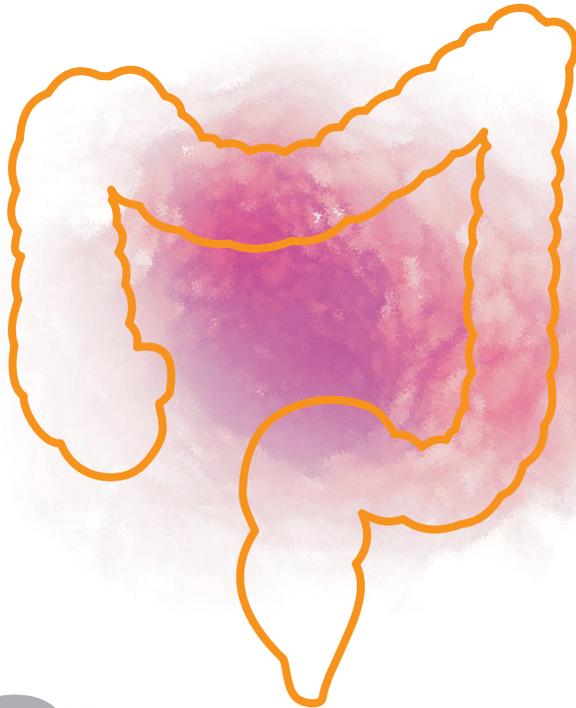


Aktuelle Therapieoptionen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

3. Auflage

Prof. Dr. Dr. Gerhard Rogler

unter Mitarbeit von
Dr. Luc Biedermann
Prof. Dr. Christian Braegger
Priv.-Doz. Dr. Pascal Frei
Prof. Dr. Dieter Hahnloser
Prof. Dr. Rémy Meier
Bruno Raffa
Dr. Christina Rammert
Dr. Daniela Rogler
Prof. Dr. Antje Timmer
Prof. Dr. Stephan Vavricka
Dr. Jonas Zeitz



UNI-MED **SSSSSSSCIENCE**

Aktuelle Therapie- optionen bei chro- nisch entzündlichen Darmerkrankungen



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Rogler, Gerhard:

Aktuelle Therapieoptionen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen/Gerhard Rogler.-

3. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2015

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-5495-6

© 2009, 2015 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben grosse Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

"Chronische entzündliche Darmerkrankungen stellen im Allgemeinen nicht nur eine Belastung für die betroffenen Patienten, deren Familien, sondern auch eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar", hatten wir in der ersten Auflage des UNI-MED Buches geschrieben. Dass dies so ist, zeigen einerseits das positive Feedback, das wir für dieses Buch erhalten haben, und andererseits die Notwendigkeit, schon die dritte Überarbeitung zu gestalten.

Wichtige Erkenntnisse vor allem im Bereich der Pathophysiologie sind in diesen beiden Jahren hinzugekommen. Die Zahl der Risikogene für diese Erkrankungen ist sprunghaft gestiegen. Auch im Bereich der Therapie zeichnen sich eine Reihe von Neuentwicklungen ab, so sind anti-Integrin-Antikörper als neue Therapieoption verfügbar, weitere Zulassungen in naher Zukunft zeichnen sich ab. Die Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird damit komplexer werden. Ein erweitertes Wissen ist daher notwendig. Dazu wollen wir mit diesem kurz gefassten Buch beitragen.

Nach wie vor ist die Zahl an Neuerkrankungen an CED steigend. An chronisch entzündlichen Darmerkrankungen leidet etwa einer von 200-400 Schweizern. Durch die Schweizer Kohorten Studie (SIBDC) konnten wir interessante Ergebnisse gewinnen, die wir in dieses Buch einfließen liessen.

Wir hoffen, mit diesem Buch wieder eine Hilfe für die Praxis der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen geben zu können. Wiederum würden wir uns sehr über Anregungen und Kritik zur Verbesserung des Bandes freuen.

Zürich, im Mai 2015

*Gerhard Rogler
Luc Biedermann
Stephan Vavricka*

Autoren

Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Department für Innere Medizin
UniversitätsSpital Zürich
Zürcher Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP) Universität Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
E-mail: gerhard.rogler@usz.ch
Kap. 1., 2., 4.2., 6., 9., 14.

