedikamente*	32 (19,8)	12 (13,2)	0,227
PPI/Antazida	49 (30,2)	21 (23,1)	0,244
Hormonelle Medikamente	22 (13,6)	9 (9,9)	0,431
Statine	30 (18,5)	15 (16,5)	0,735
Kardiovaskuläre Medikamente*	67 (41,4)	28 (30,8)	0,106
ASS100	28 (17,3)	19 (20,9)	0,503
Immunsuppressive Medikamente*	23 (14,2)	5 (5,5)	0,037
Antibiotika*	40 (24,7)	20 (22)	0,648
Probiotika*	8 (4,9)	8 (8,8)	0,283
Laxativa*	7 (4,3)	2 (2,2)	0,496
Laborparameter (Mittelwert)			
Albumin [3,5-5,0 g/dl]	4,4	4,5	0,473
AP [40-129 U/l]*	84,8	68,8	0,003
Bilirubin [<1,2 mg/dl]	0,79	0,79	0,681
Harnstoff [7-18 mg/dl]	12,9	13,4	0,601
Ca [2,20-2,65 mmol/l]	2,37	2,37	0,620
Cholesterin [<200 mg/dl]	180,4	196,2	0,034
Cl [96-110 mmol/l]	94,1	92,2	0,765
Kreatinin [0,5-1,1 mg/dl]	0,98	1,1	0,388
CRP [<0,5 mg/dl]	1,57	0,43	0,175
gGT [<39 U/l]*	51,6	32,1	0,091
Glucose [70-110 mg/dl]	88,7	85,4	0,382
GOT [10-35 U/l]*	31,9	34,5	0,257
GPT [10-35 U/l]*	24,8	27,5	0,291
HDL [>45 mg/dl]	58,2	62,4	0,147
K [3,5-5,0 mmol/l]	4,3	4,2	0,376
LDH [<244 U/l]*	212,9	215,4	0,771
LDL [<116 mg/dl]	111,1	124,8	0,039
Mg [0,65-1,10 mmol/l]	0,82	0,84	0,226
Na [135-145 mmol/l]	137,8	140,6	0,278

Ph [2.5-4.5 mg/dl]	3.9	3,4	0,480
Eiweiß [6.0-8.0 g/dl]	6.8	7,1	0,030
Triglyceride [<150 mg/dl]	124.1	121,1	0,769
Epidemiologische Daten (n, %)			
Geburtsland			
- West- und Mitteleuropa	130 (80,2)	71 (78)	0,746
- Osteuropa	18 (11,1)	9 (9,9)	0,835
- Andere	8 (4,9)	10 (11)	0,080
- NA	6 (3,7)	1 (1,1)	0,427
Haushalt			
- Allein	50 (30,9)	25 (27,5)	0,667
- >= 2 Personen	107 (66)	65 (71,4)	0,403
- NA	5 (3,1)	1 (1,1)	0,424
Wohnlage			
- Stadt/Stadtrand	106 (65,4)	68 (74,7)	0,157
- Land	44 (27,2)	19 (20,9)	0,292
- NA	12 (7,4)	4 (4,4)	0,426
Familienstand			
- Ledig, geschieden, verwitwet	75 (46,3)	43 (47,3)	0,896
- Verheiratet	82 (50,6)	47 (51,6)	0,896
- NA	5 (3,1)	1 (1,1)	0,424
Monatliches Nettoeinkommen			
- >3500 Euro	56 (34,6)	36 (39,6)	0,496
- <3500 Euro	84 (51,9)	49 (53,8)	0,794
- NA	22 (13,6)	6 (6,6)	0,099
Berufstätigkeit			
- Ja	77 (47,5)	54 (59,3)	0,088
- Nein	80 (49,4)	35 (38,5)	0,114
- NA	5 (3,1)	2 (2,2)	1
Klinische Symptome (n; %)			
Stuhlfrequenz			
- 1-3-mal/Tag	128 (79)	81 (89)	0,056
- >3-mal/Tag	22 (13,6)	7 (7,7)	0,217
- NA	12 (7,4)	3 (3,3)	0,268
Stuhlkonsistenz			
- Normal	116 (71,6)	69 (75,8)	0,555
- Weich	26 (16)	16 (17,6)	0,860
- Wässrig	13 (8)	4 (4,4)	0,309
- NA	7 (4,3)	2 (2,2)	0,496
Bauchschmerzen			
- Ja	58 (35,8)	37 (40,7)	0,499
- Nein	99 (61,1)	52 (57,1)	0,594
- NA	5 (3,1)	2 (2,2)	1
Lifestyle (n, %)			
Rauchen*			
- Ja	94 (58)	50 (54,9)	0,692

- Nein	61 (37,7)	39 (42,9)	0,425
- NA	7 (4,3)	2 (2,2)	0,496
Körperliche Aktivität*			
- Aktiv	105 (64,8)	62 (68,1)	0,679
- Inaktiv	51 (31,5)	27 (29,7)	0,779
- NA	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
Alkoholkonsum*			
- täglich oder mehrmals pro Woche	53 (32,7)	28 (30,8)	0,780
- einmal pro Woche	39 (24,1)	21 (23,1)	0,880
- weniger als einmal pro Woche oder nie	63 (38,9)	39 (42,9)	0,594
- NA	7 (4,3)	3 (3,3)	1
Lebensmittelkonsum (n; %)			
Rotes Fleisch*			
- häufiger Konsum	89 (54,9)	45 (49,5)	0,433
- gelegentlicher Konsum	51 (31,5)	29 (31,9)	1
- seltener Konsum	16 (9,9)	15 (16,5)	0,161
- NA	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
Wurstwaren			
- häufiger Konsum	93 (57,4)	44 (48,4)	0,189
- gelegentlicher Konsum	37 (22,8)	21 (23,1)	1
- seltener Konsum	26 (16)	24 (26,4)	0,069
- NA	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
Geflügel			
- häufiger Konsum	52 (32,1)	20 (22)	0,110
- gelegentlicher Konsum	74 (45,7)	43 (47,3)	0,895
- seltener Konsum	29 (17,9)	26 (28,6)	0,057
- NA	7 (4,3)	2 (2,2)	0,495
Fisch			
- häufiger Konsum	42 (25,9)	18 (19,8)	0,286
- gelegentlicher Konsum	84 (51,9)	49 (53,8)	0,794
- seltener Konsum	30 (18,5)	22 (24,2)	0,331
- NA	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
Kartoffeln			
- häufiger Konsum	77 (47,5)	38 (41,8)	0,430
- gelegentlicher Konsum	62 (38,3)	40 (44)	0,424
- seltener Konsum	17 (10,5)	11 (12,1)	0,682
- NA	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
Nudeln			
- häufiger Konsum	93 (57,4)	45 (49,5)	0,238
- gelegentlicher Konsum	46 (28,4)	38 (41,8)	0,037
- seltener Konsum	17 (10,5)	6 (6,6)	0,367
- NA	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715

Reis			
- häufiger Konsum	46 (28,4)	23 (25,3)	0,660
- gelegentlicher Konsum	76 (46,9)	45 (49,5)	0,793
- seltener Konsum	34 (21)	21 (23,1)	0,751
- NA	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
Gemüse, roh*			
- häufiger Konsum	108 (66,7)	60 (65,9)	1
- gelegentlicher Konsum	40 (24,7)	20 (22)	0,648
- seltener Konsum	8 (4,9)	9 (9,9)	0,189
- NA	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
Gemüse, gekocht*			
- häufiger Konsum	106 (65,4)	61 (67)	0,890
- gelegentlicher Konsum	44 (27,2)	23 (25,3)	0,769
- seltener Konsum	5 (3,1)	5 (5,5)	0,503
- NA	7 (4,3)	2 (2,2)	0,496
Obst*			
- häufiger Konsum	114 (70,4)	67 (73,6)	0,664
- gelegentlicher Konsum	32 (19,8)	16 (17,6)	0,740
- seltener Konsum	10 (6,2)	6 (6,6)	1
- NA	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
Schokolade			
- häufiger Konsum	61 (37,7)	27 (29,7)	0,218
- gelegentlicher Konsum	53 (32,7)	33 (36,3)	0,583
- seltener Konsum	42 (25,9)	29 (31,9)	0,312
- NA	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
Gebäck			
- häufiger Konsum	56 (34,6)	27 (29,7)	0,486
- gelegentlicher Konsum	67 (41,4)	38 (41,8)	1
- seltener Konsum	33 (20,4)	24 (26,4)	0,277
- NA	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
Weißbrot/Toastbrot			
- häufiger Konsum	86 (53,1)	38 (41,8)	0,089
- gelegentlicher Konsum	36 (22,2)	26 (28,6)	0,288
- seltener Konsum	34 (21)	25 (27,5)	0,279
- NA	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
Vollkornbrot*			
- häufiger Konsum	98 (60,5)	62 (68,1)	0,277
- gelegentlicher Konsum	34 (21)	17 (18,7)	0,745
- seltener Konsum	24 (14,8)	9 (9,9)	0,332
- NA	6 (3,7)	3 (3,3)	1
Quark/Joghurt			
- häufiger Konsum	89 (54,9)	53 (58,2)	0,692

- gelegentlicher Konsum	35 (21,6) 32 (19,8)	21 (23,1) 14 (15,4)	0,875 0,497
- seltener Konsum	6 (3,7)	3 (3,3)	1
- NA			
Milchprodukte, fettreduziert			
- häufiger Konsum	78 (48,1)	45 (49,5)	0,896
- gelegentlicher Konsum	29 (17,9) 47 (29)	15 (16,5) 28 (30,8)	0,864 0,776
- seltener Konsum	8 (4,9)	3 (3,3)	0,751
- NA			
Käse			
- häufiger Konsum	115 (71)	63 (69,2)	0,776
- gelegentlicher Konsum	30 (18,5) 11 (6,8)	18 (19,8) 8 (8,8)	0,868 0,622
- seltener Konsum	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
- NA			
Eier			
- häufiger Konsum	60 (37)	28 (30,8)	0,338
- gelegentlicher Konsum	80 (49,4) 16 (9,9)	46 (50,5) 15 (16,5)	0,896 0,161
- seltener Konsum	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
- NA			
Milch			
- häufiger Konsum	69 (42,6)	42 (46,2)	0,599
- gelegentlicher Konsum	31 (19,1) 55 (34)	16 (17,6) 30 (33)	0,866 0,891
- seltener Konsum	7 (4,3)	3 (3,3)	1
- NA			
Diätische Getränke			
- häufiger Konsum	13 (8)	8 (8,8)	0,817
- gelegentlicher Konsum	7 (4,3) 134 (82,7)	3 (3,3) 77 (84,6)	1 0,729
- seltener Konsum	8 (4,9)	3 (3,3)	0,751
- NA			
Fruchtsäfte			
- häufiger Konsum	49 (30,2)	23 (25,3)	0,468
- gelegentlicher Konsum	38 (23,5) 68 (42)	18 (19,8) 48 (52,7)	0,532 0,115
- seltener Konsum	7 (4,3)	2 (2,2)	0,715
- NA			
Softdrinks			
- häufiger Konsum	25 (15,4)	11 (12,1)	0,575
- gelegentlicher Konsum	22 (13,6) 109 (67,3)	17 (18,7) 60 (65,9)	0,283 0,889
- seltener Konsum	6 (3,7)	3 (3,3)	1
- NA			
Kaugummi			
- häufiger Konsum	24 (14,8)	12 (13,2)	0,852
- gelegentlicher Konsum	9 (5,6) 121 (74,7)	10 (11) 66 (72,5)	0,138 0,766

- seltener Konsum	8 (4,9)	3 (3,3)	0,751
- NA			
Kaffee			
- Kein täglicher Konsum	21 (13) 133 (82,1)	12 (13,2) 76 (83,5)	1 0,864
- 1-2 Tassen/Tag	2 (1,2)	0 (0)	0,538
- 3-5 Tassen/Tag	6 (3,7)	3 (3,3)	1
- NA			
Tee			
- Kein täglicher Konsum	65 (40,1) 89 (54,9)	37 (40,7) 51 (56)	1 0,896
- 1-2 Tassen/Tag	2 (1,2)	1 (1,1)	1
- 3-5 Tassen/Tag	6 (3,7)	2 (2,2)	0,715
- NA			

Tabelle 2: Alle untersuchten Parameter in der Studie. AP = alkalische Phosphatase, ASS = Acetylsalicylsäure, BMI = Body-Mass-Index, CRP = C-reaktives Protein, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, HDL = high-density Lipoprotein, LDH = Lactatdehydrogenase, LDL = low-density Lipoprotein, NA = nicht verfügbar. Häufiger Konsum = mehrmals pro Woche oder täglich, gelegentlicher Konsum = mehrmals im Monat oder einmal pro Woche, seltener Konsum = einmal im Monat oder seltener. Körperlich aktiv = Mindestens 2 Stunden körperliche Betätigung pro Woche oder mindestens 30 Minuten Radfahren pro Tag oder mindestens eine Stunde Gehen pro Tag. Mit * markierte Parameter unterlagen einer multivariaten logistischen Regression. Für die Berechnung des p-Werts wurden der Fisher-Exact-Test und der ungepaarte t-Test verwendet.

3.4 Bildung der Kohorten und Vergleichsgruppen für die weitere Analyse

Ein Patient wurde in die KP-Kohorte eingeteilt, falls histologisch mindestens ein KP diagnostiziert wurde. Als Vergleichsgruppe diente die Kontrollgruppe und umfasste Patienten ohne bekannte Darm-Erkrankungen und/oder mit unauffälliger Koloskopie.

