

Wie entstehen chronisch-entzündliche Darmerkrankungen?

Andreas Sturm
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Gastroenterologie

DRK Kliniken Berlin | Westend
Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité
Universitätsmedizin Berlin

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)

M. Crohn und Colitis ulcerosa sind chronische, in der Regel nicht selbst abheilende Entzündungen des Darmes, die in ca. 30% der Fälle auch anderer Organe wie z.B. Gelenke oder die Haut betreffen können (extraintestinale Manifestation).

Die Erkrankung ist bislang nicht heilbar und hat einen hohen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen. Sie bedarf meist einer lebenslangen Therapie.

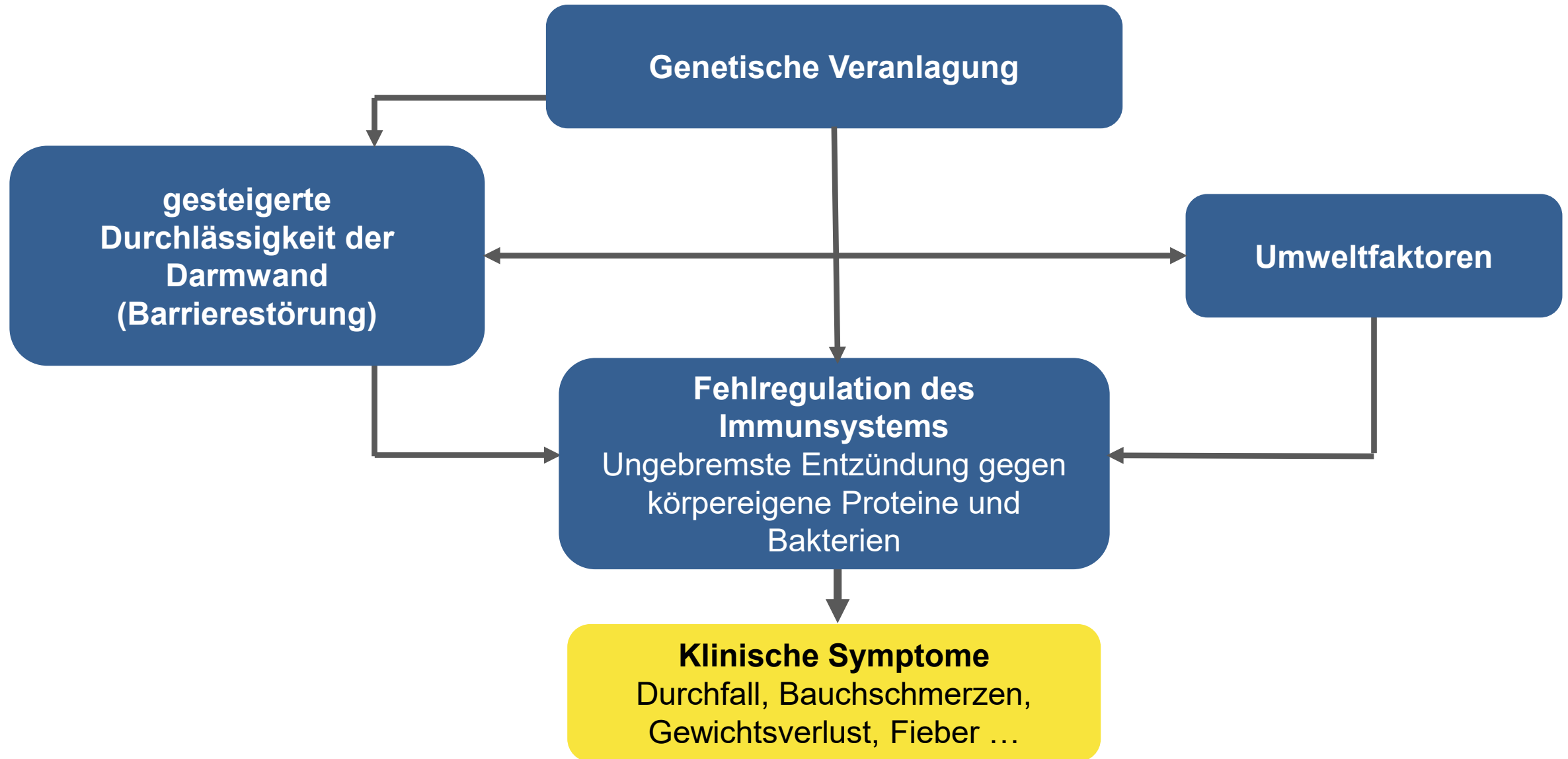
Häufigkeit und wichtigsten Symptome

In Deutschland leiden ca. 200.000 Menschen mit M. Crohn und 200.000 Menschen an einer Colitis ulcerosa. Das Geschlechterverhältnis ist ausgewogen.

Der Altersgipfel bei Erstdiagnose liegt bei 16-25 Jahre, ein 2. Altersgipfel liegt bei ca. 50 Jahren.

Hauptsymptome der Erkrankungen sind anhaltende Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Dringlichkeit, rektaler Blutabgang, Müdigkeit, Anämie und Gelenkbeschwerden.

Ursachen der CED



Genetische Veranlagung (Prädisposition) bei M. Crohn und Colitis ulcerosa – aber keine Erberkrankung

Familiäre Häufung: In 10% gibt es eine positive Familienanamnese

Das Risiko eine CED zu bekommen ist bei CED-erkrankten Eltern ca. 10-fach erhöht, aber die allermeisten CED-Eltern geben die Erkrankung nicht an ihre Kinder weiter!

Genetische Empfänglichkeit – aber keine Erbkrankheit!

Zwillinge:

Wenn ein genetisch identischer Ein-Eiiger Zwilling M. Crohn hat, ist die Wahrscheinlichkeit seines Zwillings auch einen M. Crohn zu bekommen ca. 30%

Bei Colitis ulcerosa ca. 15%

Verwandtschaft mit CED:

Risiko ca. 5 bis 10-fach erhöht für Verwandte I°



Risiko-Gene:

z.B. das NOD2-Gen: Bei einer Veränderung (Mutation) auf diesem Gen ist man für M. Crohn sehr empfänglich

Das NOD2-Gen ist für die Erkennung und Bekämpfung von Darmbakterien verantwortlich

Welche Rolle spielen die Gene?

Zwillingsstudien:

Wenn ein genetisch identischer Ein-Eiiger Zwilling M. Crohn hat, liegt die Wahrscheinlichkeit seines Zwillings auch einen M. Crohn zu bekommen bei ca. 30%.

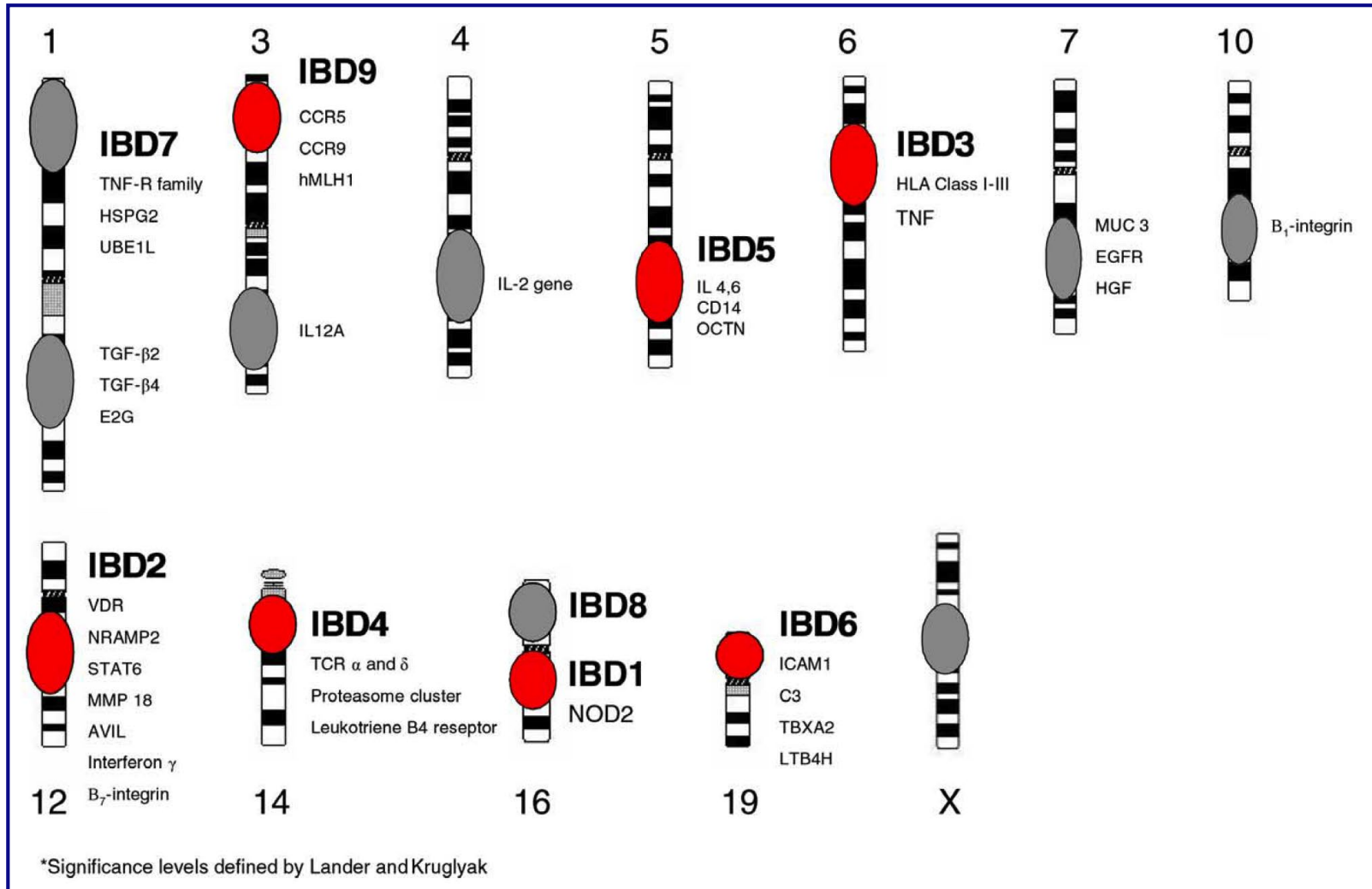
Die entsprechende Wahrscheinlichkeit bei Colitis ulcerosa liegt bei ca. 15%