Co-Autoren

Dr. med. Luc Biedermann
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Department für Innere Medizin
UniversitätsSpital Zürich
Zürcher Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP) Universität Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
Kap. 2., 3.

Prof. Dr. med. Christian Braegger
Kinderspital Zürich
Universitäts-Kinderkliniken
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
Kap. 10.

Priv.-Doz. Dr. med. Pascal Frei
Gastroenterologie Bethanien
Toblerstrasse 51
8044 Zürich
Kap. 4.3.

Prof. Dr. med. Dieter Hahnloser
Département de Chirurgie Viscéral
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
46 rue du Bugnon
1011 Lausanne
Kap. 11.

Prof. Dr. med. Rémy Meier
Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Liestal
Rheinstrasse 26
4410 Liestal

Kap. 12.

Bruno Raffa
Vorsitzender der SMCCV (Schweizer Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Vereinigung)
Selbsthilfeorganisation für chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Kap. 13.

Dr. med. Christina Rammert
Stadthospital Triemli
Abteilung für Gastroenterologie
Birmensdorferstrasse 497
8063 Zürich

Kap. 4.3.

Dr. med. Daniela Rogler
Kopfstr. 16
8032 Zürich

Kap. 10.

Prof. Dr. med. Antje Timmer
Abteilung Epidemiologie und Biometrie
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Campus Haarentor, Gebäude V04
Ammerländer Heerstraße 140
26129 Oldenburg

Kap. 3.

Prof. Dr. med. Stephan Vavricka
Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie
Stadthospital Triemli
Birmensdorferstr. 497
8063 Zürich

Kap. 4.1., 8.

Dr. med. Jonas Zeitz
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Department für Innere Medizin
UniversitätsSpital Zürich
Zürcher Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP) Universität Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
Kap. 5., 7.

Inhaltsverzeichnis

1.	Pathophysiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen	14
1.1.	Genetische Risikofaktoren für die Entstehung einer CED.....	15
1.2.	Weitere Risikogene bei CED.....	18
1.3.	Weitere Hypothesen zur Pathogenese des Morbus Crohn.....	18
1.4.	Pathogenese von Strikturen und Fisteln.....	19
1.5.	Besonderheiten der Pathogenese der Colitis ulcerosa.....	19
1.6.	Literatur.....	20
2.	Klinik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen	22
2.1.	Klinische Symptomatik bei Morbus Crohn.....	22
2.1.1.	Befallsmuster.....	24
2.1.2.	Verlaufsformen.....	26
2.2.	Klinische Symptomatik bei Colitis ulcerosa.....	27
2.2.1.	Klinische Symptomatik.....	27
2.2.2.	Befallsmuster.....	28
2.2.4.	Verlaufsformen.....	28
2.2.4.1.	Schubweiser Verlauf.....	28
2.2.4.2.	Fulminanter Schub.....	29
2.2.4.3.	Chronisch aktiver Verlauf.....	29
2.3.	Literatur.....	30
3.	Prognose	31
3.1.	Mortalität.....	31
3.2.	Morbidität.....	31
3.3.	Kolorektales Karzinom bei Colitis ulcerosa.....	32
3.4.	Lebensqualität.....	32
3.5.	Operationsfrequenz.....	33
3.6.	Fertilität und Schwangerschaft.....	34
3.7.	Literatur.....	35
4.	Diagnose und Differentialdiagnose	39
4.1.	Diagnostik.....	39
4.1.1.	Anamnese.....	39
4.1.2.	Körperliche Untersuchung.....	40
4.1.3.	Sonographie.....	41
4.1.4.	Endoskopie.....	42
4.1.5.	Stellenwert der Kapselendoskopie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.....	45
4.1.6.	Bildgebende radiologische Diagnostik bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.....	46
4.1.7.	Laboranalytik bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.....	47
4.1.8.	Literatur.....	49
4.2.	Klassifikationen, Indizes, Aktivitätsbeurteilung.....	50
4.2.1.	Klassifikationen.....	51
4.2.2.	Aktivitätsindizes.....	52
4.2.2.1.	Colitis ulcerosa.....	53
4.2.2.2.	Morbus Crohn.....	54
4.2.3.	Literatur.....	58