Jeder abgetragene Polyp wurde histopathologisch nach WHO-Klassifikation der Tumoren des Gastrointestinaltrakts [15] klassifiziert und in Gruppe Adenome (tubulär, tubulovillös, villös), SSL, HP oder KRK unterteilt. Bereits im Kapitel 1.2.1.1 beschriebene Risikofaktoren bei Adenomen und SSL wie Größe $\geq 10\text{mm}$, sowie das Vorhandensein von über 3 Polypen waren von besonderem Interesse für die weitere Analyse und wurden notiert. Der Grad der Dysplasie wurde in niedrig bzw. hochgradig unterteilt und ebenfalls vermerkt.

Um potenzielle Zusammenhänge von klinischen und mikrobiellen Faktoren mit dem Vorhandensein des KP sowie unterschiedlichen Polypencharakteristika zu untersuchen, wurden anhand der KP-Kohorte und Kontrollgruppe verschiedene Vergleichsgruppen gebildet. Zuerst wurden verglichen:

A: Patienten mit nicht-malignen kolorektalen Polypen mit gesunden Personen ohne Polypen im Darm.

B: Patienten mit Adenomen mit Patienten mit serratierten Läsionen.

Die weitere Analyse wurde auf die Untersuchung von Risikofaktoren von KP bezogen. Da HPL als nicht-neoplastische Läsion gilt und kein Malignitätsrisiko aufweist, wurde es aus der Analyse ausgeschlossen. KRK wurde nur in die Analyse der High-grade Dysplasie eingeschlossen. Somit konnten weitere drei Vergleichsgruppen gebildet werden. Es wurden verglichen:

C: Patienten mit mindestens einem Adenom oder SSL/TSA von einer Größe ≥ 10 mm mit denen ohne großen Polypen .

D: Patienten mit ≥ 3 Adenomen oder SSL/TSA mit denen mit weniger Polypen.

E: Patienten mit mindestens einem tubulovillösen Polyp mit zu denen ohne dieses Merkmal.

F: Patienten mit mindestens einer Läsion mit high-grade Dysplasie oder KRK mit denen ohne high-grade Dysplasie.

3.5 16S rRNA-Gensequenzierung und Analyse

Dieser Methodikteil wurde bereits im Rahmen der Publikation in „Clinical and translational Gastroenterology“ beschrieben [133].

Die Sequenzierung der mikrobiellen Stuhlproben erfolgte gemäß zuvor beschriebener Methodik [134]. Zuerst erfolgte eine Extraktion der Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus Stuhlproben sowie Aufreinigung und Vorbereitung für die weitere Sequenzierung von 16S rRNA (Ribosomale Ribonukleinsäure). Dafür wurden die variablen Regionen V3 und V4, unter Verwendung von 341F und 785R Primern, des 16S rRNA-Gens amplifiziert. Dies erfolgte auf einem Illumina MiSeq-Gerät. Die gewonnenen Rohdaten im FASTQ-Format wurden mit dem NGSToolkit (<https://github.com/TUM-Core-Facility-Microbiome/ngstoolkit>) verarbeitet, um operative taxonomische Einheiten (OTU) (= Definition, die zur Identifizierung und

Klassifizierung von Mikroorganismen dient) zu erzeugen. Die Analyse der Alpha-Diversität und taxonomische Klassifizierung wurden mit der Rhea-Software-Pipeline durchgeführt [135].

Konkret wurden verschiedene Metriken, darunter Probenreichtum, normalisierter Reichtum, Shannon- und Simpson-Index (= Maße für den Artenreichtum und die relative Häufigkeit der Arten) sowie der effektive Index (= Maß für die wahre Vielfalt mit der Anzahl der Arten als Einheit) zwischen den Interessengruppen berechnet und verglichen. Die Ähnlichkeit der mikrobiellen Profile, also die Beta-Diversität, wurde anhand generalisierter UniFrac-Distanzen bewertet, welche unter Verwendung des GUniFrac R-Pakets v1.721 berechnet wurden.

Bei der Analyse der Qualität der Proben zeigte sich, dass alle Proben mit ≥ 5000 Reads (= Abschnitt der DNA, der bei einer Sequenzierreaktion abgelesen wurde) die Diversität der Proben ausreichend abdecken, sodass die Proben mit weniger als 5000 Reads aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Die durchschnittliche Anzahl der Reads pro Probe betrug 20000 Reads.

Pro 40 Proben wurde je eine Kontrolle einbezogen. Diese Kontrollen umfassten Positivkontrollen (ZymoBIOMICS Microbial Community Standard, Zymo Research, Deutschland), Scheinkontrollen (DNA-Isolierung aus Stabilisierungsröhrchen ohne Probe) und Negativkontrollen (Wasserkontrollen für PCR). Die Taxa mit relativer Häufigkeit unter 5% wurden rausgefiltert, um nicht-mikrobielle Sequenzen aus der Analyse auszuschließen.

3.6 Statistische Analyse

Dieser Methodikteil wurde bereits im Rahmen der Publikation in „Clinical and translational Gastroenterology“ beschrieben [133].

Die 16S rRNA-Profile wurden wie zuvor beschrieben statistisch analysiert [134]. Für die Bestimmung der Unterschiede der relativen Häufigkeit von Taxa oder OTUs wurden der Kruskal-Wallis-Rangsummentest oder Mann-Whitney-U-Test verwendet, abhängig von der zu untersuchenden Gruppe. Für die Testung multipler Hypothesen wurden p-Werte mit dem Benjamini-Hochberg-Verfahren angepasst, ein Signifikanzniveau von $p = 0.05$ wurde festgelegt. Eine auf den UniFrac-Distanzen basierende Distanzmatrix wurde für die Berechnung der Ähnlichkeit zwischen Stichproben verwendet. Außerdem wurde eine multivariate Permutationsanalyse wie es in der adonis3-Analyse des GUniFrac R-Pakets v1.7 [136] implementiert ist, durchgeführt, um mögliche Einflüsse klinischer Faktoren auf das mikrobielle Ökosystem zu berücksichtigen. Die Software Picrust2 [137] (v2.5.2) wurde verwendet, um die funktionellen Unterschiede der Bakterienarten pro Probe zu berechnen.

Der Export der Daten aus dem Fragebogen erfolgte direkt aus dem DIS in anonymisierter Form. Für die statistische Analyse von klinischen und Laborparametern, Ernährungs- und epidemiologischen Daten wurde eine univariate Analyse mit dem Mann-Whitney-U-Test für numerische Daten und mit dem exakten Fisher-Test für kategoriale Daten durchgeführt.

Des Weiteren erfolgte die Adjustierung der p-Werte durch multiples Testen, wobei das Benjamini-Hochberg-Verfahren verwendet wurde und ein angepasster p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant betrachtet wurde. Signifikante Befunde unterlagen einem multivariaten logistischen Regressionsmodell. Das Basismodell berücksichtigte sowohl Kovariablen, für die ein Zusammenhang mit dem kolorektalem Karzinom nachgewiesen wurden, als auch Variablen, die das Darmmikrobiom beeinflussen: Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, Konsum von Alkohol, rotem Fleisch, ballaststoffreichen Produkten und Grad der körperlichen Aktivität. Signifikante Kovariablen, die in der Studie identifiziert wurden, flossen ebenfalls in die multivariate Analyse ein. Im Anschluss wurden die Ergebnisse mit denen aus univariaten Analysen verglichen. Die Faktoren, die in der multivariaten Analyse untersucht wurden, sind in *Tabelle 2* aufgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation und Datenverfügbarkeit

Die Studienpopulation bestand aus 253 Patienten, davon 162 Patienten mit KP und eine Kontrollgruppe mit 91 Patienten.

Von allen Patienten konnte eine Stuhlprobe asserviert werden. Aufgrund mangelnder Qualität einiger Proben nach der Sequenzierung konnten nur 219 Stuhlproben für die weitere Analyse verwendet werden. Insgesamt konnten 206 Blutproben gesammelt werden. Einen Überblick über die Verfügbarkeit der Daten in den Kohorten zeigt *Abbildung 2*.

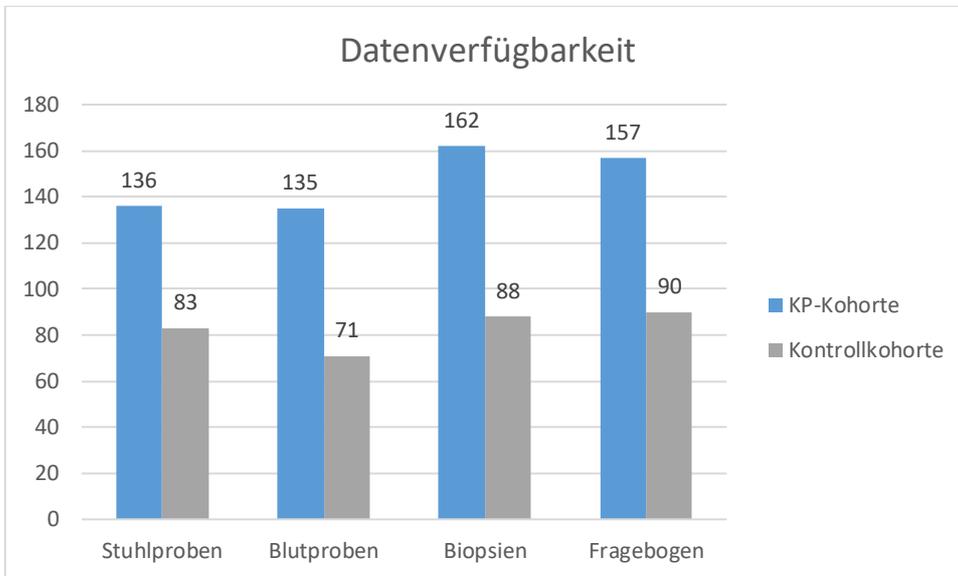


Abbildung 2: Überblick über die Materialverfügbarkeit in den Kohorten

4.2 Patientencharakteristika

Von den 253 untersuchten Patienten handelte es sich um 113 (45%) Frauen und 140 (55%) Männer, wobei 70 (43%) bzw. 43 (47%) Frauen und 92 (57%) bzw. 48 (53%) Männer der KP-Kohorte und Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Das durchschnittliche Alter bei Studieneinschluss in das Gesamtkollektiv lag bei 59,4 Jahren, der Median betrug 61 Jahre. In Anbetracht der Kohorten war die Altersverteilung mit dem Mittelwert von 60,5 in der KP-Kohorte und 57,4 in der Kontrollgruppe ähnlich dem Gesamtkollektiv. *Abbildung 3* zeigt den Boxplot mit der Altersverteilung in beiden Kohorten.

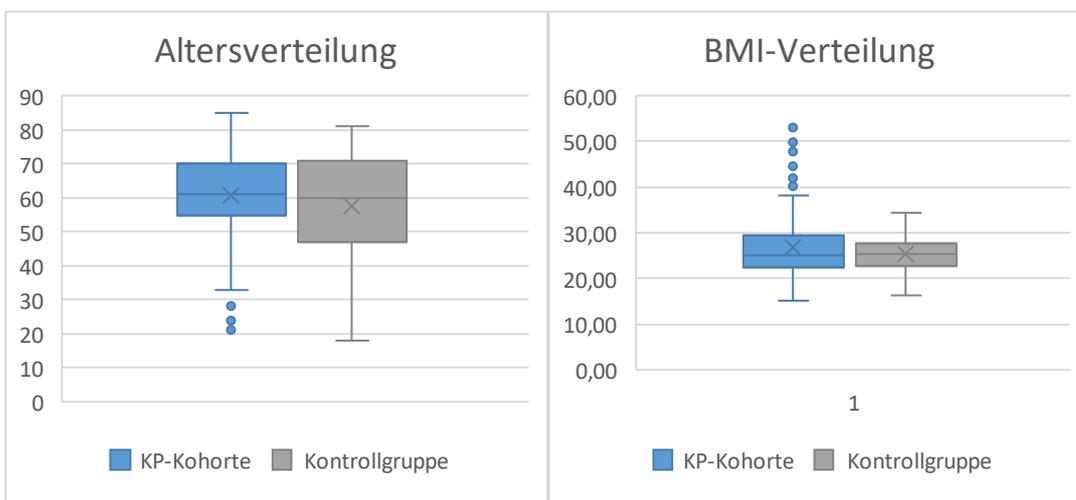


Abbildung 3: Alters- und BMI-Verteilung

Das Gesamtkollektiv der Studie war mit dem durchschnittlichen BMI von 26,2 im übergewichtigen Bereich. Die Kontrollgruppe zeigte einen leicht geringeren Durchschnitts-

BMI von 25,4, im Vergleich zur KP-Kohorte, die einen Wert von 26,6 aufwies. Die Verteilung der BMI-Werte ist in *Abbildung 3* zu sehen.

Die häufigste Vorerkrankung innerhalb der KP-Kohorte war eine arterielle Hypertonie (46,3%), an zweiter Stelle stand eine Dyslipidämie (41,4%). In der Kontrollgruppe hingegen zeigte sich Dyslipidämie (47,3%) als häufigste Erkrankung, gefolgt von Divertikelkrankheit mit einer Häufigkeit von 40,7%. Der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich bei den aktiven Tumorerkrankungen. Eine solche wurde bei 19,1% (31 Patienten) in der KP-Gruppe gegenüber lediglich 3,3% (3 Patienten) in der Kontrollgruppe verzeichnet.