Risiko-Gene:

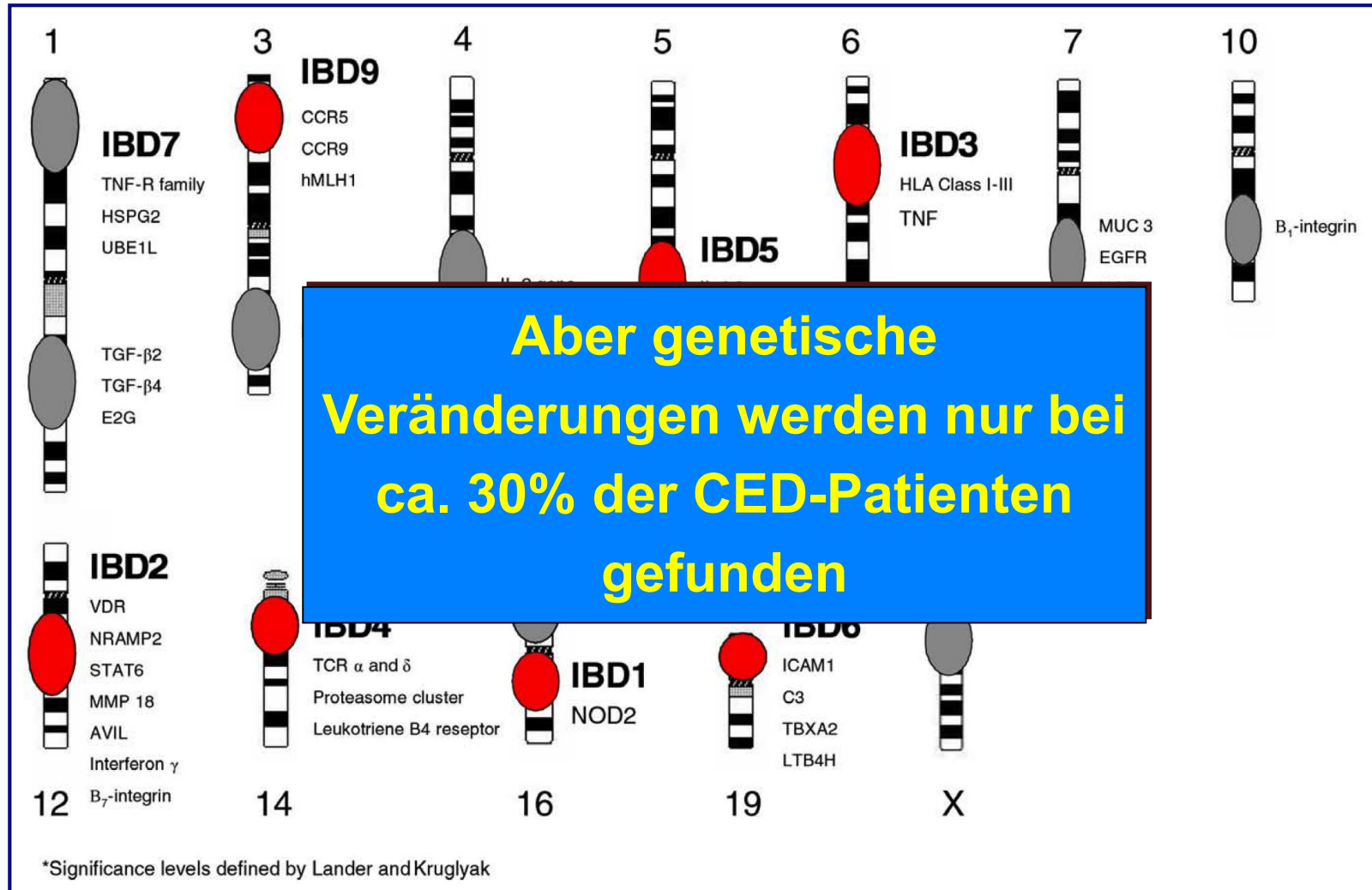
z.B. das NOD2-Gen: Bei einer Veränderung (Mutation) auf diesem Gen ist man für M. Crohn 20-40x mehr empfänglich. Das Protein NOD2 ist ein Rezeptor für Fremdstoffe im angeborenen Immunsystem. Eine Mutation auf diesem Gen liegt bei 30–40 % der Patienten mit Morbus Crohn vor (verglichen mit 6-7 % bei gesunden Europäern).



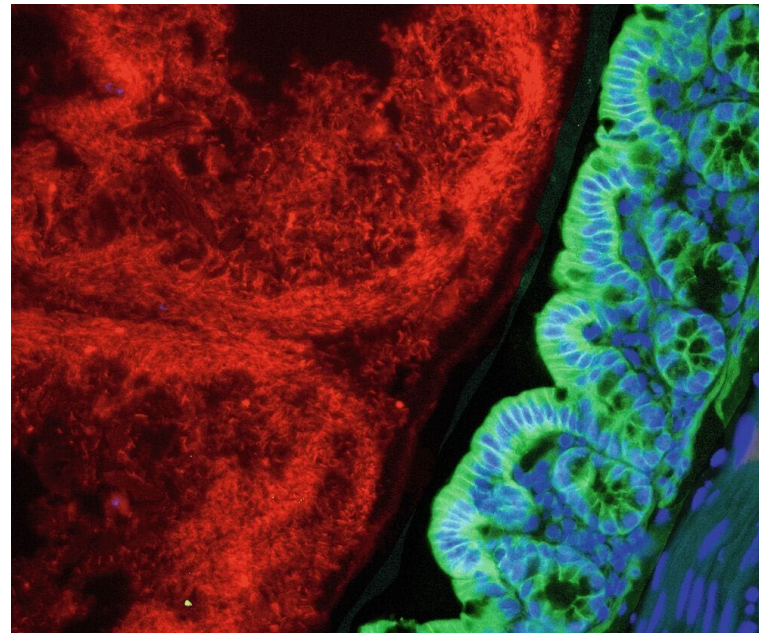
Bei CED-veränderte Gene



Bei CED-veränderte Gene



Normalerweise wird der Körper vor dem direkten Kontakt durch die Darmbakterien geschützt

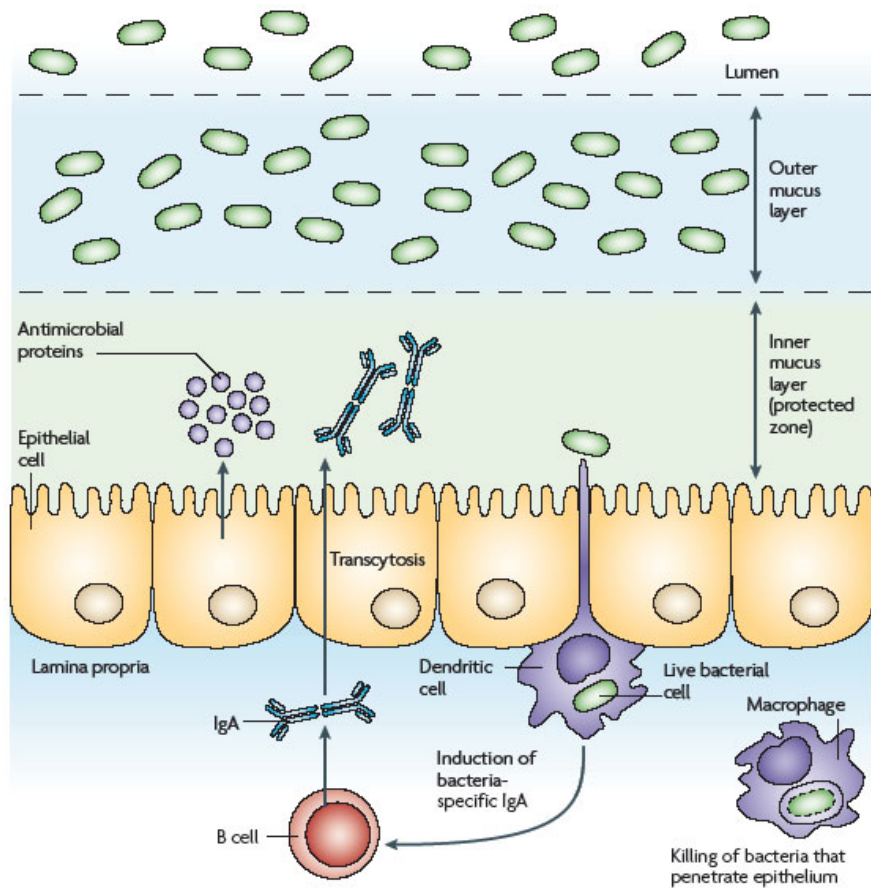


Mikroskopische Aufnahme von Darmgewebe. Grün: Epithelzellen. Rot: Bakterien im Inneren des Darmes (Bild: Saskia Weber-Stiehl, IKMB, Uni Kiel)