4.3.	Differentialdiagnostik	59
4.3.1.	Differentialdiagnose zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn	59
4.3.2.	Immunologische Enteritiden	60
4.3.3.	Eosinophile Enteritis	62
4.3.4.	Infektiöse Enteritiden, Pseudomembranöse Kolitis	62
4.3.5.	Medikamentöse Enteritiden	64
4.3.6.	Strahlenenteritis/-kolitis	64
4.3.7.	Ischämische Kolitis	65
4.3.8.	Weitere Differentialdiagnosen	65
4.3.9.	Literatur	66

5. Komplikationen 68

5.1.	Toxisches Megakolon	68
5.2.	Stenosen	68
5.3.	Fisteln und Abszesse	69
5.4.	Thrombosen	70
5.5.	Osteoporose	70
5.6.	Neoplasien	71
5.7.	Pouchitis	72
5.8.	Extraintestinale Manifestationen	73
5.8.1.	Arthropathien	73
5.8.2.	Hautmanifestationen	74
5.8.3.	Augenmanifestationen	75
5.9.	Literatur	76

6. Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen 78

6.1.	Therapie des Morbus Crohn	78
6.1.1.	Akuter Erkrankungsschub	78
6.1.1.1.	Milder bis mässiger Erkrankungsschub	78
6.1.1.2.	Schwerer Erkrankungsschub	79
6.1.2.	Chronisch aktive bzw. chronisch remittierende Erkrankung	81
6.1.3.	Remissionserhaltung	84
6.1.4.	Literatur	85
6.2.	Therapie der Colitis ulcerosa	87
6.2.1.	Behandlung des akuten Schubes einer Colitis ulcerosa	87
6.2.1.1.	Distale Kolitis	88
6.2.1.2.	Pancolitis ulcerosa	90
6.2.1.3.	Fulminanter Schub	91
6.2.2.	Chronisch aktive Colitis ulcerosa	93
6.2.3.	Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa	94
6.2.4.	Literatur	96

7. Therapie der extraintestinalen Manifestationen 98

7.1.	Arthropathien	98
7.2.	Pyoderma gangraenosum	98
7.3.	Erythema nodosum	99
7.4.	Ophthalmopathien	99
7.5.	Literatur	99

8.	Therapie der Komplikationen	100
8.1.	Osteoporose	100
8.2.	Thrombosen	102
8.3.	Literatur.....	102
9.	Medikamentöse Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen während der Schwangerschaft	103
9.1.	CED und Fertilität.....	103
9.2.	CED und Schwangerschaftsverlauf	103
9.3.	Medikamente in der Schwangerschaft.....	104
9.3.1.	Allgemeine Überlegungen	104
9.3.2.	Spezifische Medikamente in der Schwangerschaft	104
9.4.	Literatur.....	107
10.	Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen	110
10.1.	Colitis ulcerosa	110
10.1.1.	Medikamentöse Therapie	110
10.1.1.1.	Geringe bis mittlere Aktivität, ausgedehnte Kolitis.....	110
10.1.1.2.	Mittlere bis hohe Aktivität	111
10.1.1.3.	Fulminante Kolitis	111
10.1.1.4.	Remissionserhaltung	111
10.1.1.5.	Biologika.....	112
10.1.2.	Ernährungstherapie	112
10.1.3.	Chirurgische Therapie.....	112
10.2.	Morbus Crohn.....	112
10.2.1.	Medikamentöse Therapie	112
10.2.1.1.	Geringe bis mittlere Aktivität	112
10.2.1.2.	Mittlere bis schwere Aktivität	112
10.2.1.3.	Fulminante Aktivität, Fisteln, Abszesse	112
10.2.1.4.	Remissionserhaltung	113
10.2.2.	Ernährungstherapie	113
10.2.3.	Chirurgische Therapie.....	113
10.3.	Literatur.....	113
11.	Chirurgische Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	116
11.1.	Chirurgische Therapie des Morbus Crohn.....	116
11.1.1.	Indikationen zur Operation	116
11.1.2.	Präoperative Evaluation und Vorbereitung des Patienten.....	117
11.1.3.	Notfalloperation	117
11.1.4.	Ileozökaler Morbus Crohn	117
11.1.5.	Dünndarm-Crohn	119
11.1.6.	Morbus Crohn des Kolons	121
11.1.7.	Perianaler Crohn	121
11.1.8.	Gastroduodener Crohn	123