Das am häufigsten verabreichte Medikament in beiden Gruppen zählte zur Kategorie der kardiovaskulären Medikamentengruppe und wurde von 37,5% der Patienten eingenommen. Insgesamt berichteten 60 Patienten von der Einnahme von Antibiotika vor der Stuhlprobenentnahme, während 16 Patienten angaben, Probiotika verwendet zu haben. Zwischen den Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Einnahme.

Wenn man epidemiologische und Lifestyle-Faktoren betrachtet, stammten die meisten Patienten aus West- und Mitteleuropa. 66% der Patienten wurden einer körperlich aktiven Gruppe zugeordnet. Über die Hälfte der Patienten verzehrten häufig (= mehrmals pro Woche) rotes Fleisch und Wurstwaren, allerdings lag der Konsum von Gemüse und Obst ebenfalls in diesem Bereich. Diätetische Getränke, Softdrinks und Fruchtsäfte wurden selten oder fast nie konsumiert.

4.3 Verteilung der histologischen Polypensubtypen und Bildung der Risikogruppen

4.3.1 Auftreten der verschiedenen histologischen Polypensubtypen in der Kohorte

Bei einer großen Anzahl der Patienten traten mehrere Polypen und unterschiedliche histologische Befunde nebeneinander auf. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte konnte bei 90 Patienten mindestens ein TA, bei 16 Patienten mindestens ein TVA, bei 53 Patienten mindestens ein HP, bei 29 Patienten entweder eine SSL oder ein TSA nachgewiesen werden. Des Weiteren wurde bei 20 Patienten mindestens ein KRK identifiziert. *Tabelle 3* zeigt den Überblick über die Polypencharakteristika in der KP-Kohorte.

Histologie (N)	Größe ≥ 10 mm (N)	≥ 3 Polypen pro Patienten (N)	High-grade IEN (N)
TA (90, 55,5 %)	24 (26,6 %)	22 (24,4 %)	7 (7,7 %)

TVA (16, 9,9 %)	12 (75 %)	1 (6,25 %)	11 (68,7 %)
SSL (28, 17,3 %)	8 (28,6 %)	5 (17,9 %)	0 (0 %)
TSA (1, 0,62 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	1 (100 %)
HP (53, 32,7 %)	7 (13,2 %)	7 (13,2 %)	0 (0 %)

Tabelle 3: Histologische Verteilung der Polypensubtypen sowie Vorhandensein von Risikofaktoren. HP = hyperplastischer Polyp, SSL = sessil serratierte Läsion, TA = tubuläres Adenom, TSA = traditionell serratiertes Adenom, TVA = tubulovillöses Adenom. N= Anzahl von Patienten mit mindestens einem der entsprechenden Polypen.

4.3.2 Vergleichsgruppen für die Analyse von klinischen und mikrobiellen Faktoren

Dieser Teil der Ergebnisse wurde bereits in „Clinical and translational Gastroenterology“ veröffentlicht [133].

In den gebildeten Vergleichsgruppen zur Untersuchung der potenziellen Zusammenhänge von klinischen und mikrobiellen Faktoren mit dem Vorhandensein des KP und unterschiedlichen Polypencharakteristika konnte folgende Anzahl an Patienten untersucht werden:

A: Patienten mit nicht-malignen kolorektalen Polypen (N = 142) im Vergleich zu gesunden Personen ohne Polypen im Darm (N = 91).

B: Patienten mit Adenomen (TA, TVA, N = 77) im Vergleich zu Patienten mit serratierten Läsionen (HPL, SSL, TSA, N = 49).

C: Patienten mit mindestens einem Adenom oder SSL/TSA von einer Größe ≥ 10 mm (N = 37) im Vergleich zu denen ohne großen Polypen (N = 69).

D: Patienten mit ≥ 3 Adenomen oder SSL/TSA (N = 24) im Vergleich zu denen mit weniger Polypen (N = 91).

E: Patienten mit mindestens einem tubulovillösen Polyp (N = 13) im Vergleich zu denen ohne dieses Merkmal (N = 64).

F: Patienten mit mindestens einer Läsion mit high-grade Dysplasie oder KRK (N = 34) im Vergleich zu denen ohne high-grade Dysplasie (N = 101).

4.4 Assoziationen von klinischen Faktoren mit dem Vorhandensein der Polypen und ihren Charakteristiken

4.4.1 Univariate Analyse

Vergleichsgruppe A: Bei der initialen Analyse zwischen Patienten mit nicht-malignen KP und gesunden Kontrollprobanden zeigten sich signifikante Unterschiede. Patienten mit seltenem Verzehr von Geflügel ($p = 0,03$) und Nudeln ($p = 0,04$) wiesen eine geringere Prävalenz von KP auf. Des Weiteren wurde eine inverse Korrelation zwischen einer normalen Stuhlfrequenz ($p = 0,03$) und dem Vorhandensein von KP festgestellt. Hinsichtlich numerischer Daten zeigten Patienten mit KP niedrigere Werte von Eiweiß ($p = 0,006$), Cholesterin ($p = 0,02$) und Magnesium ($p = 0,02$). Ausführliche Informationen zu den Variablen sind in *Tabelle 4* zu finden.

Variable	P-value	Odds-ratio	Median-Differenz
Geflügel, seltener Konsum	0,03	0,48	-
Nudeln, gelegentlicher Konsum	0,04	0,56	-
Stuhlfrequenz 1-3 Mal/ Tag	0,03	0,44	-
Eiweiß	0,006	-	-0,195
Cholesterin	0,02	-	-13
Magnesium	0,02	-	-0,034

Tabelle 4: Variablen mit signifikanten Unterschieden bei Patienten mit nicht-malignen KP im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten.

Vergleichsgruppe B: In der Analyse der Unterschiede zwischen Patienten mit adenomatösen KP und solchen mit serratierten Läsionen zeigte häufiger ein Diabetes mellitus Typ II ($p = 0,002$) und eine Dyslipidämie ($p = 0,04$) bei den Probanden mit adenomatösen KP im Vergleich zu denjenigen mit serratierten Läsionen. Parallel dazu ergab die Untersuchung, dass ein vermehrter Konsum von Milch ($p = 0,02$) sowie eine geringere Neigung zum Kaugummi-Konsum ($p = 0,007$) bei Patienten mit adenomatösen KP häufiger auftraten. Unterstützend dazu wies ein vermehrter Kaugummi-Konsum ($p = 0,006$) eine negative Korrelation mit dem Vorhandensein von Adenomen auf. Ebenso wurde bei Patienten mit seltenerem Konsum von Käse ($p = 0,03$) und Kartoffeln ($p = 0,04$), sowie einer normierten Stuhlfrequenz ($p = 0,04$), eine verminderte Prävalenz von Adenomen nachgewiesen. Hervorzuheben ist zudem, dass Patienten mit Adenomen im Vergleich zu denen mit serratierten Läsionen ein höheres

Durchschnittsalter ($p = 0,001$) aufwiesen. Was die Laborparameter betrifft, verfügten die Patienten mit adenomatösen KP über erhöhte CRP-Werte ($p = 0,02$), im Gegensatz dazu waren die Eiweißwerte ($p = 0,02$) geringer. Detaillierte Informationen zu den Variablen sind in *Tabelle 5* aufgeführt.

Variable	P-value	Odds-ratio	Median-Differenz
Diabetes mellitus	0,002	6,05	-
Dyslipidämie	0,04	2,2	-
Stuhlfrequenz 1-3 Mal/ Tag	0,04	0,3	-
Kaugummi, seltener Konsum	0,007	3,1	-
Kaugummi, häufiger Konsum	0,006	0,2	-
Milch, häufiger Konsum	0,02	2,4	-
Käse, seltener Konsum	0,03	0,1	-
Kartoffeln, seltener Konsum	0,04	0,2	-
Alter	0,001	-	5
CRP	0,02	-	0,095
Eiweiß	0,02	-	-0,375

Tabelle 5: Variablen mit signifikanten Unterschieden bei Patienten mit adenomatösen Polypen im Vergleich zu Patienten mit serratierten Läsionen. CRP = C-reaktives Protein

Vergleichsgruppe C: In der Vergleichsgruppe C zeigte sich, dass Patienten mit großen kolorektalen Polypen vermehrt von einer Hypothyreose ($p = 0,02$) betroffen waren und eine erhöhte Neigung zur Einnahme hormoneller Medikamente ($p = 0,02$) aufwiesen. Bei den Ernährungsgewohnheiten wurde ein häufiger Konsum von Vollkornbrot ($p = 0,01$) und Pasta ($p = 0,01$) vermehrt bei Patienten mit großen Polypen festgestellt, während gelegentlicher Konsum von Pasta ($p = 0,04$) eine negative Assoziation aufgewiesen hat. Der signifikante Zusammenhang bestand auch beim Verzehr von Gebäck ($p = 0,01$) und Fisch ($p = 0,02$). Laborchemisch wurden bei Patienten mit großen Polypen niedrigere Werte von Magnesium ($p = 0,02$) und HDL ($p = 0,04$) beobachtet. Die detaillierten Informationen zu den Variablen befinden sich in *Tabelle 6*.

Variable	P-value	Odds-ratio	Median-Differenz
----------	---------	------------	------------------

Hypothyreose	0,02	2,9	-
Hormonelle Medikamente	0,02	3,8	-
Vollkornbrot, häufiger Konsum	0,01	2,9	-
Pasta, häufiger Konsum	0,01	2,8	-
Pasta, gelegentlicher Konsum	0,04	0,3	-
Gebäck, seltener Konsum	0,01	0,2	-
Fisch, seltener Konsum	0,02	0,2	-
Magnesium	0,02	-	-0,03
HDL	0,04	-	-2,9

Tabelle 6: Variablen mit signifikanten Unterschieden bei Patienten mit Adenomen oder SSL/TSA mit einer Größe ≥ 10 mm im Vergleich zu Patienten ohne dieses Merkmal. HDL = high-density Lipoprotein.

Vergleichsgruppe D: Eine höhere Anzahl von Adenomen oder SSL/TSA zeigte eine positive Assoziation mit männlichem Geschlecht ($p = 0,03$) sowie gelegentlichem Konsum von Vollkornbrot ($p = 0,01$) und Eiern ($p = 0,03$). Außerdem konnte bei Patienten mit höherer Anzahl von Adenomen oder SSL/TSA häufiger eine arterielle Hypertonie ($p = 0,04$) und Einnahme kardiovaskulärer Medikamente ($p = 0,004$) beobachtet werden, während die Häufigkeit einer Hypothyreose ($p = 0,02$) und Einnahme einer hormonellen Medikation ($p = 0,02$) seltener war. Ein seltener Konsum von Vollkornbrot ($p = 0,01$) und Gebäck ($p = 0,01$) sowie ein osteuropäisches Geburtsland ($p = 0,03$) zeigten eine negative Korrelation mit höherer Anzahl von Adenomen oder SSL/TSA. Die detaillierten Informationen zu den Variablen befinden sich in *Tabelle 7*.

Variable	P-value	Odds-ratio	Median-Differenz
Hypothyreose	0,02	0,2	-
Hormonelle Medikamente	0,02	0	-
Arterielle Hypertonie	0,04	2,6	-
Kardiovaskuläre Medikation	0,004	4,2	-
Männliches Geschlecht	0,03	3,2	-
Vollkornbrot, gelegentlicher Konsum	0,01	3,5	-

Vollkornbrot, seltener Konsum	0,01	0	-
Gebäck, seltener Konsum	0,01	0,1	-
Eier, gelegentlicher Konsum	0,03	2,7	-
Geburtsland, Osteuropa	0,03	0	-

Tabelle 7: Variablen mit signifikanten Unterschieden bei Patienten mit der Anzahl der Adenome oder SSL/TSA ≥ 3 im Vergleich zu Patienten ohne dieses Merkmal.

Vergleichsgruppe E: Tubulovillöse KP konnten vermehrt bei Patienten mit einem niedrigeren Nettoeinkommen (<3500 Euro/Monat) ($p = 0,006$) sowie einer ländlichen Wohnlage ($p = 0,007$) beobachtet werden, während ein höheres Nettoeinkommen ($p = 0,001$) negativ mit dem Vorhandensein von tubulovillösen KP korrelierte. Zugleich konsumierten Patienten mit tubulovillösen KP häufiger rotes Fleisch ($p = 0,01$) und Fisch ($p = 0,01$). Laborchemisch zeigten sich niedrigere Phosphat-Werte ($p = 0,04$) im Vergleich zu Patienten ohne villöse Komponente in KP. Die detaillierten Informationen zu den Variablen befinden sich in *Tabelle 8*.

Variable	P-value	Odds-ratio	Median-Differenz
Nettoeinkommen, <3500 Euro/Monat	0,006	7,3	-
Nettoeinkommen, >3500 Euro/Monat	0,001	0	-
Wohnlage, ländlich	0,007	5,5	-
Rotes Fleisch, häufiger Konsum	0,01	6,1	-
Fisch, häufiger Konsum	0,01	4,6	-
Phosphat	0,04	-	-0,59

Tabelle 8: Variablen mit signifikanten Unterschieden bei Patienten mit tubulovillösen Adenomen im Vergleich zu Patienten ohne dieses Merkmal.

Vergleichsgruppe F: Das Vorhandensein einer high-grade Dysplasie oder KRK korrelierte mit einem höheren Alter ($p = 0,03$). Bei Patienten mit ländlicher Wohnlage ($p = 0,04$) konnte eine höhere Anzahl dysplastischer KP oder KRK beobachtet werden, während das Gegenteil für Patienten mit einer Wohnanlage in der Stadt oder am Stadtrand ($p = 0,006$) zutraf. Des Weiteren hatten diese Patienten häufiger eine Tumoranamnese ($p = 0,01$). Im Gegensatz dazu hatten

Patienten mit gelegentlichem Konsum von fettarmen Milchprodukten ($p = 0,02$) weniger dysplastische KP und KRK. Laborchemisch zeigten sich höhere AP-Werte ($p = 6,04347E-05$) in Patienten mit hochgradig dysplastischen Polypen und KRK. Die detaillierten Informationen zu den Variablen befinden sich in *Tabelle 9*.