Bei CED hat die Darmflora und der Darminhalt einen direkten Kontakt zu der Barriere aus Epithelzellen

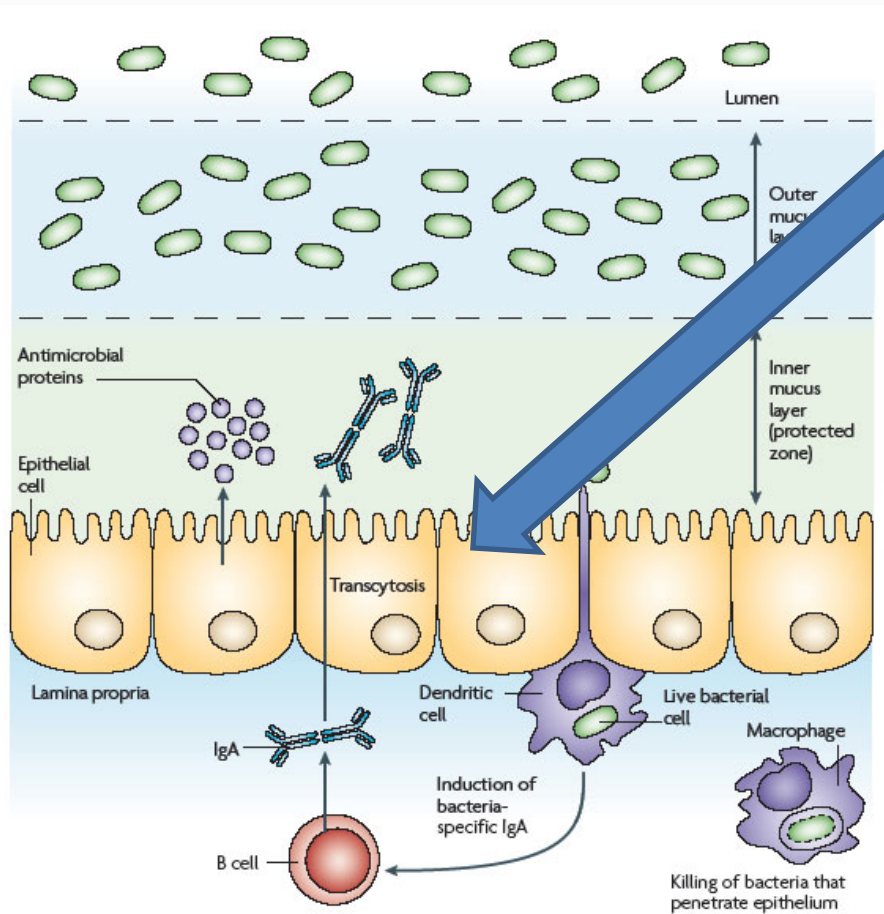


Intestinale Barriere



- **Epithelzellschicht**
- **Schleim**
 - Gerüst aus Eiweiß/Zuckerketten
 - mechanische Barriere
- **Defensine**
 - = antimikrobielle Peptide (körpereigene Antibiotika)
 - Permeabilisierung von Mikroorganismen
 - Produktion: Paneth-Zellen im Dünndarm
- **IgA Antikörper**

Intestinale Barriere



• Epithelzellschicht

• Schleim

- Gerüst aus Eiweiß/Zuckerketten
- mechanische Barriere

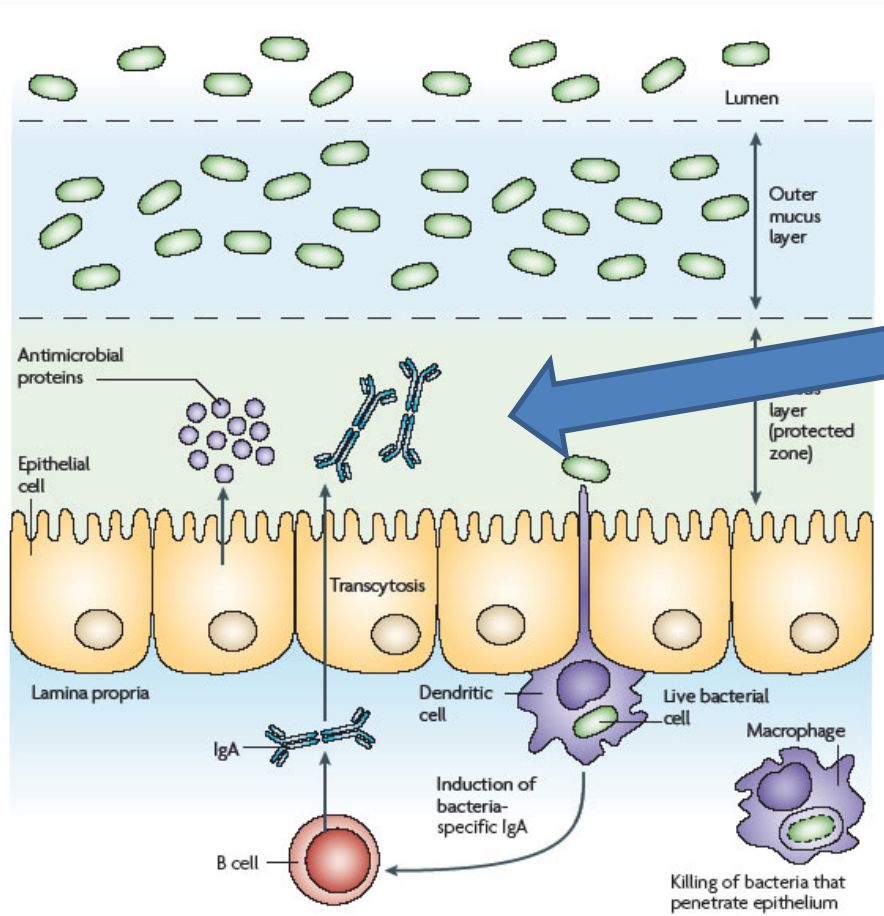
• Defensine

= antimikrobielle Peptide (körpereigene Antibiotika)