11.2.	Chirurgische Therapie der Colitis ulcerosa	123
11.2.1.	Indikationen zur Operation	124
11.2.2.	Karzinomrisiko	124
11.2.3.	Totale Proktokolektomie und IPAA	124
11.2.3.1.	Präoperative Stuhlinkontinenz	125
11.2.3.2.	Morbidität und protektive Ileostomie	125
11.2.3.3.	Anastomosierung von Hand versus Stapler	126
11.2.3.4.	Langzeitkomplikationen	126
11.2.3.5.	Laparoskopie	126
11.2.3.6.	Funktion	127
11.2.3.7.	Lebensqualität	128
11.2.3.8.	Alter bei der Operation	128
11.2.3.9.	Sexualfunktion	128
11.2.3.10.	Pouchitis, Cuffitis	128
11.2.3.11.	Schwangerschaft	128
11.2.3.12.	Indeterminante Kolitis und Morbus Crohn	128
11.3.	Zusammenfassung	129
11.4.	Literatur	129
12.	Ernährung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	136
12.1.	Einfluss der Ernährung auf die Ätiopathogenese und den Krankheitsverlauf	136
12.2.	Ernährungsempfehlungen in der akuten Entzündungsphase	137
12.2.1.	Orale Supplemente	138
12.2.2.	Enterale versus parenterale Ernährung	138
12.2.3.	Spezifische Diäten	139
12.3.	Ernährungsempfehlungen in der Remissionsphase	140
12.4.	Ernährung bei Begleiterkrankungen und Komplikationen	141
12.5.	Zusammenfassung	141
12.6.	Literatur	142
13.	Schweizerische Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung	145
14.	Die Swiss IBD Cohort Study	146
	Index	148

1. Pathophysiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Im Verständnis der Pathophysiologie der mukosalen Entzündungsreaktion konnten in den letzten Jahren grosse Fortschritte erzielt werden, die teilweise auch für die klinische Praxis relevant sind.

Bestimmte Verlaufsformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wie z.B. die Ausbildung von Stenosen oder Fisteln, sind jedoch immer noch schlecht verstanden. Gerade diese beiden Aspekte der Pathophysiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, die Fibrosierung mit Strikturbildung und die Ausbildung von Fisteln machen jedoch häufig (☞ Kap. 1.4.) die klinische Problematik aus (☞ Abb. 1.1).

Die Histologie der entzündeten Mukosa ist gekennzeichnet durch ein massives Infiltrat von Lymphozyten, aber auch Granulozyten und Eosinophilen (☞ Abb. 1.2). Dieses Entzündungsinfiltrat allein kann jedoch nicht die Ausbildung von Pseudopolyphen (☞ Abb. 1.3) und Strikturen (☞ Abb. 1.4) sowie Fisteln erklären.

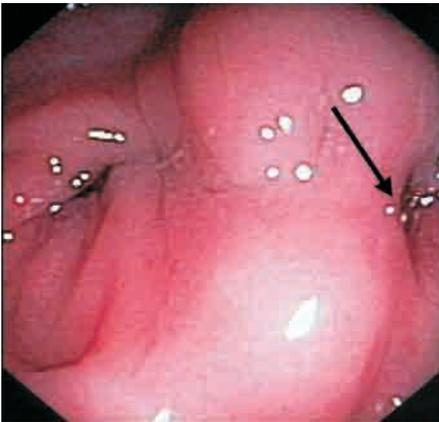


Abb. 1.1: Enterokutane Kolonfistel, von einer Anastomose nach Ileozoekalresektion ausgehend, an der Bauchdecke endend.