Variable	P-value	Odds-ratio	Median-Differenz
Alter	0,03	-	7,5
Wohnanlage, ländlich	0,04	2,3	-
Wohnlage, Stadt/Stadtrand	0,006	0,3	-
Tumoranamnese	0,01	2,8	-
Fettarme Milchprodukte, gelegentlicher Konsum	0,02	0,1	-
AP	6,04347E-05	-	20,5

Tabelle 9: Variablen mit signifikanten Unterschieden bei Patienten mit dysplastischen KP oder KRK im Vergleich zu Patienten ohne dieses Merkmal. AP = alkalische Phosphatase.

4.4.2 Multiples Testen und multivariate logistische Regression

Dieser Teil der Ergebnisse wurde bereits in „Clinical and translational Gastroenterology“ veröffentlicht [133].

Nach Adjustierung der in der univariaten Analyse signifikanten Ergebnissen durch Testung multipler Hypothesen, blieb nur ein einziges signifikantes Ergebnis erhalten. Es bestand weiterhin eine positive Korrelation zwischen höheren AP-Werten und dem Vorhandensein hochgradig dysplastischer Polypen oder KRK (Mann-Whitney-U-Test, FDR $<0,01$). Anschließend erfolgte die Anwendung des multivariaten logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Kovariaten, die bereits im Methodik-Teil beschrieben wurden, wobei die signifikante Korrelation der AP-Werte weiterhin bestand. Des Weiteren wurde eine positive Korrelation zu Leberfunktionsparametern wie gGT, GOT und GPT festgestellt, was eine Verbindung zwischen höheren AP-Werten und einer Schädigung des Leberparenchyms nahelegt. In der Kohorte von Patienten mit hochgradiger Dysplasie oder KRK wurde jedoch keine signifikant erhöhte Prävalenz von Lebererkrankungen, unter anderem Lebermetastasen sowie Hepatitis und Leberzirrhose, im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet.

Um festzustellen, ob eine Verbindung zwischen hochgradig dysplastischen Polypen und AP bestand oder ob diese Assoziation durch die Kohorte von Patienten mit KRK getragen wurde, erfolgte eine separate Analyse präkanzeröser Polypen mit hochgradiger Dysplasie (N = 14) und

KRK-Fälle (N = 20) im Vergleich zu Patienten ohne diese Läsionen. Am Ende konnten in beiden Gruppen weiterhin signifikant höhere AP-Werte beobachtet werden. Außerdem zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den AP-Werten zwischen Patienten mit hochgradig dysplastischen KP und Patienten mit diagnostiziertem KRK. Dies legt nahe, dass die Verbindung von AP mit hochgradiger Dysplasie in unserer Analyse nicht von Patienten mit KRK getragen wird.

Um festzustellen, ob höhere AP-Werte auch mit anderen Risikofaktoren der KP assoziiert sind, wurden diese in die weitere Analyse einbezogen. So wurden Polypen in advanced Adenome (Adenom mit high-grade Dysplasie und/oder villösem Anteil und/oder Größe ≥ 10 mm, N = 42), konventionelle Adenome (Adenom ohne diese Risikomerkmale, N = 73), gesunde Kontrollen und HPL (N = 118) sowie KRK (N = 20) klassifiziert und verglichen. Die höhere AP-Werte konnten nur bei Patienten mit KRK, jedoch nicht bei Patienten mit advanced Adenomen festgestellt werden, was die Ergebnisse bei dysplastischen Polypen noch mehr betont.

4.5 Mikrobiom-Profil bei Patienten mit kolorektalen Polypen

Dieser Teil der Ergebnisse wurde bereits in „Clinical and translational Gastroenterology“ veröffentlicht [133].

Die 16S rRNA-Sequenzanalyse konnte für insgesamt 219 Patienten, davon 83 Patienten aus der Kontrollgruppe und 136 Patienten aus KP-Gruppe, durchgeführt werden. In der individuellen Analyse des Mikrobioms konnten unterschiedliche mikrobielle Ökosysteme beobachtet werden, die dominierenden Spezies auf Phylaebene waren *Firmucutes* und *Bacteroidetes* (kumulative mittlere relative Häufigkeit von 86 %) (Abbildung 4).

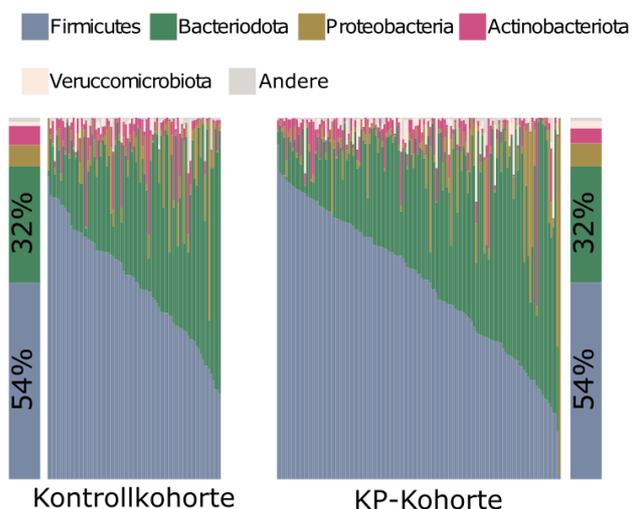


Abbildung 4: Relative Häufigkeit der bakteriellen Phyla bei Kontroll- sowie KP-Kohorte (übersetzt nach [133]).

Die mikrobielle Vielfalt in der Kohorte betrug durchschnittlich 114 ± 34 OTU, der Shannon-Index lag bei 49 ± 21 (Abbildung 5). Eine ungewichtete UniFrac basierte Analyse ergab nach der Testung der Falscherkennungsrate (FDR) keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Polypen oder deren Biologie.

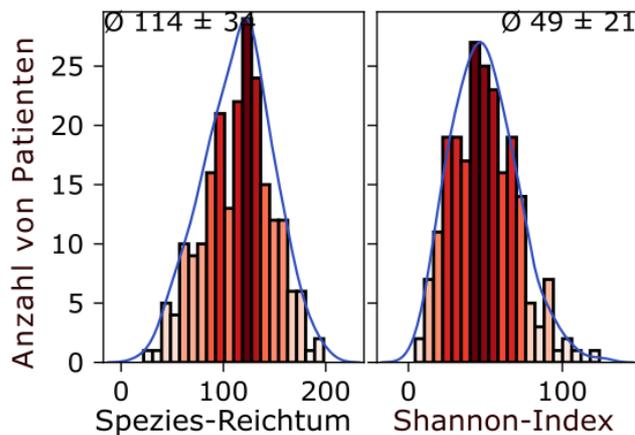


Abbildung 5: Alpha-Diversität in der gesamten Kohorte (übersetzt nach [133]).

In den Vergleichsgruppen A bis F wurden verschiedene Parameter wie Alpha-Diversität, das Vorkommen von über 400 Taxa, über 500 OTU und über 300 funktionellen Signalwegen evaluiert. Nach Adjustierung der p-Werte durch multiples Testen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Dennoch konnte eine bestimmte Tendenz bei manchen Bakterienarten beobachtet werden. So wurde eine höhere Rate an *Lachnospira* und *Alistipes* bei Patienten mit Dysplasie bestimmt. Bei Patienten mit adenomatösen KP waren die Raten an *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Alistipes*, *Enterococcus* und *Faecalibacterium* höher als bei Patienten mit serratierten Läsionen. Bei Patienten mit villöser Komponente in KP wurden höhere Raten an *Streptococcus* und *Enterococcus* detektiert.

Zugleich wurde eine Analyse des Mikrobioms bei Patienten mit KRK im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten durchgeführt. Hier konnte die Tendenz einer geringeren Vielfalt und Alpha-Diversität bei KRK-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachtet werden. Bei der Analyse der mikrobiellen Unterschiede in der Zusammensetzung zwischen Patienten mit KRK und Patienten mit nicht-malignen KP konnte dieser Trend nicht nachgewiesen werden.

Bei Testung einer möglichen Beeinflussung der Zusammensetzung des Mikrobioms durch klinische Parameter mit Hilfe der multivariaten Permutationsanalyse wurden 19 Merkmale identifiziert, die eine signifikante positive Assoziation mit dem Mikrobiom-Profil ausweisen. Zu diesen 19 Merkmalen gehörten AP, ALT, Triglyceride, HDL, Natrium, Glukose, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Hypothyreose, flüssige Stuhlkonsistenz, Bauchschmerzen, Antibiotika, kardiovaskuläre Medikamente, männliches Geschlecht, körperliche Aktivität im Winter von weniger als 2 Stunden pro Woche, regelmäßiger und gelegentlicher Geflügelkonsum, häufiger Verzehr von Joghurt oder Quark sowie häufiger Verzehr von weißem Brot oder Toastbrot. Obwohl die Analyse signifikante Ergebnisse in Bezug auf die Einnahme von Antibiotika ergab, war die Häufigkeit ihrer Verwendung in allen verglichenen Gruppen ausgeglichen. *Abbildung 6* zeigt einen Überblick über alle Merkmale.

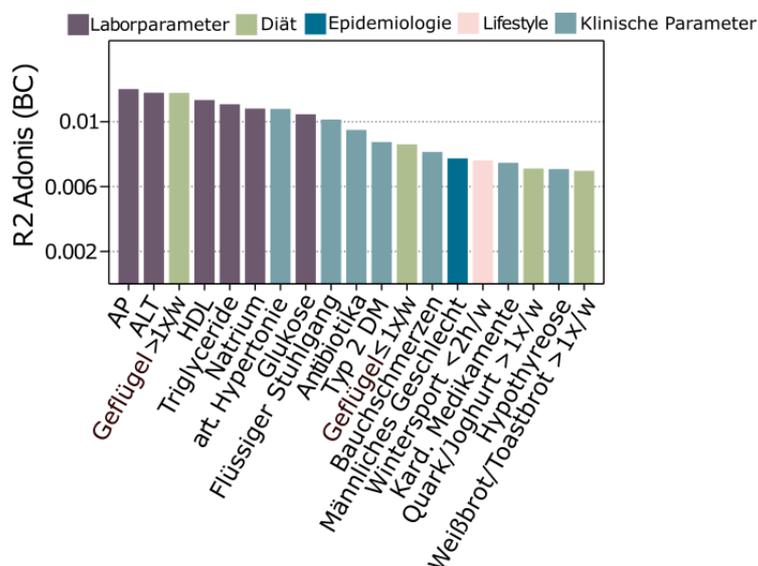


Abbildung 6: Die durch die klinischen Kovariablen beeinflusste Variabilität in der Zusammensetzung des Mikrobioms. Alle Merkmale zeigten einen signifikanten Einfluss ($p < 0,05$), angezeigt als Anteile der Variabilität, basierend auf R2 Adonis. DM = Diabetes mellitus (übersetzt nach [133]).

5 Diskussion

5.1 Fehlende signifikante Assoziationen zwischen klinischen Parametern und dem Vorhandensein kolorektaler Polypen sowie diagnostische Relevanz der alkalischen Phosphatase

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche klinische und epidemiologische Faktoren hinsichtlich der Entstehung des KRK intensiv erforscht. Jedoch existieren vergleichsweise weniger umfassende Daten bezüglich der Assoziationen mit KP. In dieser Studie erfolgte eine umfassende Analyse eines klinischen Datensatzes mit Parametern aus verschiedenen epidemiologischen, gesundheitlichen, ernährungsbedingten sowie mit dem Lebensstil assoziierten Faktoren in Hinblick auf deren Korrelation mit dem Auftreten von KP sowie deren histologischen und biologischen Merkmalen [133].

Beim Vergleich der Patientencharakteristika zwischen beiden Kohorten waren die Alters- und Geschlechtsverteilung ausgeglichen. Die KP-Kohorte wies einen nicht-signifikant höheren durchschnittlichen BMI-Wert im Vergleich zur Kontrollkohorte auf, was die früheren Ergebnisse der anderen Studien [51, 63] und potenzielle Rolle der Adipositas in der Karzinogenese unterstützt [64]. Der signifikante Unterschied im Kontext aktiver Tumorerkrankungen zwischen beiden Kohorten wurde am ehesten durch die Patienten mit KRK-Diagnose in der KP-Kohorte getragen. Dies wird durch die Ergebnisse aus der univariaten Analyse der Vergleichsgruppe A unterstützt, wo nach Ausschluss der KRK-Patienten aus der KP-Kohorte dieser signifikante Unterschied nicht mehr bestand.