- Permeabilisierung von Mikroorganismen
- Produktion: Paneth-Zellen im Dünndarm

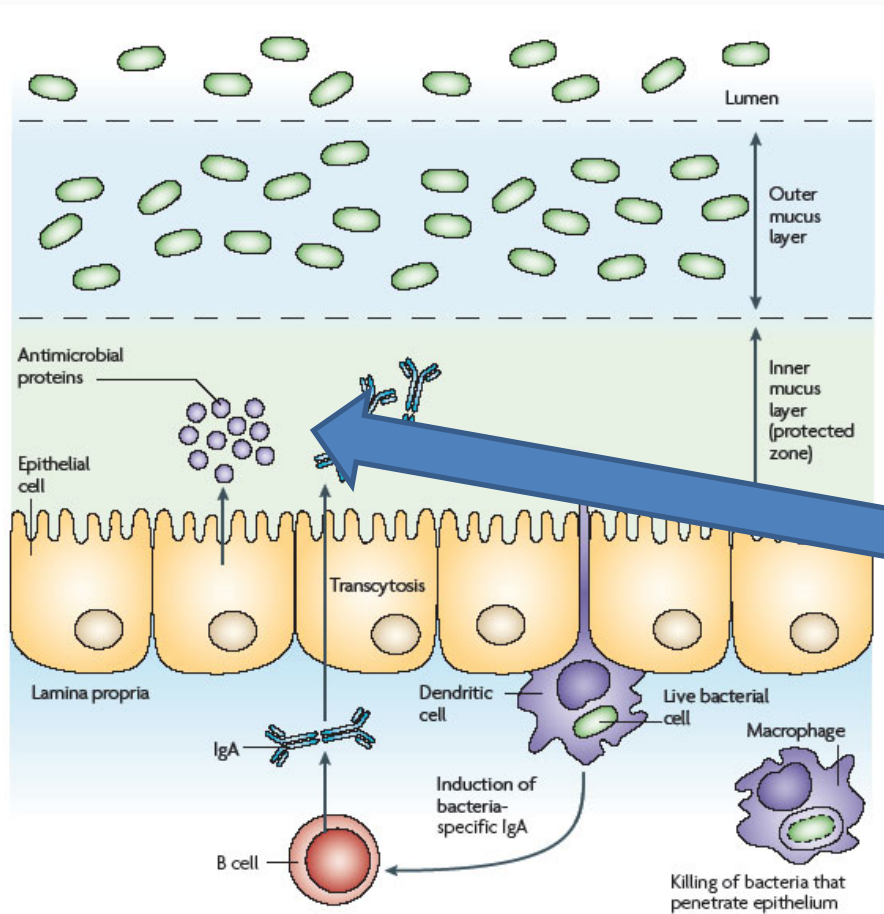
• IgA Antikörper

Intestinale Barriere



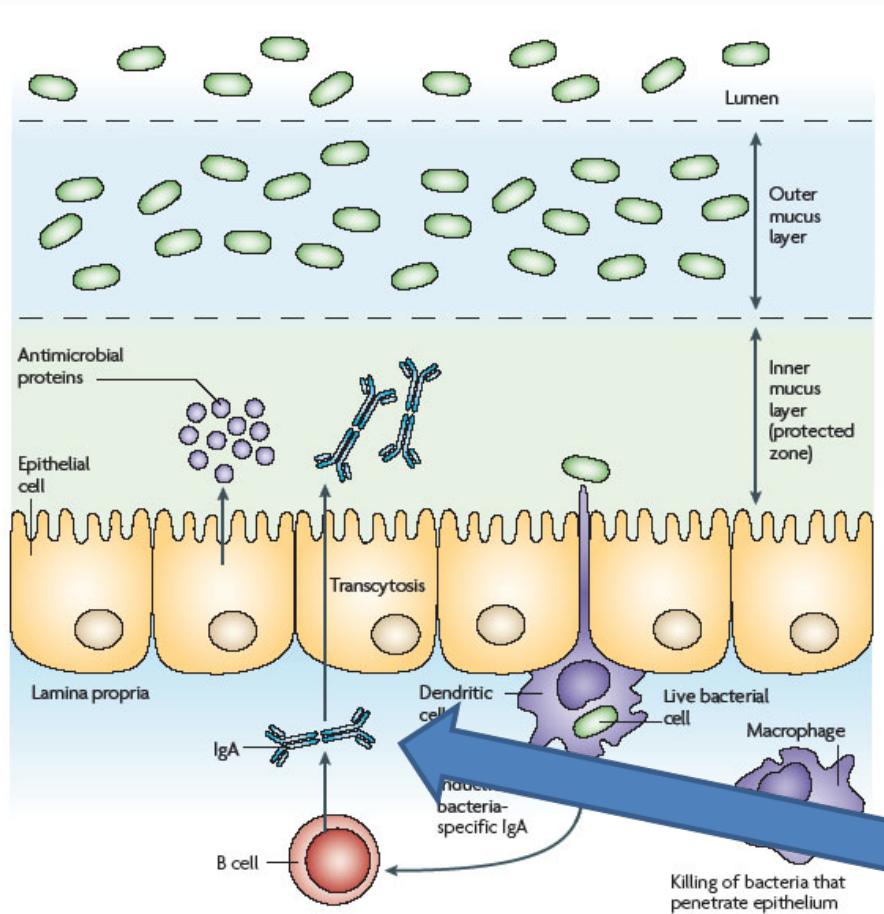
- **Epithelzellschicht**
- **Schleim**
 - Gerüst aus Eiweiß/Zuckerketten
 - mechanische Barriere
- **Defensine**
 - = antimikrobielle Peptide (körpereigene Antibiotika)
 - Permeabilisierung von Mikroorganismen
 - Produktion: Paneth-Zellen im Dünndarm
- **IgA Antikörper**

Intestinale Barriere



- **Epithelzellschicht**
- **Schleim**
 - Gerüst aus Eiweiß/Zuckerketten
 - mechanische Barriere
- **Defensive**
 - = antimikrobielle Peptide (körpereigene Antibiotika)
 - Permeabilisierung von Mikroorganismen
 - Produktion: Paneth-Zellen im Dünndarm
- **IgA Antikörper**

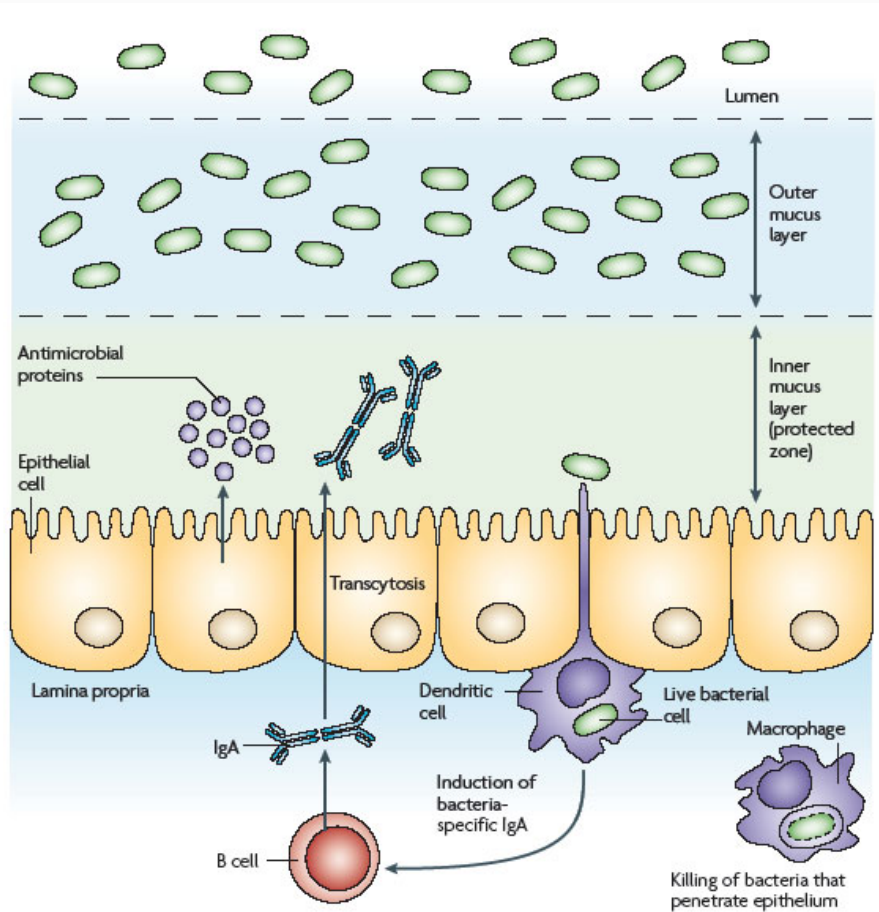
Intestinale Barriere



- **Epithelzellschicht**
- **Schleim**
 - Gerüst aus Eiweiß/Zuckerketten
 - mechanische Barriere
- **Defensine**
 - = antimikrobielle Peptide (körpereigene Antibiotika)
 - Permeabilisierung von Mikroorganismen
 - Produktion: Paneth-Zellen im Dünndarm

IgA Antikörper

Intestinale Barrierestörung bei CED

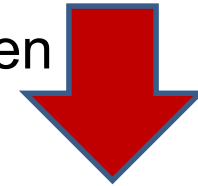


- **Epithelzellschicht**



- **Schleim**

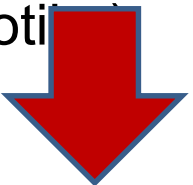
- Gerüst aus Eiweiß/Zuckerketten
- mechanische Barriere



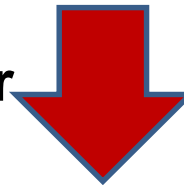
- **Defensine**

= antimikrobielle Peptide (körpereigene Antibiotika)

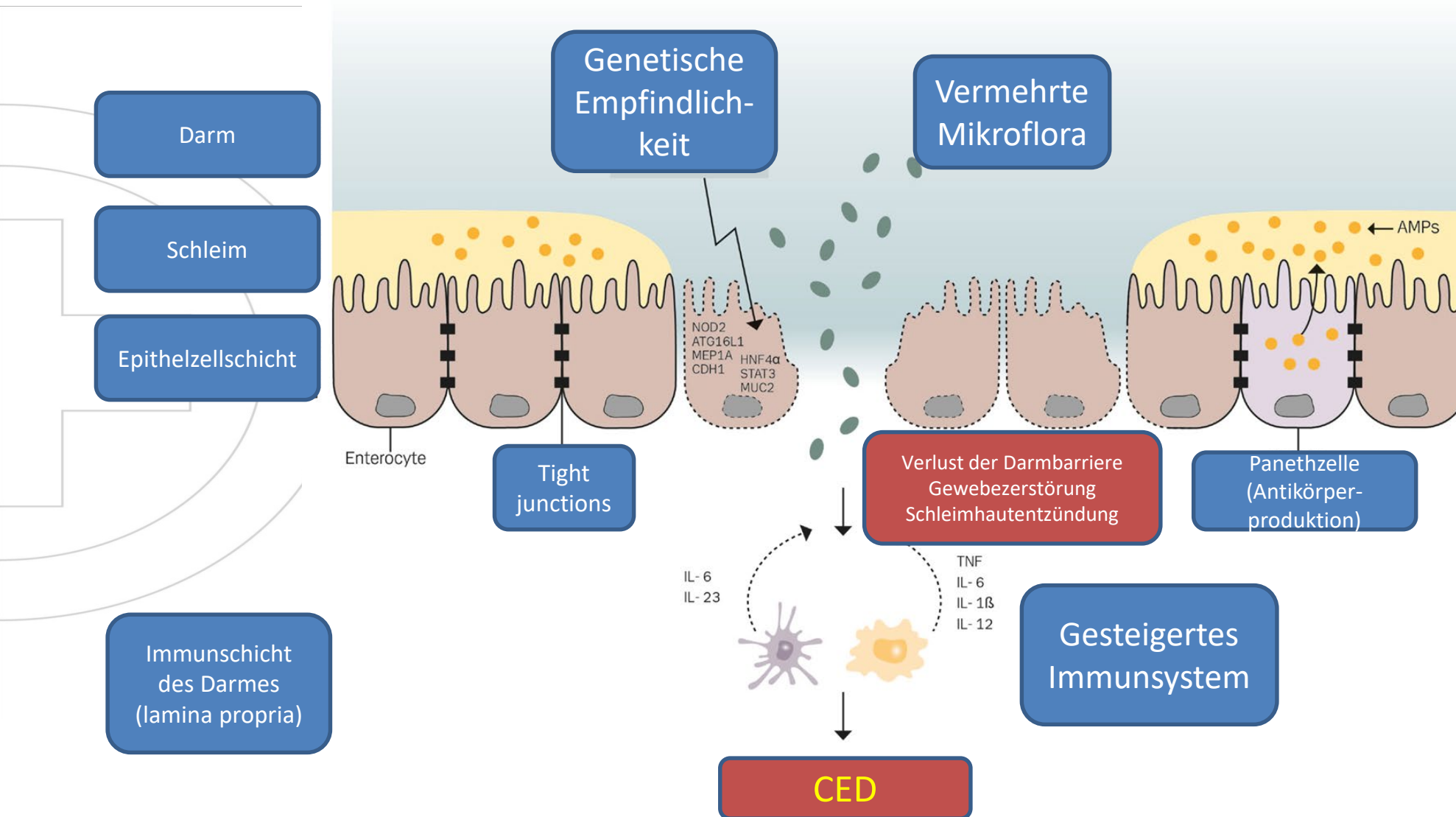
- Permeabilisierung von Mikroorganismen
- Produktion: Paneth-Zellen im Dünndarm