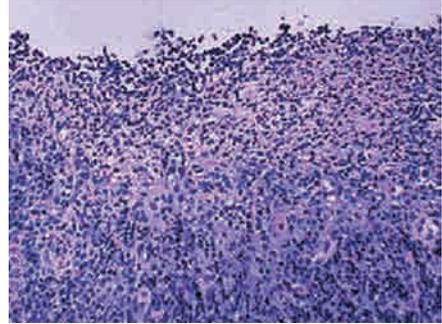


Abb. 1.2: Entzündungsinfiltrat bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bestehend aus Lymphozyten, Neutrophilen und Eosinophilen.



Abb. 1.3: Schleimhautumbau bei langjähriger Kolitis mit Pseudopolyphen, zusätzlich Zeichen der aktiven Entzündung.

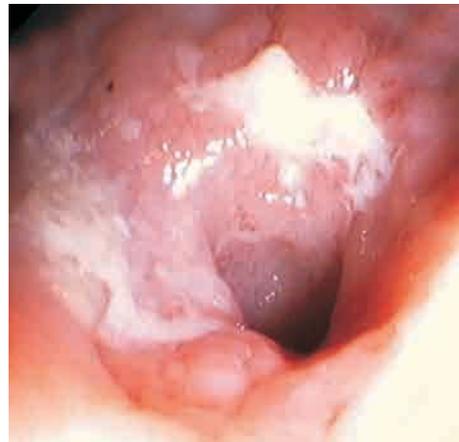


Abb. 1.4: Striktur an der Anastomose nach Ileozoekalresektion.

Bei der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen handelt sich in jedem Fall um ein multifaktorielles Geschehen. Die genetische Prädisposition (das Vorhandensein sogenannter "Risikogene") wie auch bisher unzureichend identifizierte Umweltfaktoren spielen bei der Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eine Rolle.

1.1. Genetische Risikofaktoren für die Entstehung einer CED

Eine genetische Prädisposition spielt nach den in den letzten 10 Jahren gewonnen Erkenntnissen bei der Entstehung des Morbus Crohn eine bedeutendere Rolle als bei der Colitis ulcerosa. Es handelt sich jedoch bei beiden nicht um einfach und direkt vererbte Erkrankungen ("monogene Erkrankung"), bei denen nur eine bestimmte Mutation in einem Gen auftritt. Vielmehr sind die CED sogenannte "polygene Erkrankungen", bei denen also Veränderungen in verschiedenen Genen vorliegen können, die allein oder in Kombination das Risiko an CED zu erkranken erhöhen. Inzwischen wurden für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa über 160 Risikogene identifiziert [1].

Diese genetischen Veränderungen sind aber keineswegs determinierend. Die Risikoerhöhung kann für jede einzelne Genveränderung auch

minimal sein: Bei vielen Risikogenen ist die Odds-Ratio für die Entwicklung z.B. eines Morbus Crohn 1,2 bis 1,4. Das bedeutet, dass das Risiko an einem Morbus Crohn zu erkranken relativ gesehen um 20 bis 40 % erhöht ist, wenn eine solche Genveränderung vorliegt. Damit bleibt aber das absolute Risiko im Gegensatz zu typischen Erbkrankheiten immer noch sehr klein: Wenn man ein absolutes Risiko für die Entstehung eines Morbus Crohn von 0,2 bis 0,3 % annimmt, ist dieses Risiko bei Vorliegen einer solchen Genveränderung dann maximal 0,4 %. Daher macht es auch keinen Sinn, die entdeckten Risikogene zu diagnostischen Zwecken einzusetzen. Eltern, die von einer CED betroffen sind, können durch eine genetische Analyse das Erkrankungsrisiko ihrer Kinder nicht sinnvoll einschätzen.