Nach umfassenden univariaten Analysen, die zahlreiche signifikante Ergebnisse in allen untersuchten Gruppen aufzeigte, konnten nach einer Korrektur für multiples Testen diese Signifikanzen nicht aufrechterhalten werden. Dennoch zeigten sich interessante signifikante Unterschiede in manchen Vergleichsgruppen. In Vergleichsgruppe C, in der Korrelationen zwischen der Größe der KP und klinischen Parametern untersucht wurden, wurde eine positive Assoziation zwischen Hypothyreose und einer KP-Größe > 10 mm festgestellt. Eine thyroideale Dysfunktion wurde bereits in Verbindung mit anderen onkologischen Erkrankungen wie Brust- oder Magenkrebs gezeigt [90, 91]. Eine Studie von Boursi et al. konnte diese Tendenz auch im Kontext von KRK aufzeigen [95]. Weitere Studien zur gezielten Untersuchung des Themas, unter anderem bei Patienten mit KP, wären von großem wissenschaftlichem Interesse. Der vermehrte Konsum von rotem Fleisch und ihre nachgewiesene positive Korrelation mit dem

Auftreten von KRK wurde bereits in zahlreichen Studien dokumentiert [40, 42]. In unserer Analyse konnte diese Tendenz ebenfalls gezeigt werden. Ein erhöhter Verzehr von rotem Fleisch wurde bei Patienten mit polypösen Läsionen mit risikoreicher villöser Histologie nachgewiesen. Eine weitere bedeutsame Korrelation wurde in den Vergleichsgruppen *E* und *F* identifiziert. Hier zeigte sich eine Assoziation zwischen der ländlichen Wohnsituation und einem erhöhten Vorkommen von Polypen mit villöser Histologie und hochgradiger Dysplasie. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in ländlichen Gebieten der Zugang zu medizinischen Untersuchungen und Ärzten eingeschränkter ist, was dazu führt, dass Vorsorgeuntersuchungen seltener in Anspruch genommen werden. Infolgedessen könnten kolorektale Polypen erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt werden.

Obwohl das Gesamtkollektiv gut strukturiert und eine bedeutende Anzahl von Patienten umfasste, erwies sich die Anzahl der Patienten in den untersuchten Untergruppen im Vergleich zur Vielzahl der analysierten Parameter als gering. Diese Einschränkung könnte die statistische Power beeinträchtigt und sich nachteilig auf die Ergebnisse ausgewirkt haben. Zudem entstand die Mehrheit der analysierten Daten durch eigenständiges Ausfüllen von Fragebögen durch die Patienten. Diese Form der Datenerhebung ist anfällig für verschiedene Verzerrungen, insbesondere für Erinnerungsbias oder sozialen Erwünschtheit-Bias [138, 139], insbesondere in Bezug auf sozial kontroverse Themen wie Alkoholkonsum, körperliche Aktivität und Ernährung. Einige Fragen, insbesondere solche, die die medizinische Vorgeschichte der Patienten oder die Einnahme von Medikamenten betreffen, konnten außerdem für die Patienten schwer verständlich sein. Diese Umstände könnten zu fehlerhaften Antworten in relevanten Datensätzen führen und somit die weitere Analyse sowie die richtige Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen. Eine größere Anzahl von Patienten sowie die gezielte Erfragung der Ernährung sowie weiteren epidemiologischen Faktoren könnten einen Sampling-Bias reduzieren.

Die positive, signifikante Korrelation zwischen erhöhten AP-Werten und dem Vorhandensein von hochgradig dysplastischen KP sowie KRK konnte auch nach Anwendung von multiplen Testverfahren beobachtet werden. Die AP bildet eine Gruppe von Enzymen, die sich je nach Syntheseort unterscheiden [140], wobei insbesondere die intestinale alkalische Phosphatase (IAP) eine wichtige Rolle in entzündlichen Prozessen des Darms und der Modulierung des Mikrobioms zu spielen scheint [141, 142]. Zu bemerken ist, dass die Aktivität der IAP nur einen sehr kleinen Anteil der Gesamt-AP im Serum ausmacht [143], während in Stuhlproben die Aktivität bei ca. 80% liegt [144], sodass die Bestimmung von IAP aus Stuhlproben eine gute Ergänzung zur Serum-AP-Bestimmung in zukünftigen Studien wäre. Frühere Studien haben

erhöhte Serum-AP-Werte hauptsächlich im Kontext des KRK beschrieben, wobei diese zudem mit fortgeschrittenen Stadien oder einer ungünstigen Prognose assoziiert waren [145, 146]. Im Rahmen dieses Projekts beobachteten wir jedoch erhöhte serologische AP-Werte bei Patienten mit hochgradiger Dysplasie der KP, unabhängig vom Vorhandensein von KRK. Dies unterstreicht die Überlegung, die Bestimmung der Serum-AP als potenzielle, nicht-invasive diagnostische Methode für die Früherkennung von KP oder KRK weiter zu erforschen.

5.2 Herausforderungen der Mikrobiomforschung aufgrund der Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Faktoren

Ein weiterer wichtiger Fokus der Studie lag auf der systematischen Untersuchung der fäkalen mikrobiellen Zusammensetzung sowie der Variationen im fäkalen Mikrobiom bei Patienten mit KP und KRK im Vergleich zu gesunden Probanden. Zusätzlich wurden mikrobielle Unterschiede zwischen Patienten mit unterschiedlichen histologischen Polypenuntertypen analysiert. In der Studie konnte bei KRK-Patienten eine Tendenz der geringeren Vielfalt sowie geringeren Alpha-Diversität des Mikrobioms im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet werden, was mit früheren Forschungsarbeiten [147] und mit der Beobachtung, dass eine hohe Mikrobiom-Diversität mit einem gesunden Darmmikrobiom assoziiert ist, übereinstimmt [148]. Dennoch existieren Ergebnisse, die eine entgegengesetzte Richtung zu Vordaten zeigen. So haben Feng et al. eine höhere Vielfalt des Mikrobioms bei Patienten mit advanced Adenomen und KRK im Vergleich zu Kontrollpatienten beschrieben. Diese Unterschiede betrafen jedoch nicht die Alpha-Diversität [114]. Im Gegensatz dazu konnten bei der Studie von Hale et al. keine Unterschiede in Bezug auf die Vielfalt oder Alpha-Diversität zwischen Patienten mit großen Adenomen (≥ 10 mm) und Kontrollpersonen festgestellt werden [149].

Bei der Analyse der Zusammensetzung und metabolischer Funktionen des fäkalen Mikrobioms zwischen verschiedenen histologischen Unterarten der KP konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden, obwohl solche Ergebnisse in früheren Forschungsarbeiten bereits gezeigt wurden. Beispielweise beschrieb Flanagan et al. eine höhere Abundanz an *Fusobacterium nucleatum* bei Patienten mit KRK [150], ähnliche Ergebnisse zeigte eine andere Studie bei Patienten mit kolorektalen Adenomen [151]. Eine Studie von Hale et al. konnte wiederum keine erhöhte Rate an *Fusobacterium* bei Patienten mit KRK zeigen [149]. Abweichende Ergebnisse wurden auch bei dem Vorkommen von *Bacteroides* beschrieben. Während bei mehreren Studien erhöhte Raten an *Bacteroides* bei Patienten mit KRK und KP festgestellt wurden [114, 149], zeigte eine andere Studie entgegengesetzte Ergebnisse [152].

Diese großen Diskrepanzen in den Ergebnissen bei zahlreichen Studien können auf leichte Beeinflussung des Mikrobioms durch vielfältige Faktoren zurückzuführen sein. Einer der wichtigsten Einflussfaktoren ist die Diät. Diesbezüglich haben O'Keefe et al. gezeigt, dass bereits nach zwei Wochen Ernährungsumstellung Veränderungen in der Mikrobiom-Zusammensetzung auftreten [124]. Aber auch weitere Faktoren wie z.B körperliche Aktivität [38] oder Einnahme bestimmter Medikamente [153] können schnell zu Veränderungen des Mikrobioms führen. Da die Entwicklung des KRK mehrere Jahre dauert [15] und die Untersuchung des Mikrobioms nur eine leicht beeinflussbare Momentaufnahme darstellt, kann es zu großen Schwankungen und Verfälschungen in den Ergebnissen kommen. Auch unsere Analyse bestätigt die starke Wirkung verschiedenster Parameter auf das Mikrobiom. Die positive Korrelation von Veränderungen des Mikrobioms mit verschiedenen Faktoren wie Diät, aber auch sekundären Erkrankungen und Symptomen, ist ein Zeichen dafür, wie komplex die Interpretation der Zusammensetzung des Mikrobioms und seinen Veränderungen bei Patienten mit einer bestimmten Erkrankung sein kann.

Ein weiterer entscheidender Einflussfaktor in der Analyse des Mikrobioms stellen die Art der Proben und die Sequenzierungsmethoden dar [154]. Die Untersuchung des Mikrobioms kann aus mukosalen Gewebeproben oder Stuhlproben durchgeführt werden, wobei in vielen Forschungsarbeiten auf Stuhlproben zurückgegriffen wurde. Es wurde jedoch gezeigt, dass die mikrobielle Zusammensetzung aus Stuhlproben möglicherweise nicht die Zusammensetzung in allen Darmabschnitten korrekt widerspiegelt [114]. In der Studie von Peters et al. konnten signifikante mikrobielle Unterschiede nur bei Patienten mit distalem KRK im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten festgestellt werden, jedoch nicht bei Patienten mit proximalem KRK [155]. Weiterhin wurde in der Arbeit von Mira-Pascual et al. die mikrobielle Analyse aus beiden Arten von Proben durchgeführt, wobei signifikante Unterschiede nur in mukosalen Gewebeproben identifiziert werden konnten [156]. Die Lokalisation von KRK oder KP in unterschiedlichen Darmabschnitten ist histologisch von besonderer Bedeutung [15], weil bekannte Risikofaktoren teilweise lokalisationspezifisch sind. So konnte in der Studie von Larsson et al. die positive Korrelation zwischen Konsum von rotem Fleisch und distalem KRK, aber nicht proximalem, beobachtet werden [157]. In einer weiteren Analyse wurde eine negative Korrelation zwischen Konsum von Milch und distalen und rektalem KRK festgestellt, für proximalen KRK bestand keine Signifikanz [46]. Daher lässt sich auch vermuten, dass unterschiedliche Bakterienarten bei der Entstehung von KRK in proximalen oder distalen Abschnitten des Darms eine Rolle spielen könnten. Das lässt sich durch die Ergebnisse einer Studie von Dejea et al. bestätigen, die eine Assoziation von bakteriellen Biofilmen mit

proximalen KRK zeigte [158]. Diese schleimhautspezifische Analyse des Biofilms ist jedoch nur aus mukosalen Gewebeproben möglich, sodass für die bessere und genauere mikrobielle Analyse eine Kombination aus Gewebe- und Stuhlproben verwendet werden sollte.

Aufgrund der starken Heterogenität der Befunde, die durch vielfältige Störfaktoren sowie die Art der Proben und deren Verarbeitung verursacht werden, bleibt das gegenwärtige Potenzial des Mikrobioms zur Diagnose und Screening von KRK oder KP begrenzt. Hierzu sind weitere Studien mit großen Patientenkollektiven, präziser Proben- und Methodenauswahl und Analyse unter Berücksichtigung verschiedener Störfaktoren notwendig.

5.3 Umfassendes Potential der Studie für die Erforschung des Mikrobioms in Zusammenhang mit verschiedenen klinischen Parametern und weiteren Aspekten

Im Rahmen dieses Projektes wurde eine Rekrutierungsmethodik entwickelt, die die Erfassung von biologischen Gewebe- und Stuhlproben sowie epidemiologischen und klinischen Daten ermöglichte. Dies führte zur Bildung einer umfassenden Datenbank mit detaillierten Informationen. Es wurde eine Fall-Kontroll-Studie an insgesamt 253 Patienten durchgeführt, bei denen das Vorhandensein von KP von unterschiedlichen histologischen Entitäten diagnostiziert wurde oder die Teil einer gesunden Kontrollgruppe waren.

Die Studie wurde an einer großen Universitätsklinik durchgeführt, was zu einer umfassenden Patientenkohorte führte, die sowohl gesunde Probanden als auch Patienten mit multiplen, schwerwiegenden Vorerkrankungen einschloss. Die Ausschlusskriterien waren relativ begrenzt, was theoretisch zu einem erhöhten Risiko für die Einbeziehung potenzieller Störfaktoren, wie zum Beispiel Antibiotikaeinnahme bei der Mikrobiomanalyse, führen konnte. Jedoch wurde dieses Risiko durch die detaillierte Erfassung von Informationen minimiert. Zudem ermöglichte die Einrichtung einer Universitätsklinik die Durchführung komplexerer Abtragungen von großen und schwer zugänglichen Polypen, was die Breite des Patientenkollektivs erweiterte und die Einbeziehung von Patienten mit selteneren Befunden ermöglichte. Dies wird durch die histologische Verteilung im Projekt gestützt, wobei adenomatöse und hyperplastische Polypen in der allgemeinen Bevölkerung in etwa gleicher Häufigkeit vorkommen [9], während in unserem Projekt die Mehrheit der Läsionen tubuläre Adenome darstellten, die häufig größer sind und somit im ambulanten Bereich nicht immer abgetragen werden können. Durch präzise und umfassende Dokumentation von Befunden durch erfahrene Ärzte in den Fachbereichen Endoskopie und Pathologie konnten relevante

Charakteristika von Polypen erfasst werden. Dies ermöglichte eine differenzierte Analyse sämtlicher maßgeblicher Risikofaktoren der Polypen, was eine Besonderheit dieses Projektes im Vergleich zu vielen anderen darstellt. Des Weiteren erhielten die Patienten Stufenbiopsien aus drei verschiedenen Abschnitten des Darms, um potenzielle mikroskopische Entzündungen zu identifizieren, die für die genauere Einteilung der Kohorten notwendig ist.