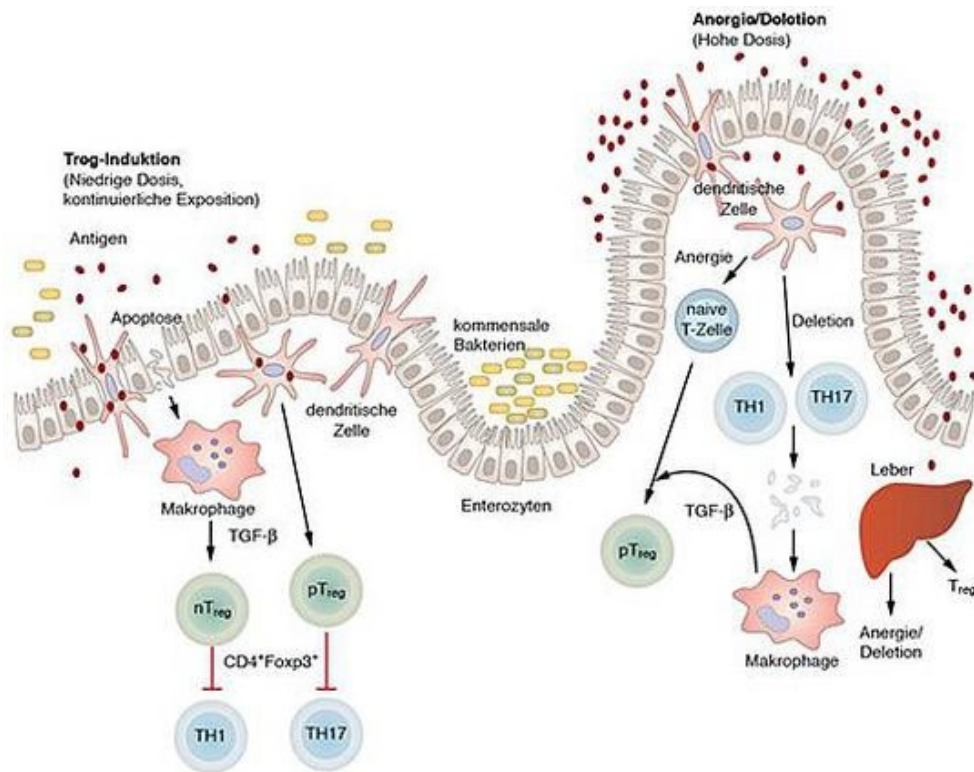
- **IgA Antikörper**



Was passiert im Darm?

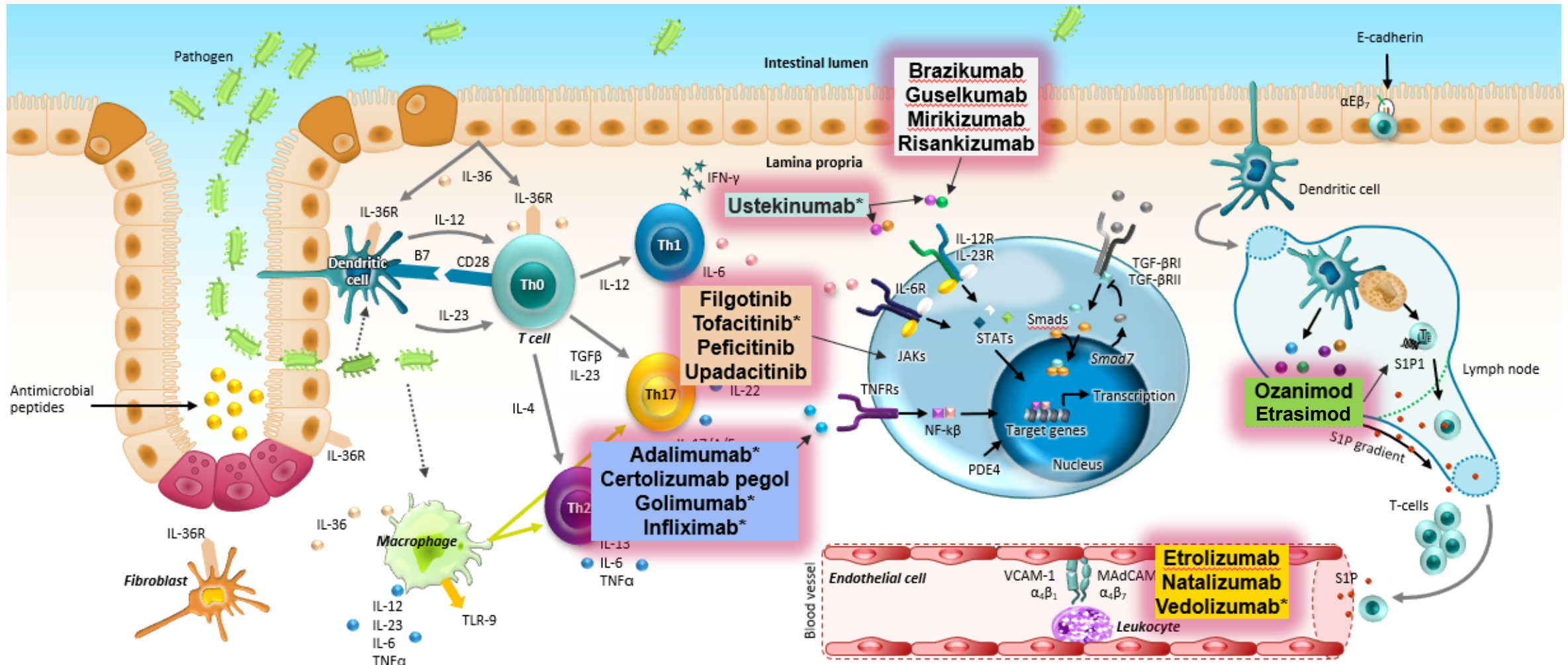


Aktivierung des Darm-assoziierten Immunsystems

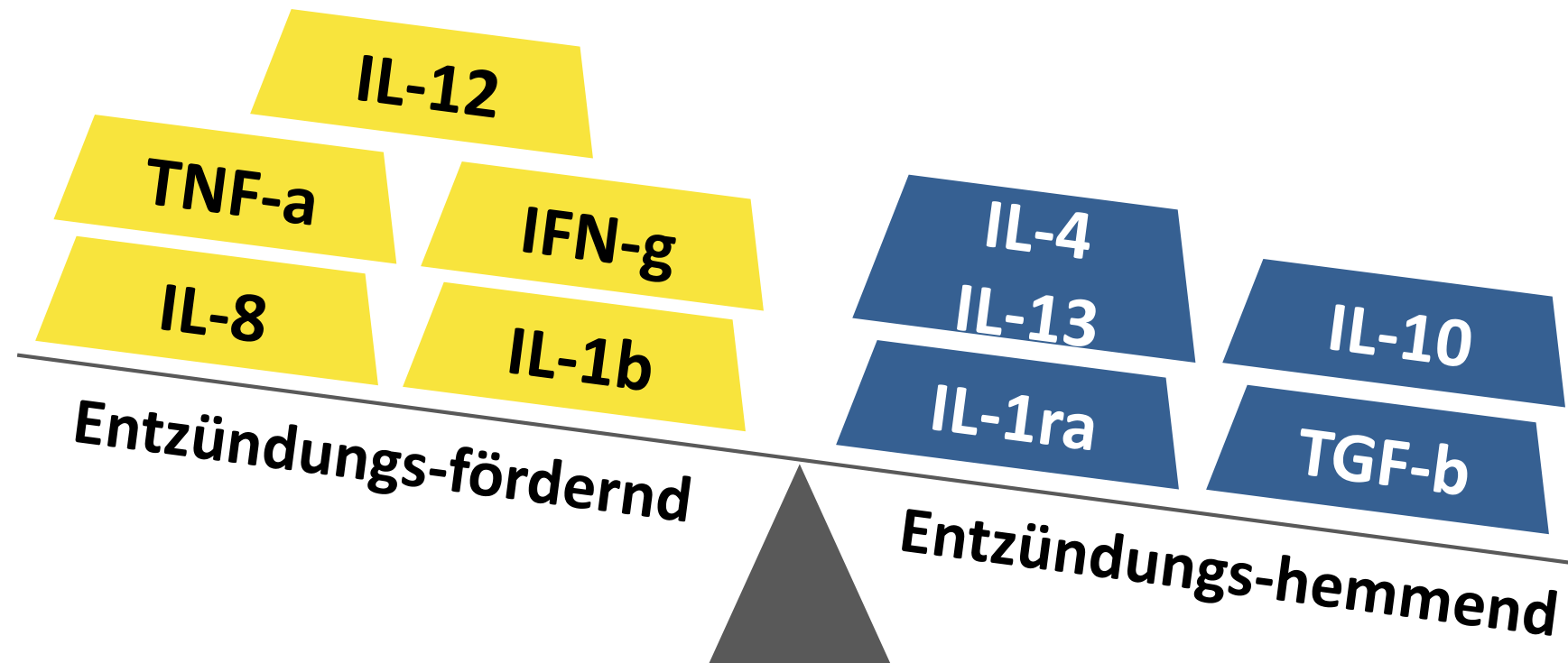


	Angeborenes Immunsystem	Erworbenes Immunsystem
	Schützt an Oberflächen	spezifisch Immunolog. Gedächtnis
Zellen	Neutrophile Granulozyten NK-Zellen Dendritische Zellen	Lymphozyten: T-Zellen B-Zellen (> Plasmazellen)
Lösliche Bestandteile	Antikörper (IgA) Defensine Komplementsystem Zytokine	Spezifische Antikörper (produziert von B-Zellen) Zytokine