Woher wissen wir aber, dass überhaupt ein genetisches Risiko existiert, an einem Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa zu erkranken? Zum einen gibt es bei etwa 10-15 % der Betroffenen mit Morbus Crohn eine familiäre Häufung. Zum anderen ist das Risiko bei eineiigen Zwillingspaaren knapp 50 %, dass beide Geschwister erkranken. Bei zweieiigen Zwillingen beträgt dieses Risiko noch etwa 10 %. Dies bedeutet aber gleichzeitig auch, dass die Gene (die bei eineiigen Zwillingen ja identisch sind) die Entwicklung eines Morbus Crohn nicht absolut vorherbestimmen. Sonst müsste der

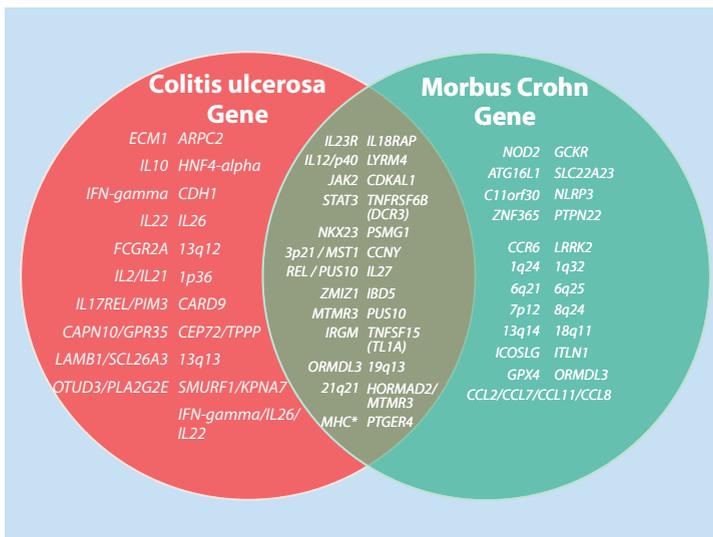


Abb. 1.5: Veränderungen in den oben dargestellten Genen wurden als Risikofaktoren für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa identifiziert. Neben Genen, die spezifisch für die jeweilige Erkrankung sind, gibt es auch eine Schnittmenge von Genvarianten, die Risikofaktoren für beide Erkrankungen darstellen [2].

zweite Zwillings ebenfalls immer erkrankt sein. Offensichtlich machen Umweltfaktoren etwa 70 % der Ursachen eines Morbus Crohn aus, bei der Colitis ulcerosa ist die Bedeutung von Umweltfaktoren sogar noch grösser. Ohne diese zum grossen Teil unbekanntem Umwelteinflüsse wird sich eine CED also nicht entwickeln.

Im Jahr 2001 wurden Varianten des NOD2-Gens als **erster** genetischer Risikofaktor für die Entstehung eines Morbus Crohn entdeckt [3-5]. Im NOD2-Gen konnten vor allem drei Mutationen (arg702trp, gly908arg und leu1007fsinsC) identifiziert werden, die jeweils das Risiko, an M. Crohn zu erkranken, erhöhen. Bei zweien davon handelt es sich um sogenannte "*single nucleotide polymorphisms*" oder SNPs, bei denen jeweils nur eine Base im genetischen Code verändert ist. Dies führt zum Einbau einer anderen Aminosäure in das Protein und zu einer veränderten Funktion. Die dritte genetische Veränderung ist ein Einschub von Basen, die zu einem Abbruch der sinnvollen genetischen Information und damit einem Ende des NOD2-Proteins an dieser Stelle führt. Alle drei genetischen Veränderungen sind im sogenannten *Leucine Rich Repeat* (LRR)-Abschnitt des NOD2-Proteins. Mit dieser LRR-Region ist das NOD2-Protein in der Lage, Bakterienwandbestandteile, die sich im Zellinneren befinden, zu detektieren [6]. Bei NOD2 handelt es sich also um eine Art intrazellulären Bakteriensensor.

NOD2-Varianten liegen bei etwa 30 % aller Patienten mit Morbus Crohn vor. Alle drei Varianten sind unabhängig voneinander mit dem Risiko, an einem Morbus Crohn zu erkranken, assoziiert. Trägt ein Allel des NOD2-Gens eine Variante (heterozygote Mutation), erhöht sich das Risiko, an einem Morbus Crohn zu erkranken, auf das Vierfache. Liegen auf beiden Allelen des NOD2-Gens Veränderungen vor (bei der gleichen Veränderung spricht man von homozygoter Mutation, bei zwei verschiedenen Veränderungen von "*compound heterozygoter Mutation*"), so erhöht sich das Erkrankungsrisiko für einen Morbus Crohn um bis das Vierzigfache.