Ein herausragendes Merkmal dieser Studie war die Möglichkeit der häuslichen Sammlung von Stuhlproben durch die Patienten selbst, was von den Teilnehmern als bedeutender Vorteil empfunden wurde und potenziell zu einer höheren Einwilligungsrates beitrug. Die gesammelten Stuhlproben wurden anschließend zur detaillierten Analyse an das Forschungsinstitut versandt, wo die Verarbeitung gemäß bereits etablierten Protokollen erfolgte. Nach einer umfassenden Qualitätsprüfung der Proben lagen 219 Proben vor, was eine detaillierte Analyse des Mikrobioms von diesen Patienten ermöglichte. Dabei wurde der Zusammenhang mit zahlreichen weiteren Parametern eingehend untersucht. Wichtige Einflussfaktoren auf das Mikrobiom wie Einnahme von Antibiotika und Probiotika wurden bei jedem Patienten dokumentiert und auf einen möglichen Einfluss untersucht.

Eine der wichtigsten Stärken dieser Studie besteht darüber hinaus in einem umfassenden und standardisierten Fragebogen, der Informationen zu verschiedenen Lebensbereichen der Patienten abfragte, von epidemiologischen Faktoren bis zu Vorerkrankungen, sportlicher Aktivität und Ernährung. Insbesondere spielte der Abschnitt zur Ernährung eine entscheidende Rolle bei der Untersuchung möglicher diätetischer Einflüsse auf Veränderungen im Mikrobiom. Die Fragen erstreckten sich nicht nur auf bereits bekannte Risikofaktoren für die Entstehung von kolorektalem Karzinom wie rotes Fleisch und Wurstwaren [6], sondern umfassten auch zahlreiche Lebensmittel, die bisher nicht ausführlich untersucht wurden.

Alle gesammelten Daten, einschließlich pathologischer Befunde und medizinischer Informationen, wurden in einer einheitlich strukturierten Tabelle innerhalb einer Datenbank erfasst. Diese Datenbank stellt eine wertvolle Ressource für zukünftige Forschungsarbeiten in den Bereichen gastroenterologische Erkrankungen, Mikrobiom und deren Zusammengang mit zahlreichen klinischen und epidemiologischen Faktoren dar und ermöglicht Kooperationen mit anderen wissenschaftlichen Projekten.

5.4 Limitationen der Studie

Die erste Limitation dieser Studie bezieht sich auf die begrenzte Anzahl von Patienten in den untersuchten Untergruppen. Obwohl die Studie insgesamt eine ausreichende Anzahl an

Patienten aufweist, führte die Untersuchung einer Vielzahl von Parametern und die anschließende Untergliederung der Kohorten in Untergruppen dazu, dass mit vergleichsweise kleinen Stichproben gearbeitet wurde. Dies wiederum könnte die statistische Power beeinträchtigt haben. Um diesem Umstand vorzubeugen, ist eine größere Kohorte in zukünftigen Studien erforderlich.

Eine weitere Limitation könnte durch Informations-Bias entstanden sein, der in Fall-Kontroll-Studien häufig auftritt [138]. In diesem Projekt wurden epidemiologische, klinische und Lebensstilinformationen mithilfe eines Fragebogens und der Auswertung der klinischen Patientenakte erfasst. Trotz der guten und einheitlichen Struktur des Fragebogens konnten bei der selbstständigen Ausfüllung durch die Patienten Unklarheiten entstehen, insbesondere bei Fragen zu Vorerkrankungen oder Medikamenten. Zudem konnten Verzerrungen durch Erinnerungs-Bias auftreten, abhängig von der Krankheitsvorgeschichte und dem Interesse der Patienten an dem jeweiligen Thema. Darüber hinaus umfasste der Fragebogen eine Vielzahl von Fragen, was zu einem zeitaufwendigen Ausfüllprozess führte. Dies könnte die Motivation beeinträchtigt und somit die Qualität des Ausfüllens beeinflusst haben. Die Informationen zu den Vorerkrankungen der Patienten und den eingenommenen Medikamenten wurden zusätzlich durch die Extraktion von Daten aus den medizinischen Patientenakten im Klinikum rechts der Isar ergänzt. Da es in Deutschland bisher keine allgemeine elektronische Patientenakte gibt, waren die Informationen, die im Krankenhaus vorlagen, wahrscheinlich unvollständig. Dies gilt auch für wichtige Informationen zur Einnahme von Antibiotika und Probiotika, bei denen kein genauer Zeitpunkt der Einnahme dokumentiert werden konnte. Obwohl unsere Analyse einen möglichen Einfluss einer Antibiotikatherapie auf das Mikrobiom untersuchte und signifikante Ergebnisse erzielt wurden, war die Häufigkeit der Einnahme in den Gruppen ausgeglichen.

In diesem Projekt spielte die Ermittlung entscheidender Charakteristika von Kolonpolypen, darunter ihre Anzahl, Größe und histologischen Eigenschaften, eine wesentliche Rolle. Diese Beurteilungen erfolgten durch Ärzte der Endoskopie und Pathologie und basierten auf ihren individuellen Erfahrungen und fachlichen Fähigkeiten. Da diese Beurteilung nicht immer von derselben Person durchgeführt wurde, konnten hier Abweichungen entstehen. Unterschiede in den Beurteilungen könnten zu Ungenauigkeiten bei der Dokumentation und Kategorisierung der Polypenmerkmale geführt haben, was wiederum die Zuverlässigkeit der Studienergebnisse beeinträchtigt haben könnte.

Die Sammlung von Stuhlproben erfolgte entweder in den Tagen vor der Koloskopie oder im Abstand von 4-6 Wochen, basierend auf den Ergebnissen der Studie von Powles et al., in der

kein signifikanter Unterschied der mikrobiellen Zusammensetzung vor der Anwendung der Abführlösung und sechs Wochen danach festgestellt werden konnte [159]. Es ist jedoch zu beachten, dass es Ergebnisse gibt, die darauf hinweisen, dass die Verwendung von osmotischen Abführmitteln langanhaltende Veränderungen im Mikrobiom bewirken kann [160]. Somit kann in unserem Projekt nicht ausgeschlossen werden, dass die Mikrobiomzusammensetzung bei Patienten, die nach der Koloskopie Stuhlproben abgaben, möglicherweise nicht immer repräsentativ war. Zur Gewährleistung von sicheren und vergleichbaren Ergebnissen in der mikrobiellen Analyse sollten in zukünftigen Studien alle Stuhlproben in einem gleichen Zeitraum gesammelt werden, idealerweise vor der Anwendung von Abführmitteln. Dies könnte dazu beitragen, mögliche Einflüsse der Darmvorbereitung auf die Mikrobiomzusammensetzung zu minimieren und die Vergleichbarkeit der Proben zu verbessern.

Die Begrenzung der Bestimmung des Mikrobiom-Profiles auf Stuhlproben stellt eine weitere mögliche Limitierung dieser Studie dar. Wie bereits erwähnt, wurden in der Literatur Unterschiede in der Mikrobiomzusammensetzung zwischen fäkalen und mukosalen Proben beschrieben [156]. Die Erweiterung der Probensammlung auf mukosale Biopsien würde eine präzisere Analyse und eine örtliche Darstellung des Mikrobioms ermöglichen, insbesondere in unmittelbarer Nähe zu KRK oder KP. Diese gezielte Erfassung könnte zu einem tieferen Verständnis der mikrobiellen Veränderungen an den Orten der Karzinogenese führen. Ein weiterer sinnvoller Ansatz wäre die Integration der Bestimmung von Stuhlmetaboliten wie IAP. Dieser Ansatz könnte nicht nur dazu beitragen, das Mikrobiom genauer zu charakterisieren, sondern auch eine Verbindung zwischen mikrobiellen Aktivitäten und Stoffwechselprozessen im Darm herstellen.

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieses Projektes bestand darin, potenzielle Risikofaktoren zu identifizieren, die zur Entstehung und malignen Progression von KP und KRK beitragen könnten. Ein weiterer zentraler Fokus lag an der Erstellung eines umfassenden mikrobiellen Profils bei Patienten mit KP und deren Vergleich zum Profil von gesunden Patienten.

In diese Studie wurden Patienten, die sich zu einer Koloskopie im Klinikum rechts der Isar vorstellten, eingeschlossen und anhand des koloskopischen und histologischen Befundes in eine KP-Kohorte oder Kontrollgruppe eingeteilt. Es erfolgte Asservierung von Gewebe-, Blut- sowie Stuhlproben und Erhebung der epidemiologischen, klinischen und Ernährungsfaktoren mittels eines Fragebogens. Die Etablierung einer Datenbank mit umfangreichen Informationen zu epidemiologischen, klinischen und Lifestyle-Faktoren ermöglichte die Analyse von verschiedenen Risikofaktoren für KP. Durch die detaillierte histopathologische Befundung konnte eine korrekte Diagnose bei jedem Patienten gestellt werden, was wiederum eine genaue Kategorisierung in Kohorten ermöglichte. Diese Datenbank kann somit als umfassende Informationsquelle zur Bearbeitung verschiedener wissenschaftlicher Fragestellungen dienen, insbesondere im Bereich gastroenterologischer Erkrankungen und Mikrobiomforschung.

In der Analyse der klinischen Parameter konnte nach Adjustierung der p-Werte nur eine signifikante Assoziation festgestellt werden. Dies könnte auf die begrenzte Anzahl der untersuchten Patienten zurückzuführen sein, was durch zukünftige Studien mit einer größeren Patientenanzahl verbessert werden kann. Die festgestellte Assoziation zwischen höheren AP-Werten im Serum und hochgradiger Dysplasie von KP kann jedoch vielversprechend sein in weiteren Studien zu validieren, insbesondere in Hinblick darauf, dass die Bestimmung von serologischer AP eine potenzielle nicht-invasive Präventionsmethode darstellen könnte.

Die Analyse des Mikrobioms ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit KP und gesunden Kontrollpersonen. Jedoch wiesen Patienten mit KP höhere Raten an Bakterien auf, die bereits bei Patienten mit KRK beschrieben wurden. Die Abnahme der Alpha-Diversität bei Patienten mit KRK in unserer Studie unterstützt zudem vorangegangene Erkenntnisse. Diese Befunde deuten darauf hin, dass das Mikrobiom eine Rolle bei der Entstehung und Progression der Erkrankung spielen könnte. Das fäkale Mikrobiom scheint jedoch auf 16S Ebene als Screening-Tool für KP und deren maligne Progression zu KRK eher nicht geeignet, vielmehr erscheinen hierfür metagenomische Sequenzierungen des Stuhlgangs und/oder der Mukosa der Polypen mögliche sinnvolle Ergänzungen zur Progressionsprävention

darzustellen. Dennoch bedarf es weiterer experimenteller Studien, um den zugrunde liegenden Mechanismus genauer zu verstehen.

7 Literaturverzeichnis

1. International Agency for Research on Cancer, *Globocan 2020: Cancer Fact Sheets Colorectal Cancer*. IARC https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf, 2020.
 2. Fleming, M., et al., *Colorectal carcinoma: Pathologic aspects*. J Gastrointest Oncol, 2012. **3**(3): p. 153-73.
 3. Lichtenstein, P., et al., *Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland*. N Engl J Med, 2000. **343**(2): p. 78-85.
 4. Jasperson, K.W., et al., *Hereditary and familial colon cancer*. Gastroenterology, 2010. **138**(6): p. 2044-58.
 5. Arnold, M., et al., *Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality*. Gut, 2017. **66**(4): p. 683-691.
 6. World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, *Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer*. American Institute for Cancer Research <https://www.wcrf.org/dietandcancer/colorectal-cancer/>, 2018.
 7. Zentrum für Krebsregisterdaten/RKI, *Cancer in Germany*. Cancer in Germany, 2015/2016. **Colon and rectal cancer**.
 8. Dwyer, A.J., et al., *A Summary of the Fight Colorectal Cancer Working Meeting: Exploring Risk Factors and Etiology of Sporadic Early-Age Onset Colorectal Cancer*. Gastroenterology, 2019. **157**(2): p. 280-288.
 9. Conteduca, V., et al., *Precancerous colorectal lesions (Review)*. Int J Oncol, 2013. **43**(4): p. 973-84.
 10. Baretton, G.B., A. Tannapfel, and W. Schmitt, *Standardized and structured histopathological evaluation of colorectal polyps: a practical checklist against the background of the new WHO classification*. Pathologe, 2011. **32**(4): p. 289-96.
 11. Issa, I.A. and M. Nouredine, *Colorectal cancer screening: An updated review of the available options*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(28): p. 5086-5096.
 12. Wissenschaftlichen, A.d., D.K.e.V. Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), und , and Deutschen Krebshilfe, *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.1*. Leitlinienprogramm Onkologie, 2019.
 13. Tischoff, I. and A. Tannapfel, *Pathohistology of polyps of the gastrointestinal tract*. Internist (Berl), 2021. **62**(2): p. 123-132.
 14. Pox, C., *Management und Nachsorgeintervalle kolorektaler Polypen*. Gastro-News, 2019. **6**(4): p. 22-31.
 15. International Agency for Research on Cancer, *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours*. 5 ed. Vol. 1. 2019. 158-173.
 16. Myers, D.J. and K. Arora, *Villous Adenoma*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
17. Munding, J. and A. Tannapfel, *Epidemiology of Colorectal Adenomas and Histopathological Assessment of Endoscopic Specimens in the Colorectum*. Viszeralmedizin, 2014. **30**(1): p. 10-6.
 18. Pox, C.P., et al., *Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer*. Gastroenterology, 2012. **142**(7): p. 1460-7.e2.
 19. East, J.E., et al., *British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum*. Gut, 2017. **66**(7): p. 1181-1196.
 20. Erichsen, R., et al., *Increased Risk of Colorectal Cancer Development Among Patients With Serrated Polyps*. Gastroenterology, 2016. **150**(4): p. 895-902.e5.