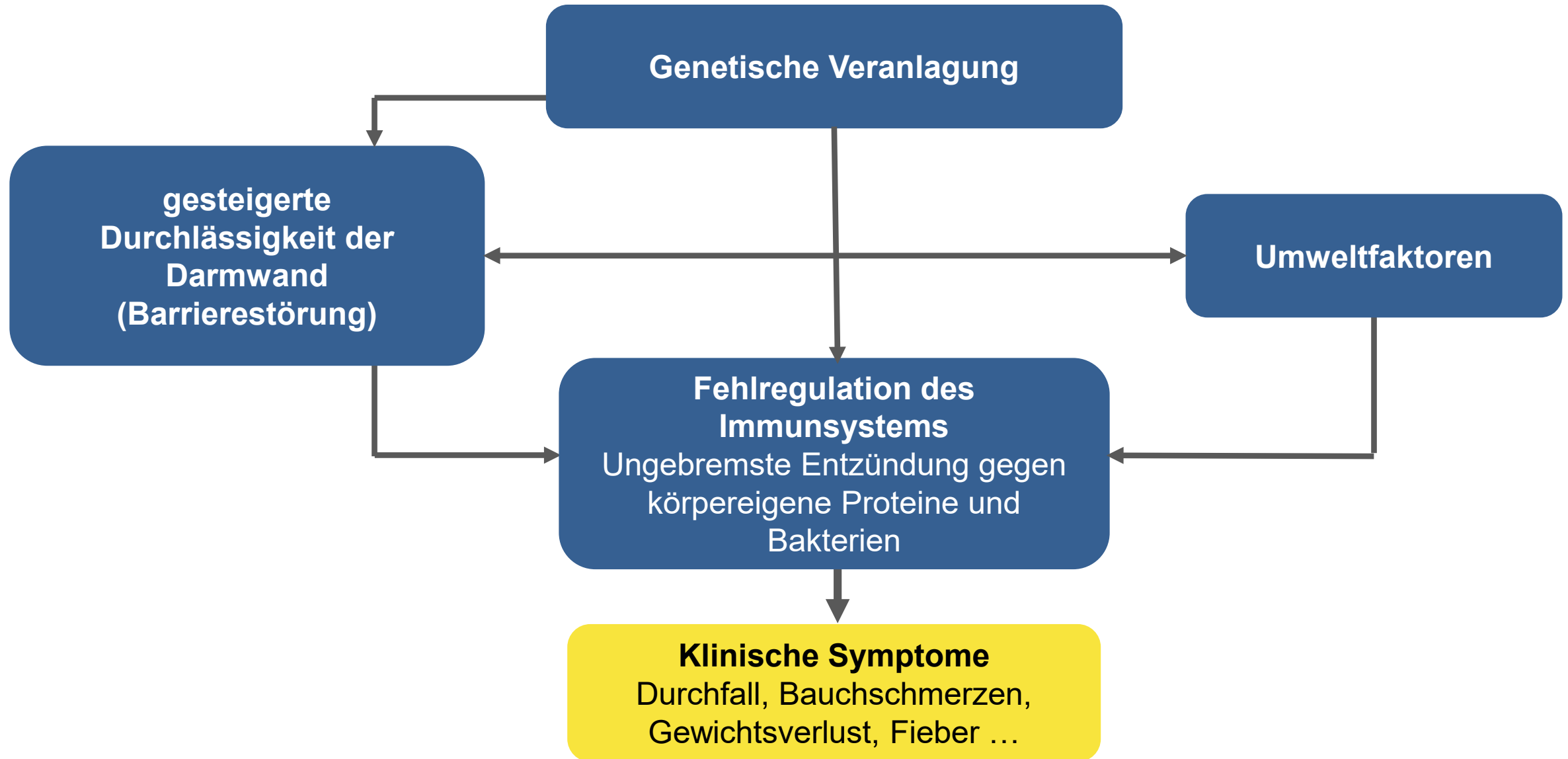
Ein verbessertes Verständnis der Immunpathogenese hilft bei der Biologikaentwicklung



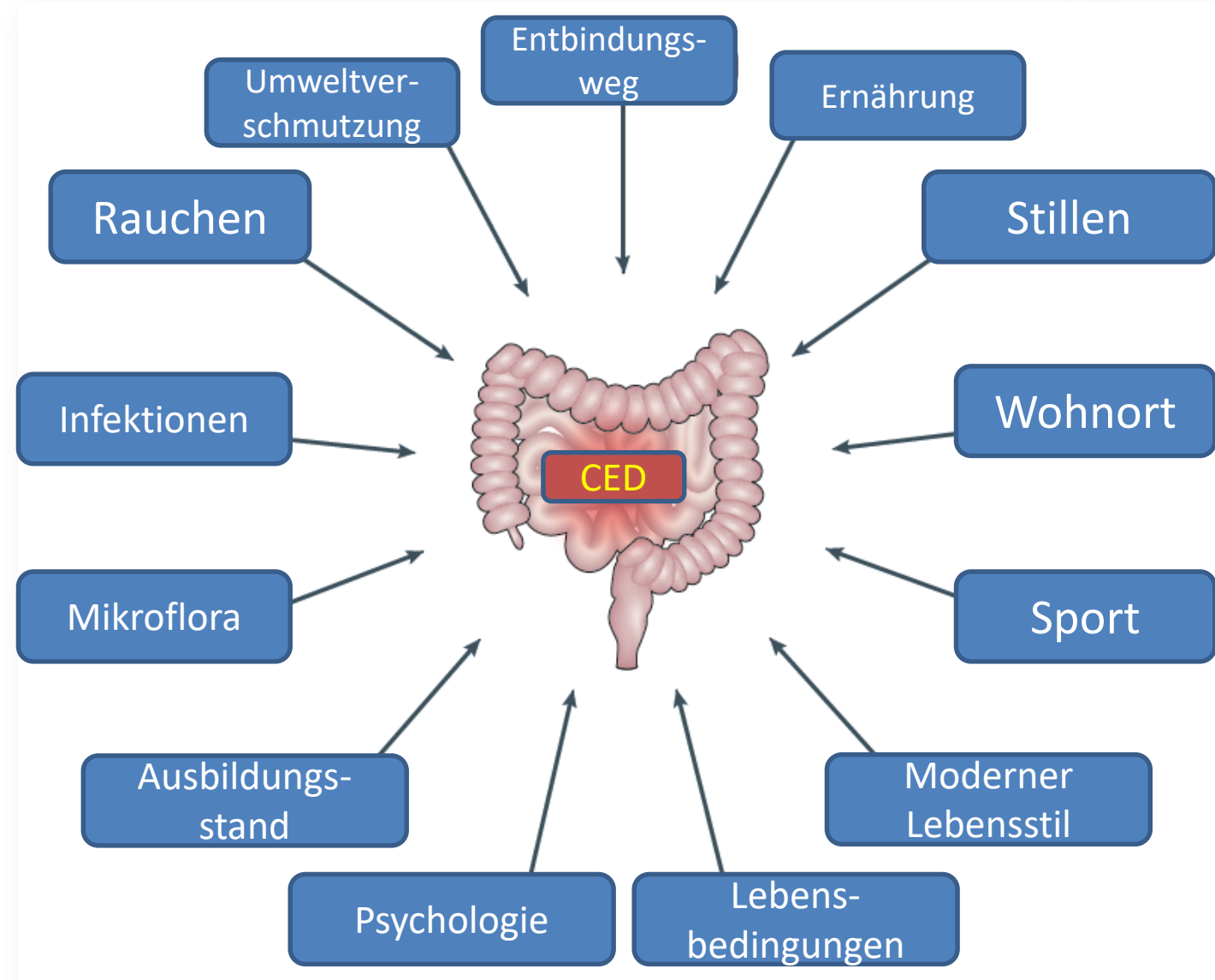
Bei CED ist die Immunhomöostase gestört Überproduktion von entzündungs-fördernden Zytokinen