Die genannten Varianten des NOD2-Gens treten jedoch heterozygot auch bei etwa 12-14 % der gesunden Bevölkerung in Mitteleuropa auf. Damit haben insgesamt viel mehr gesunde Menschen Varianten des NOD2-Gens als an Morbus Crohn erkrankte Personen. Auch deshalb macht eine genetische Testung für Patienten mit CED wenig Sinn. Die Bedeutung von NOD2 und anderen Risikogenen für die Krankheitsentstehung des Morbus Crohn konnte durch eine Vielzahl von Studien bestätigt werden. Bestimmte genetische Risikofaktoren sind dabei auch mit bestimmten Erkrankungsausprägungen vergesellschaftet. So sind z.B. NOD2-Varianten signifikant mit einem Befall des terminalen Ileums, früherem Auftreten der Erkrankung und der Ausbildung von Stenosen und

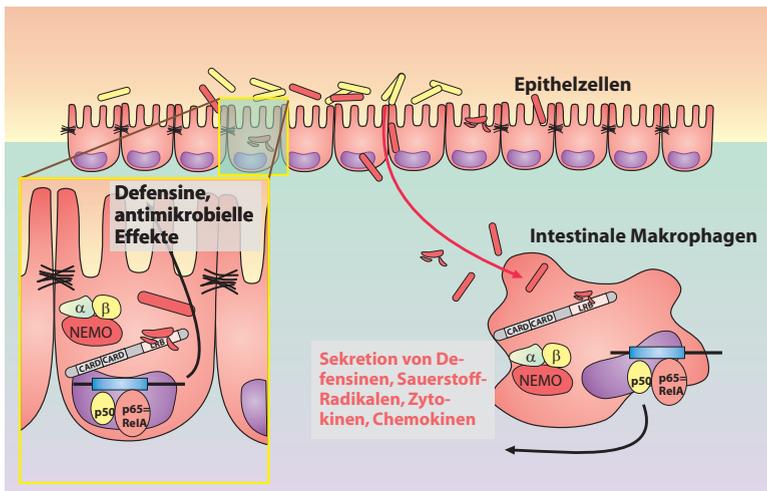


Abb. 1.6: Bedeutung von NOD2 für die Integrität der Darmbarriere. Als zentraler Sensor für in die Darmwand eingedrungene Bakterienwandbestandteile induziert NOD2 eine antibakterielle Antwort in intestinalen Epithelzellen und Zellen des mukosalen angeborenen Immunsystems wie z.B. intestinalen Makrophagen.

Strikturen assoziiert [7, 8]. Im allgemeinen sind diese Assoziation bei den meisten genetischen Risikofaktoren nicht sehr stark. Nicht jeder Patient mit NOD2-Varianten wird z.B. Strikturen bekommen. Die Häufigkeit von Strikturen ist lediglich in dieser Patientengruppe höher als bei Patienten ohne Vorliegen einer NOD2-Variante.

NOD2-Varianten bedeuten kein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Colitis ulcerosa. Da aber, wie erwähnt, über 10 % der gesunden Bevölkerung NOD2-Varianten zeigen, wird man auch bei 10-15 % der Betroffenen mit Colitis ulcerosa NOD2-Varianten finden. Die Häufigkeit ist lediglich (im Gegensatz zum Morbus Crohn) nicht höher als bei Gesunden. Das bedeutet aber, dass die NOD2-Genotypisierung wie auch die Bestimmung anderer genetischer Varianten sich nicht für die Differentialdiagnostik zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa eignen. Klinisch gesehen ist daher die Bestimmung genetischer Risikofaktoren bei den Patienten nicht sinnvoll. Eine Ausnahme bilden kleine Kinder mit schwerer Ausprägung der Erkrankung. Hier kann bei Identifikation einer Mutation auch eine Stammzelltransplantation sinnvoll sein.