21. von Karsa, L., et al., *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication*. Endoscopy, 2013. **45**(1): p. 51-9.
22. Armaghany, T., et al., *Genetic alterations in colorectal cancer*. Gastrointest Cancer Res, 2012. **5**(1): p. 19-27.
23. Nguyen, L.H., A. Goel, and D.C. Chung, *Pathways of Colorectal Carcinogenesis*. Gastroenterology, 2020. **158**(2): p. 291-302.
24. Kedrin, D. and M.K. Gala, *Genetics of the serrated pathway to colorectal cancer*. Clin Transl Gastroenterol, 2015. **6**(4): p. e84.
25. Bray, C., et al., *Colorectal Cancer Screening*. Wmj, 2017. **116**(1): p. 27-33.
26. Zauber, A.G., et al., *Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths*. N Engl J Med, 2012. **366**(8): p. 687-96.
27. Nishihara, R., et al., *Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy*. N Engl J Med, 2013. **369**(12): p. 1095-105.
28. Brenner, H., C. Stock, and M. Hoffmeister, *Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies*. Bmj, 2014. **348**: p. g2467.
29. Ebell, M.H., T.N. Thai, and K.J. Royalty, *Cancer screening recommendations: an international comparison of high income countries*. Public Health Rev, 2018. **39**: p. 7.
30. Brenner, H., *Vorsorgekoloskopie – ein Erfolgsmodell in Deutschland*, in *Prävention gastroenterologischer Tumorerkrankungen: Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention*, D. Schilling and J. F. Riemann, Editors. 2020, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 141-148.
31. Hollenbach, M., J. Feisthammel, and A. Hoffmeister, *Endoscopic diagnosis, treatment, and follow-up of polyps of the lower gastrointestinal tract*. Internist (Berl), 2021. **62**(2): p. 151-162.
32. Corley, D.A., et al., *Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(14): p. 1298-1306.
33. Denzer, U., et al., *S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021–022*. Z Gastroenterol, 2015. **53**(12): p. E1-E227.
34. Atkin, W., et al., *Wide variation in adenoma detection rates at screening flexible sigmoidoscopy*. Gastroenterology, 2004. **126**(5): p. 1247-56.
35. Graff, R.E., et al., *Familial Risk and Heritability of Colorectal Cancer in the Nordic Twin Study of Cancer*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. **15**(8): p. 1256-1264.
36. Lowery, J.T., et al., *Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review*. Cancer, 2016. **122**(17): p. 2633-45.
37. Carr, P.R., et al., *Meat intake and risk of colorectal polyps: results from a large population-based screening study in Germany*. Am J Clin Nutr, 2017. **105**(6): p. 1453-1461.
38. Song, M., A.T. Chan, and J. Sun, *Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer*. Gastroenterology, 2020. **158**(2): p. 322-340.
39. Tabung, F.K., L.S. Brown, and T.T. Fung, *Dietary Patterns and Colorectal Cancer Risk: A Review of 17 Years of Evidence (2000-2016)*. Curr Colorectal Cancer Rep, 2017. **13**(6): p. 440-454.
40. Cespedes, E.M. and F.B. Hu, *Dietary patterns: from nutritional epidemiologic analysis to national guidelines*. Am J Clin Nutr, 2015. **101**(5): p. 899-900.

41. Fliss-Isakov, N., et al., *Mediterranean dietary components are inversely associated with advanced colorectal polyps: A case-control study*. World J Gastroenterol, 2018. **24**(24): p. 2617-2627.
42. Randi, G., et al., *Dietary patterns and the risk of colorectal cancer and adenomas*. Nutr Rev, 2010. **68**(7): p. 389-408.
43. Vieira, A.R., et al., *Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project*. Ann Oncol, 2017. **28**(8): p. 1788-1802.
44. Bastide, N.M., F.H. Pierre, and D.E. Corpet, *Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved*. Cancer Prev Res (Phila), 2011. **4**(2): p. 177-84.
45. Chen, H., et al., *Participation and yield of a population-based colorectal cancer screening programme in China*. Gut, 2019. **68**(8): p. 1450-1457.
46. Cho, E., et al., *Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(13): p. 1015-22.
47. Zeng, H., D.L. Lazarova, and M. Bordonaro, *Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention*. World J Gastrointest Oncol, 2014. **6**(2): p. 41-51.
48. Wong, J.M., et al., *Colonic health: fermentation and short chain fatty acids*. J Clin Gastroenterol, 2006. **40**(3): p. 235-43.
49. Wu, X., et al., *Effects of the intestinal microbial metabolite butyrate on the development of colorectal cancer*. J Cancer, 2018. **9**(14): p. 2510-2517.
50. Elce, A., et al., *Butyrate modulating effects on pro-inflammatory pathways in human intestinal epithelial cells*. Benef Microbes, 2017. **8**(5): p. 841-847.
51. Fliss-Isakov, N., et al., *A healthy lifestyle pattern has a protective association with colorectal polyps*. Eur J Clin Nutr, 2020. **74**(2): p. 328-337.
52. Muñoz, A. and M. Costa, *Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation*. Oxid Med Cell Longev, 2013. **2013**: p. 610950.
53. Ben, Q., et al., *Association Between Consumption of Fruits and Vegetables and Risk of Colorectal Adenoma: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis of Observational Studies*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(42): p. e1599.
54. Millen, A.E., et al., *Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in a cancer screening trial*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(6): p. 1754-64.
55. Joh, H.K., et al., *Simple Sugar and Sugar-Sweetened Beverage Intake During Adolescence and Risk of Colorectal Cancer Precursors*. Gastroenterology, 2021. **161**(1): p. 128-142.e20.
56. Rifkin, S.B., et al., *Yogurt consumption and colorectal polyps*. Br J Nutr, 2020. **124**(1): p. 80-91.
57. Lamprecht, S.A. and M. Lipkin, *Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis*. Ann N Y Acad Sci, 2001. **952**: p. 73-87.
58. Lamprecht, S.A. and M. Lipkin, *Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms*. Nat Rev Cancer, 2003. **3**(8): p. 601-14.
59. Mousavi, S.M., et al., *Age- and time-dependent changes in cancer incidence among immigrants to Sweden: colorectal, lung, breast and prostate cancers*. Int J Cancer, 2012. **131**(2): p. E122-8.
60. Anderson, J.C., et al., *Smoking and Other Risk Factors in Individuals With Synchronous Conventional High-Risk Adenomas and Clinically Significant Serrated Polyps*. Am J Gastroenterol, 2018. **113**(12): p. 1828-1835.
61. Baillie, L., M.B. Loughrey, and H.G. Coleman, *Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis*. Gastroenterology, 2017. **152**(1): p. 92-104.

62. Gacesa, R., et al., *Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population*. *Nature*, 2022. **604**(7907): p. 732-739.
63. Soltani, G., et al., *Obesity, diabetes and the risk of colorectal adenoma and cancer*. *BMC Endocr Disord*, 2019. **19**(1): p. 113.
64. Calle, E.E. and R. Kaaks, *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms*. *Nat Rev Cancer*, 2004. **4**(8): p. 579-91.
65. Curtin, K., et al., *Somatic alterations, metabolizing genes and smoking in rectal cancer*. *Int J Cancer*, 2009. **125**(1): p. 158-64.
66. Wang, T., et al., *Nicotine induced CpG methylation of Pax6 binding motif in StAR promoter reduces the gene expression and cortisol production*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011. **257**(3): p. 328-37.
67. Limsui, D., et al., *Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes*. *J Natl Cancer Inst*, 2010. **102**(14): p. 1012-22.
68. Nishihara, R., et al., *A prospective study of duration of smoking cessation and colorectal cancer risk by epigenetics-related tumor classification*. *Am J Epidemiol*, 2013. **178**(1): p. 84-100.
69. Botteri, E., et al., *Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis*. *Gastroenterology*, 2008. **134**(2): p. 388-95.
70. Figueiredo, J.C., et al., *Smoking-associated risks of conventional adenomas and serrated polyps in the colorectum*. *Cancer Causes Control*, 2015. **26**(3): p. 377-86.
71. Choi, Y.J., S.K. Myung, and J.H. Lee, *Light Alcohol Drinking and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies*. *Cancer Res Treat*, 2018. **50**(2): p. 474-487.
72. Seitz, H.K. and F. Stickel, *Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis*. *Nat Rev Cancer*, 2007. **7**(8): p. 599-612.
73. Sandler, R.S., et al., *Cigarette smoking, alcohol, and the risk of colorectal adenomas*. *Gastroenterology*, 1993. **104**(5): p. 1445-51.
74. Boakye, D., et al., *Associations between comorbidities and advanced stage diagnosis of lung, breast, colorectal, and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis*. *Cancer Epidemiol*, 2021. **75**: p. 102054.
75. Michalopoulou, E., et al., *Impact of comorbidities at diagnosis on the 10-year colorectal cancer net survival: A population-based study*. *Cancer Epidemiol*, 2021. **73**: p. 101962.
76. Larsson, S.C., N. Orsini, and A. Wolk, *Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(22): p. 1679-87.
77. Vu, H.T., et al., *Diabetes mellitus increases risk for colorectal adenomas in younger patients*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(22): p. 6946-52.
78. Hsu, P.K., et al., *Type 2 diabetes and the risk of colorectal polyps: A retrospective nationwide population-based study*. *Medicine (Baltimore)*, 2021. **100**(19): p. e25933.
79. Giovannucci, E., *Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence*. *J Nutr*, 2001. **131**(11 Suppl): p. 3109s-20s.
80. Elangovan, A., et al., *Colorectal Cancer, Age, and Obesity-Related Comorbidities: A Large Database Study*. *Dig Dis Sci*, 2021. **66**(9): p. 3156-3163.
81. Fliss-Isakov, N., et al., *Distinct Metabolic Profiles are Associated with Colorectal Adenomas and Serrated Polyps*. *Obesity (Silver Spring)*, 2017. **25 Suppl 2**: p. S72-s80.
82. Liu, C.S., et al., *Central obesity and atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome are associated with increased risk for colorectal adenoma in a Chinese population*. *BMC Gastroenterol*, 2010. **10**: p. 51.
83. Watanabe, Y., et al., *Association between colorectal polyps and hypertension treatment*. *J Dig Dis*, 2015. **16**(11): p. 649-55.

84. Bowers, K., et al., *A prospective study of anthropometric and clinical measurements associated with insulin resistance syndrome and colorectal cancer in male smokers.* Am J Epidemiol, 2006. **164**(7): p. 652-64.
85. Xie, C., et al., *Elevated serum triglyceride and low-density lipoprotein cholesterol promotes the formation of colorectal polyps.* BMC Gastroenterol, 2019. **19**(1): p. 195.
86. Coppola, J.A., et al., *Plasma lipid levels and colorectal adenoma risk.* Cancer Causes Control, 2015. **26**(4): p. 635-43.
87. Siddiqui, A.A., *Metabolic syndrome and its association with colorectal cancer: a review.* Am J Med Sci, 2011. **341**(3): p. 227-31.
88. van Duijnhoven, F.J., et al., *Blood lipid and lipoprotein concentrations and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.* Gut, 2011. **60**(8): p. 1094-102.
89. Brent, G.A., *Mechanisms of thyroid hormone action.* J Clin Invest, 2012. **122**(9): p. 3035-43.
90. Bach, L., et al., *Association between thyroid gland diseases and breast cancer: a case-control study.* Breast Cancer Res Treat, 2020. **182**(1): p. 207-213.
91. Syrigos, K.N., et al., *Thyroid autoantibodies and thyroid function in patients with gastric cancer.* Acta Oncol, 1994. **33**(8): p. 905-7.
92. Latteyer, S., et al., *Thyroxine promotes lung cancer growth in an orthotopic mouse model.* Endocr Relat Cancer, 2019. **26**(6): p. 565-574.
93. Rostkowska, O., et al., *Effects of thyroid hormone imbalance on colorectal cancer carcinogenesis and risk - a systematic review.* Endokrynol Pol, 2019. **70**(2): p. 190-197.
94. Gómez-Izquierdo, J., et al., *Subclinical hypothyroidism and the risk of cancer incidence and cancer mortality: a systematic review.* BMC Endocr Disord, 2020. **20**(1): p. 83.
95. Boursi, B., et al., *Thyroid dysfunction, thyroid hormone replacement and colorectal cancer risk.* J Natl Cancer Inst, 2015. **107**(6): p. djv084.
96. Yang, Y.S.H., et al., *Role of thyroid hormone-integrin $\alpha\beta3$ -signal and therapeutic strategies in colorectal cancers.* J Biomed Sci, 2021. **28**(1): p. 24.
97. Lee, Y.S., et al., *Thyroid Hormone Promotes β -Catenin Activation and Cell Proliferation in Colorectal Cancer.* Horm Cancer, 2018. **9**(3): p. 156-165.
98. Rennert, G., et al., *A case-control study of levothyroxine and the risk of colorectal cancer.* J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(8): p. 568-72.
99. Brechmann, T., A. Sperlbaum, and W. Schmiegel, *Levothyroxine therapy and impaired clearance are the strongest contributors to small intestinal bacterial overgrowth: Results of a retrospective cohort study.* World J Gastroenterol, 2017. **23**(5): p. 842-852.
100. Kuiper, J.G., et al., *Levothyroxine use and the risk of colorectal cancer: a large population-based case-control study.* Endocr Connect, 2022. **11**(1).
101. Dirk Haller, G.H., *Darmgesundheit und Mikrobiota essentials.* 2015: Springer Spektrum Wiesbaden.
102. Dominguez-Bello, M.G., et al., *Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(26): p. 11971-5.
103. Claesson, M.J., et al., *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly.* Nature, 2012. **488**(7410): p. 178-84.
104. Arumugam, M., et al., *Enterotypes of the human gut microbiome.* Nature, 2011. **473**(7346): p. 174-80.
105. Rakoff-Nahoum, S., et al., *Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis.* Cell, 2004. **118**(2): p. 229-41.