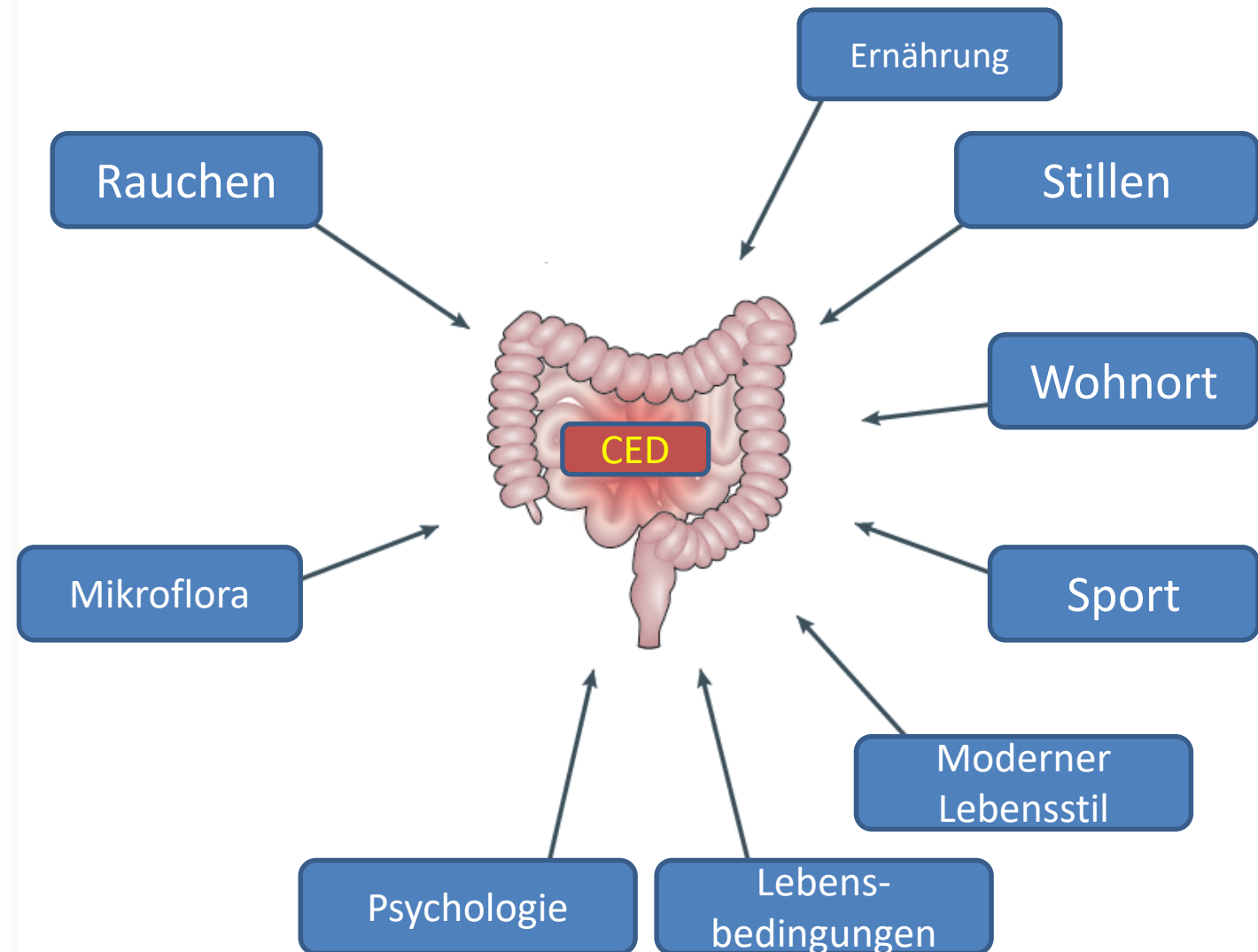
Ursachen der CED

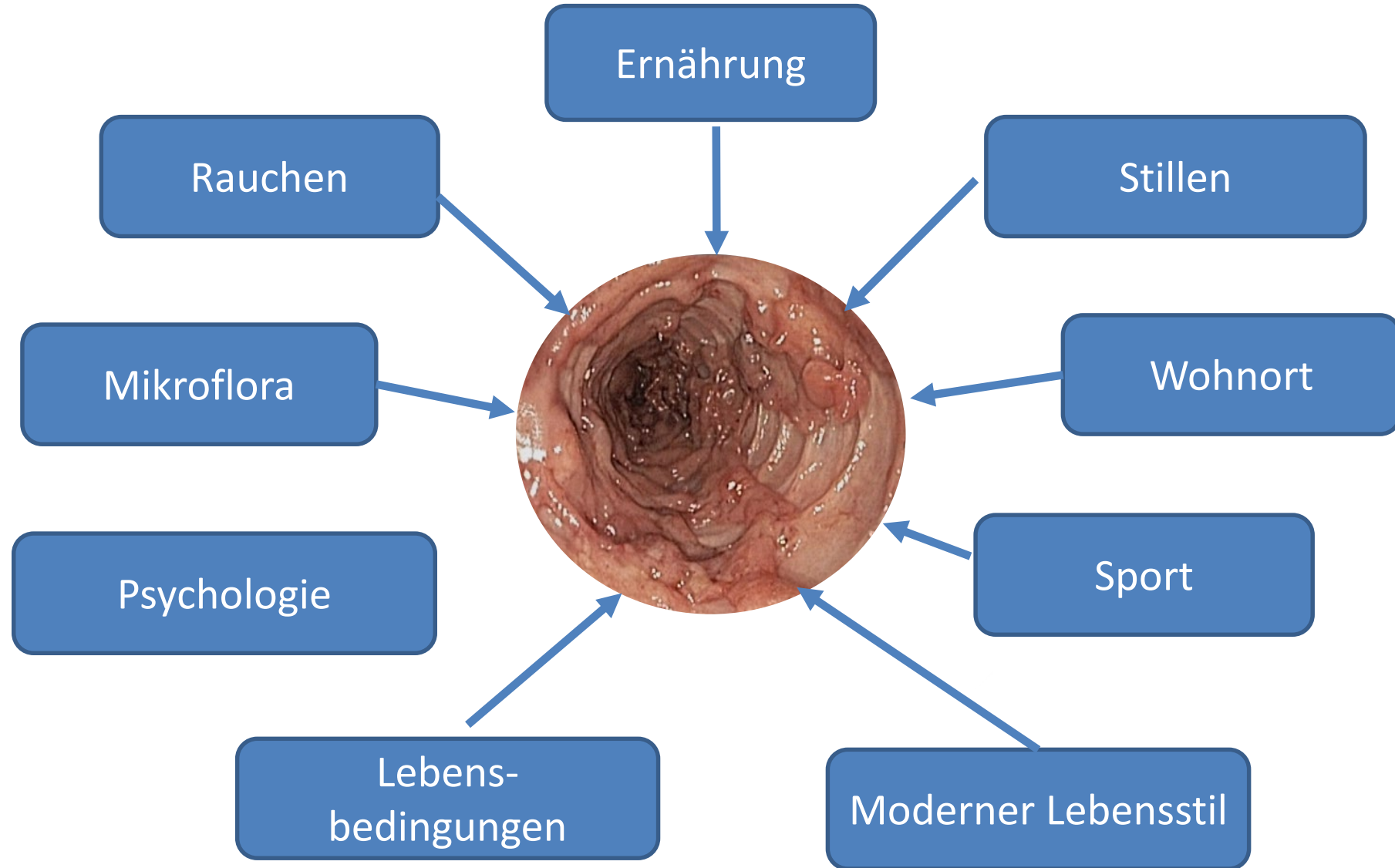


Wichtige Umweltfaktoren mit Einfluss auf das Immunsystem und die Darmflora



Wichtige Umweltfaktoren mit bekannten Einfluss auf den Verlauf einer CED

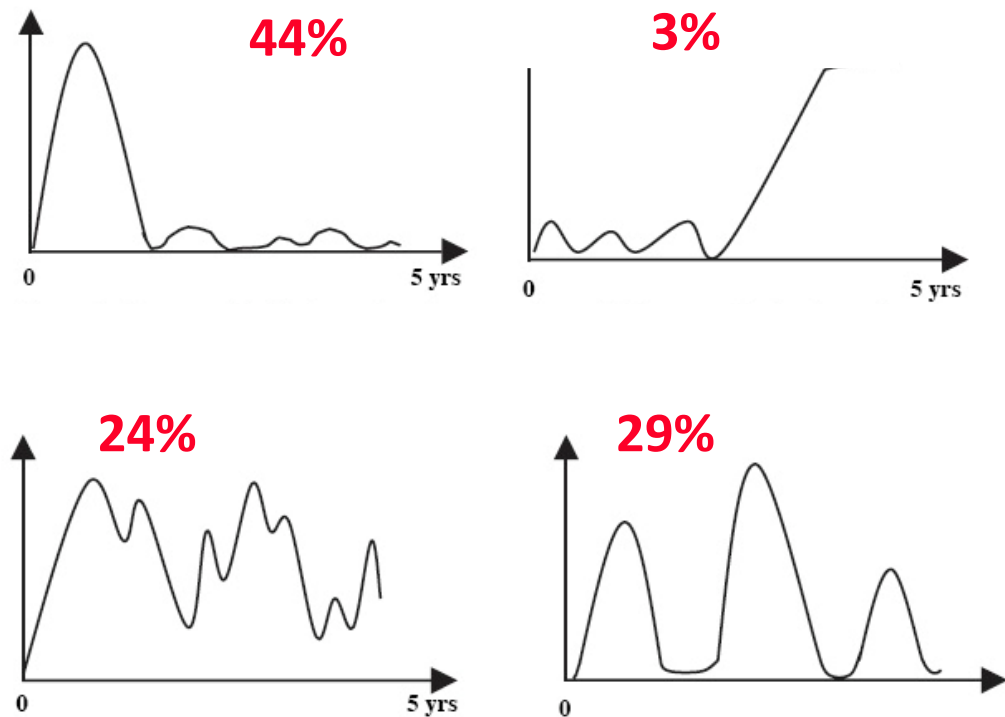




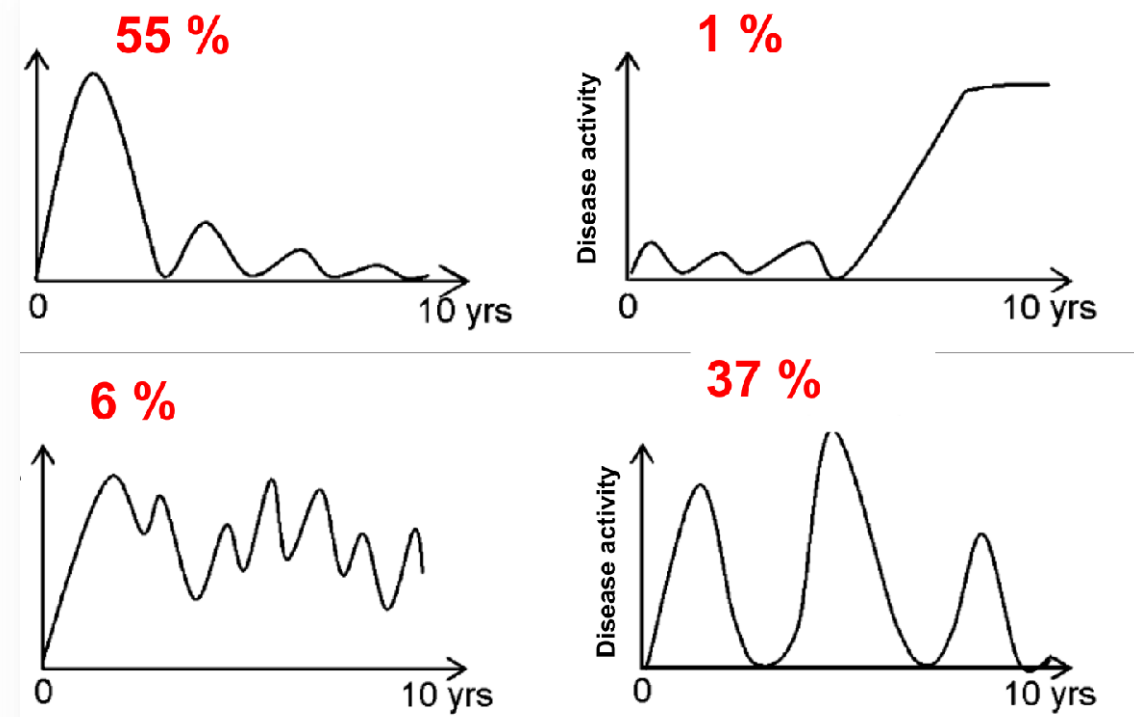
MC und CU:

Verlaufsformen

M. Crohn



Colitis ulcerosa



Die Ursachen der CED – die aktuelle Hypothese

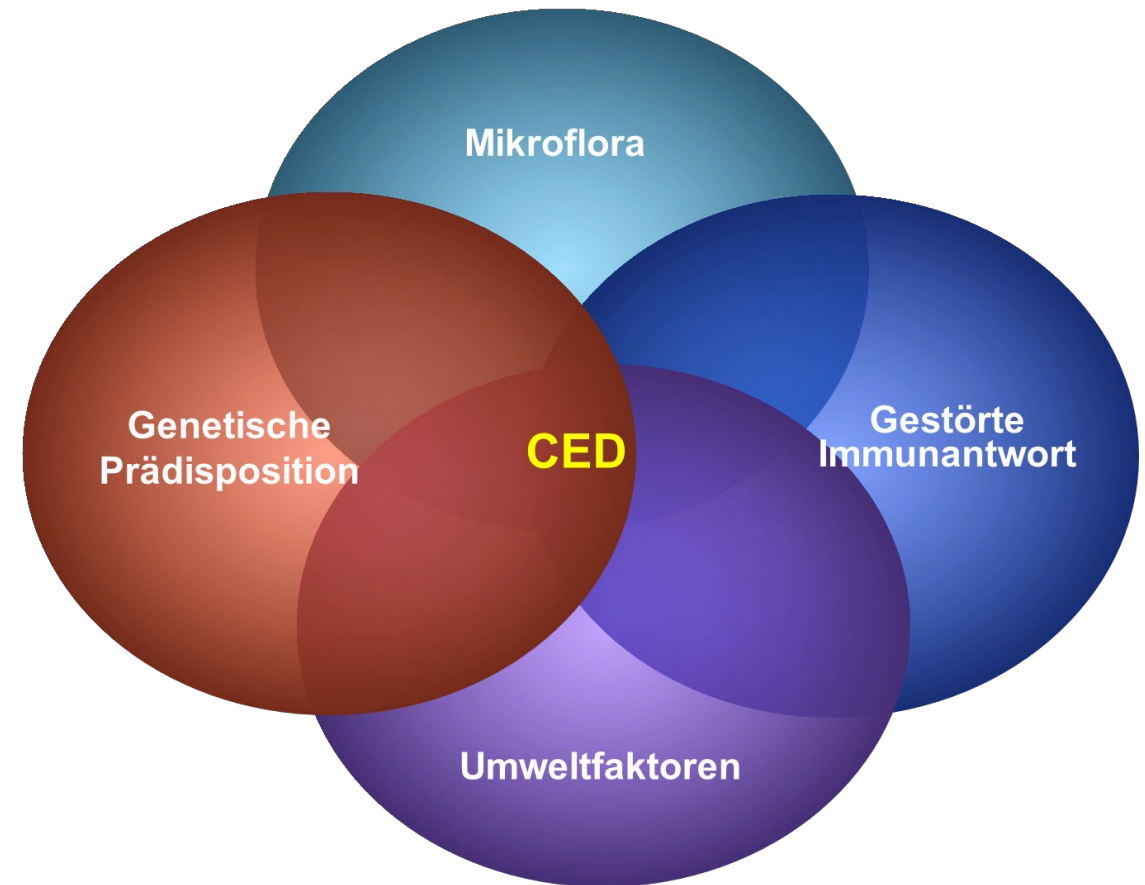