Während die epidemiologischen Daten zur Bedeutung der genetischen Risikofaktoren eindeutig sind und vielfach bestätigt werden konnten, ist derzeit noch unklar, wie diese Veränderungen jeweils zur Entstehung der Erkrankung genau beitragen. Für NOD2 konnte zum Beispiel nachgewiesen werden, dass Bakterienwandbestandteile, namentlich Muramyl-Dipeptid, (MurNac-L-Ala-D-isoGln, MDP), eine Komponente der Bakterienwand, von NOD2 gebunden werden und damit gleichsam ihr Vorhandensein identifiziert wird. Die genannten NOD2-Varianten, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Morbus Crohn verbunden sind, können dieses MDP nicht mehr oder nur eingeschränkt binden. Zur Frage der funktionellen Auswirkungen und ob dies zu einem Funktionsverlust ("*loss of function*") oder zu einer Funktionssteigerung ("*gain of function*") führt, liegen derzeit unterschiedliche Berichte und Ansichten vor.

In welchen Zellen der intestinalen Mukosa finden sich genetische Risikofaktoren? Die Lokalisierung der jeweils defekten oder funktionsveränderten Proteine, so war die Hoffnung, würde Aufschluss

darüber geben, welche Zellen der menschlichen Darmschleimhaut besonders bedeutsam für die Entstehung einer CED sind. Das NOD2-Protein wird z.B. vorwiegend im Zytoplasma von Makrophagen (Zellen des angeborenen Immunsystems) und in den Epithelzellen in der normalen Kolonschleimhaut gefunden [9]. Darüber hinaus findet man NOD2-Protein auch in den sogenannten Paneth-Zellen [10, 11]. Diese Paneth-Zellen produzieren auch Defensine – kleine Eiweissmoleküle, die wie körpereigene Antibiotika wirken können. Defensine werden von Paneth-Zellen in die unmittelbar der Epithelschicht aufliegenden Schleimschicht (intestinaler Mukus) sezerniert. Diese Mukusschicht ist normalerweise bei Gesunden frei von Bakterien. Von Paneth-Zellen sezernierte Defensine erzeugen Poren in der Zellwand von Bakterien, wenn diese in den Mukus vordringen, wodurch die Keime absterben. Die Defensin-Produktion durch Paneth-Zellen wird durch NOD2 geregelt [12-15]. Bei Patienten mit Morbus Crohn und NOD2-Genvarianten ist die Defensin-Produktion besonders eingeschränkt. Dies führt dazu, dass – im Gegensatz zu Gesunden – die intestinale Mukusschicht von Bakterien besiedelt wird [16]. Diese Bakterien können dann in die Darmwand eindringen und dort eine Entzündung auslösen.

Das angeborene Immunsystem scheint also eine besondere Rolle bei der Entstehung des Morbus Crohn zu spielen. Am Anfang der Entzündung steht also eine Fehlfunktion des angeborenen Immunsystems, der sogenannten "*innate immunity*".

In dieselbe Richtung deuten Beobachtungen bei der *Graft versus Host Disease* (GvHD) nach allogener Stammzelltransplantation: Die Inzidenz der schweren GvHD (und der assoziierten gastrointestinalen GvHD) ist 18 % bei Spender/Empfänger-Paaren ohne NOD2-Varianten und steigt bis auf 37 % bei Transplantationen mit Mutationen bei Spender oder Empfänger, was mit einem Anstieg der "*Transplantation Related Mortality*" (TRM) von 33 auf 60 % einhergeht [17-19]. Wenn Empfänger **und** Spender Varianten von NOD2 aufweisen, steigt der Anteil der schweren GvHD von 18 auf 55 %, die Rate der TRM auf nahezu 80 %. Beim Spender liegt die NOD2-Variante in den transplantierten mononukleären Zellen, aus denen die Darm-Makrophagen hervorgehen, vor. Im Falle des Empfängers müssen es nach der Konditionierung vor allem die Epithelzellen sein, bei denen