106. Mazmanian, S.K., et al., *An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system*. Cell, 2005. **122**(1): p. 107-18.
107. Cash, H.L., et al., *Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin*. Science, 2006. **313**(5790): p. 1126-30.
108. Mack, D.R., et al., *Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression*. Am J Physiol, 1999. **276**(4): p. G941-50.
109. Chung, H., et al., *Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota*. Cell, 2012. **149**(7): p. 1578-93.
110. Hamer, H.M., et al., *Review article: the role of butyrate on colonic function*. Aliment Pharmacol Ther, 2008. **27**(2): p. 104-19.
111. Eckburg, P.B., et al., *Diversity of the human intestinal microbial flora*. Science, 2005. **308**(5728): p. 1635-8.
112. Le Chatelier, E., et al., *Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers*. Nature, 2013. **500**(7464): p. 541-6.
113. Ott, S.J., et al., *Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease*. Gut, 2004. **53**(5): p. 685-693.
114. Feng, Q., et al., *Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence*. Nat Commun, 2015. **6**: p. 6528.
115. Loftus, M., S.A.-D. Hassouneh, and S. Yooseph, *Bacterial community structure alterations within the colorectal cancer gut microbiome*. BMC Microbiology, 2021. **21**(1): p. 98.
116. Tilg, H., et al., *The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer*. Cancer Cell, 2018. **33**(6): p. 954-964.
117. Baxter, N.T., et al., *Structure of the gut microbiome following colonization with human feces determines colonic tumor burden*. Microbiome, 2014. **2**: p. 20.
118. Rubinstein, M.R., et al., *Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin*. Cell Host Microbe, 2013. **14**(2): p. 195-206.
119. Noshu, K., et al., *Association of Fusobacterium nucleatum with immunity and molecular alterations in colorectal cancer*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(2): p. 557-66.
120. Wu, S., et al., *A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses*. Nat Med, 2009. **15**(9): p. 1016-22.
121. Pop, O.L., et al., *An Overview of Gut Microbiota and Colon Diseases with a Focus on Adenomatous Colon Polyps*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(19).
122. Mori, G., et al., *Shifts of Faecal Microbiota During Sporadic Colorectal Carcinogenesis*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 10329.
123. Ou, J., et al., *Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans*. Am J Clin Nutr, 2013. **98**(1): p. 111-20.
124. O'Keefe, S.J., et al., *Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans*. Nat Commun, 2015. **6**: p. 6342.
125. Song, M., W.S. Garrett, and A.T. Chan, *Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention*. Gastroenterology, 2015. **148**(6): p. 1244-60.e16.
126. Cai, W.J., et al., *Hydrogen sulfide induces human colon cancer cell proliferation: role of Akt, ERK and p21*. Cell Biol Int, 2010. **34**(6): p. 565-72.
127. Attene-Ramos, M.S., et al., *Hydrogen sulfide induces direct radical-associated DNA damage*. Mol Cancer Res, 2007. **5**(5): p. 455-9.
128. Yazici, C., et al., *Race-dependent association of sulfidogenic bacteria with colorectal cancer*. Gut, 2017. **66**(11): p. 1983-1994.

129. Turnbaugh, P.J., et al., *A core gut microbiome in obese and lean twins*. Nature, 2009. **457**(7228): p. 480-4.
130. Ley, R.E., et al., *Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity*. Nature, 2006. **444**(7122): p. 1022-3.
131. Estaki, M., et al., *Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions*. Microbiome, 2016. **4**(1): p. 42.
132. ALLEN, J.M., et al., *Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2018. **50**(4): p. 747-757.
133. Schult, D., et al., *Systematic Evaluation of Clinical, Nutritional and Fecal Microbial Factors for their Association with Colorectal Polyps*. Clinical and Translational Gastroenterology, 2023: p. 10.14309/ctg.0000000000000660.
134. Reitmeier, S., et al., *Comparing Circadian Rhythmicity in the Human Gut Microbiome*. STAR Protoc, 2020. **1**(3): p. 100148.
135. Lagkouvardos, I., et al., *Rhea: a transparent and modular R pipeline for microbial profiling based on 16S rRNA gene amplicons*. PeerJ, 2017. **5**: p. e2836.
136. Chen, J., et al., *Associating microbiome composition with environmental covariates using generalized UniFrac distances*. Bioinformatics, 2012. **28**(16): p. 2106-13.
137. Douglas, G.M., et al., *PICRUSt2 for prediction of metagenome functions*. Nat Biotechnol, 2020. **38**(6): p. 685-688.
138. Song, J.W. and K.C. Chung, *Observational studies: cohort and case-control studies*. Plast Reconstr Surg, 2010. **126**(6): p. 2234-2242.
139. Bispo Júnior, J.P., *Social desirability bias in qualitative health research*. Rev Saude Publica, 2022. **56**: p. 101.
140. Sharma, U., D. Pal, and R. Prasad, *Alkaline phosphatase: an overview*. Indian J Clin Biochem, 2014. **29**(3): p. 269-78.
141. Malo, M.S., et al., *Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota*. Gut, 2010. **59**(11): p. 1476-1484.
142. Lallès, J.-P., *Recent advances in intestinal alkaline phosphatase, inflammation, and nutrition*. Nutrition Reviews, 2019. **77**(10): p. 710-724.
143. Ali, A.T., J.E. Paiker, and N.J. Crowther, *The Relationship Between Anthropometry and Serum Concentrations of Alkaline Phosphatase Isoenzymes, Liver Enzymes, Albumin, and Bilirubin*. American Journal of Clinical Pathology, 2006. **126**(3): p. 437-442.
144. Malo, M.S., *A High Level of Intestinal Alkaline Phosphatase Is Protective Against Type 2 Diabetes Mellitus Irrespective of Obesity*. EBioMedicine, 2015. **2**(12): p. 2016-23.
145. Saif, M.W., D. Alexander, and C.M. Wicox, *Serum Alkaline Phosphatase Level as a Prognostic Tool in Colorectal Cancer: A Study of 105 patients*. J Appl Res, 2005. **5**(1): p. 88-95.
146. Hung, H.Y., et al., *Preoperative alkaline phosphatase elevation was associated with poor survival in colorectal cancer patients*. Int J Colorectal Dis, 2017. **32**(12): p. 1775-1778.
147. Ai, D., et al., *Identifying Gut Microbiota Associated With Colorectal Cancer Using a Zero-Inflated Lognormal Model*. Front Microbiol, 2019. **10**: p. 826.
148. Lozupone, C.A., et al., *Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota*. Nature, 2012. **489**(7415): p. 220-30.
149. Hale, V.L., et al., *Shifts in the Fecal Microbiota Associated with Adenomatous Polyps*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017. **26**(1): p. 85-94.

150. Flanagan, L., et al., *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014. **33**(8): p. 1381-90.
151. McCoy, A.N., et al., *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas. *PLoS One*, 2013. **8**(1): p. e53653.
152. Shen, X.J., et al., *Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas*. *Gut Microbes*, 2010. **1**(3): p. 138-47.
153. Reyman, M., et al., *Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial*. *Nat Commun*, 2022. **13**(1): p. 893.
154. Hamady, M. and R. Knight, *Microbial community profiling for human microbiome projects: Tools, techniques, and challenges*. *Genome Res*, 2009. **19**(7): p. 1141-52.
155. Peters, B.A., et al., *The gut microbiota in conventional and serrated precursors of colorectal cancer*. *Microbiome*, 2016. **4**(1): p. 69.
156. Mira-Pascual, L., et al., *Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers*. *J Gastroenterol*, 2015. **50**(2): p. 167-79.
157. Larsson, S.C., et al., *Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: the Swedish Mammography Cohort*. *Int J Cancer*, 2005. **113**(5): p. 829-34.
158. Dejea, C.M., et al., *Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. **111**(51): p. 18321-6.
159. Powles, S.T.R., et al., *Effects of bowel preparation on intestinal bacterial associated urine and faecal metabolites and the associated faecal microbiome*. *BMC Gastroenterol*, 2022. **22**(1): p. 240.
160. Tropini, C., et al., *Transient Osmotic Perturbation Causes Long-Term Alteration to the Gut Microbiota*. *Cell*, 2018. **173**(7): p. 1742-1754.e17.

8 Abbildungsverzeichnis

8.1 Tabellen

Tabelle 1: Nachsorgeintervalle nach Abtragung der Polypen [11]	13
Tabelle 2: Alle untersuchten Parameter in der Studie. AP = alkalische Phosphatase, ASS = Acetylsalicylsäure, BMI = Body-Mass-Index, CRP = C-reaktives Protein, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, HDL = high-density Lipoprotein, LDH = Lactatdehydrogenase, LDL = low-density Lipoprotein, NA = nicht verfügbar. Häufiger Konsum = mehrmals pro Woche oder täglich, gelegentlicher Konsum = mehrmals im Monat oder einmal pro Woche, seltener Konsum = einmal im Monat oder seltener. Körperlich aktiv = Mindestens 2 Stunden körperliche Betätigung pro Woche oder mindestens 30 Minuten Radfahren pro Tag oder mindestens eine Stunde Gehen pro Tag. Mit * markierte Parameter unterlagen einer multivariaten logistischen Regression. Für die Berechnung des p-Werts wurden der Fisher-Exact-Test und der ungepaarte t-Test verwendet.	34
Tabelle 3: Histologische Verteilung der Polypensubtypen sowie Vorhandensein von Risikofaktoren. HP = hyperplastischer Polyp, SSL = sessil serratierte Läsion, TA = tubuläres Adenom, TSA = traditionell serratiertes Adenom, TVA = tubulovillöses Adenom. N= Anzahl von Patienten mit mindestens einem der entsprechenden Polypen.....	40
Tabelle 4: Variablen mit signifikanten Unterschieden bei Patienten mit nicht-malignen KP im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten.	41
Tabelle 5: Variablen mit signifikanten Unterschieden bei Patienten mit adenomatösen Polypen im Vergleich zu Patienten mit serratierten Läsionen. CRP = C-reaktives Protein....	42
Tabelle 6: Variablen mit signifikanten Unterschieden bei Patienten mit Adenomen oder SSL/TSA mit einer Größe ≥ 10 mm im Vergleich zu Patienten ohne dieses Merkmal. HDL = high-density Lipoprotein.	43
Tabelle 7: Variablen mit signifikanten Unterschieden bei Patienten mit der Anzahl der Adenome oder SSL/TSA ≥ 3 im Vergleich zu Patienten ohne dieses Merkmal.....	44
Tabelle 8: Variablen mit signifikanten Unterschieden bei Patienten mit tubulovillösen Adenomen im Vergleich zu Patienten ohne dieses Merkmal.....	44
Tabelle 9: Variablen mit signifikanten Unterschieden bei Patienten mit dysplastischen KP oder KRK im Vergleich zu Patienten ohne dieses Merkmal. AP = alkalische Phosphatase...	45

8.2 Abbildungen

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienaufbaus	23
Abbildung 2: Überblick über die Materialverfügbarkeit in den Kohorten.....	38
Abbildung 3: Alters- und BMI-Verteilung.....	38
Abbildung 4: Relative Häufigkeit der bakteriellen Phyla bei Kontroll- sowie KP-Kohorte (übersetzt nach [133])......	47
Abbildung 5: Alpha-Diversität in der gesamten Kohorte (übersetzt nach [133]).	47
Abbildung 6: Die durch die klinischen Kovariablen beeinflusste Variabilität in der Zusammensetzung des Mikrobioms. Alle Merkmale zeigten einen signifikanten Einfluss ($p <$	

0,05), angezeigt als Anteile der Variabilität, basierend auf R2 Adonis. DM = Diabetes mellitus (übersetzt nach [133]). 48

9 Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich herzlich bei Prof. Dr. med. Michael Quante für die Vergabe dieses interessanten Themas und Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe zu promovieren. Durch die Promotion konnte ich viele wertvolle Erfahrungen sammeln und mich weiterentwickeln.

Ein besonders großer Dank geht an meinen Betreuer Dr. med. David Schult-Hannemann für seine Unterstützung, wertvolle Rückmeldungen und unerschöpfliche Geduld. Zudem danke ich Dr. med. Moritz Middelhoff für seine Hilfe bei Ausarbeitung des Themas sowie Hilfe bei Fertigstellung der Dissertation im finalen Stadium. Ich bedanke mich bei Dr. med. Carlo Maurer für seine große Unterstützung bei Durchführung und Auswertung der statistischen Tests und Mikrobiomanalyse.

Für die gute Zusammenarbeit und Möglichkeit der Probensammlung bedanke ich mich bei allen Arbeitsgruppen der SFB 1371, dem ganzen ColoBac-Team sowie Ärzten und Ärztinnen und Pflegepersonal der endoskopischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikums rechts der Isar.

Für das Korrekturlesen und hilfreiche Hinweise danke ich Elmar Strzelczyk. Zuletzt danke ich meinen Eltern, meinem Partner Pavel, Clara sowie Steffi und Rupert Althaus für die Motivation und Unterstützung in dieser oft schwierigen Zeit. Ohne euch wäre diese Arbeit und mein Weg zur Assistenzärztin nicht möglich gewesen.