CED sind das Ergebnis einer:

gestörten Darmbarriere und einer

inadäquaten Immunantwort auf die

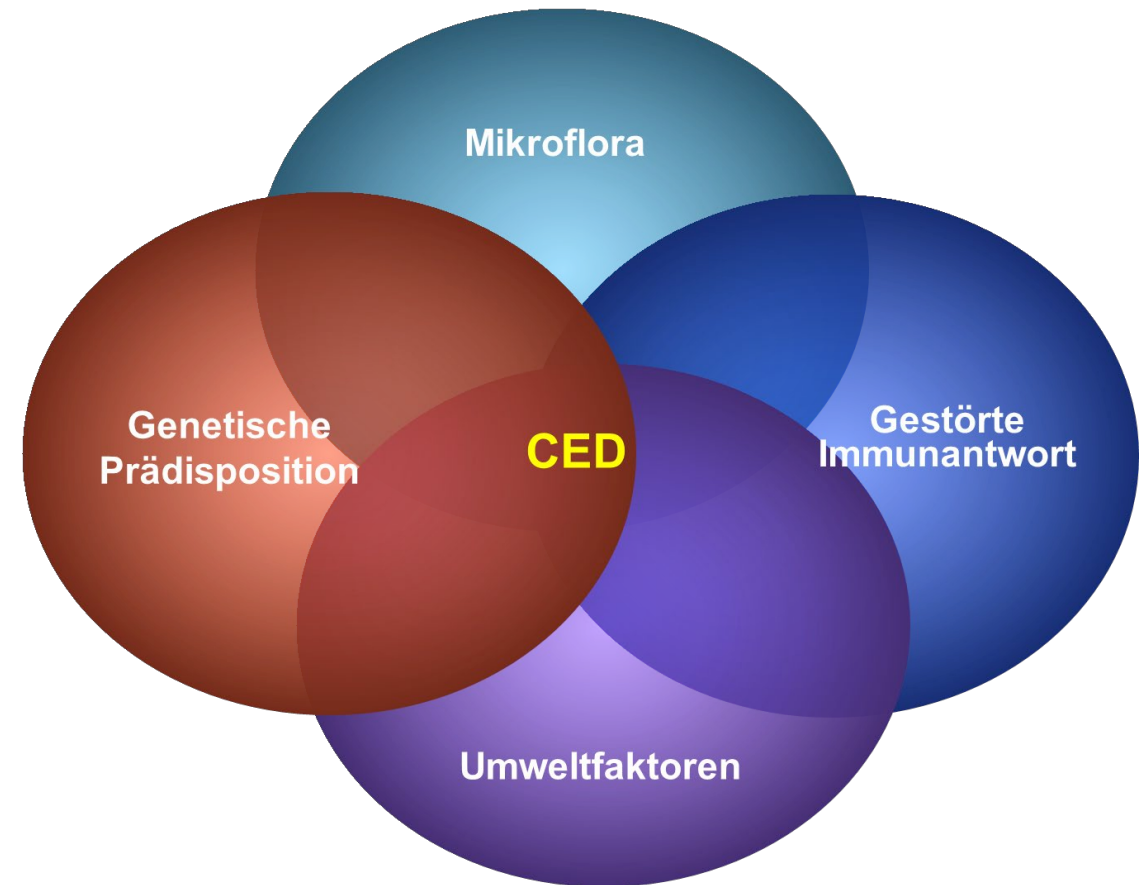
eigene Mikroflora in

genetisch empfänglichen Menschen.



Die Ursachen der CED – die andere Hypothese

CED sind das Ergebnis einer:
inadäquaten Immunantwort auf die
eigene Mikroflora, was zu einer
gestörten Darmbarriere bei einem
genetisch empfänglichen Menschen führt.



**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!**