

## IBD – Weshalb habe *ich* das?

Fortbildung vom 03.11.22

Dr. med. C. Hess  
FMH Gastroenterologie /  
Hepatologie / Innere Medizin

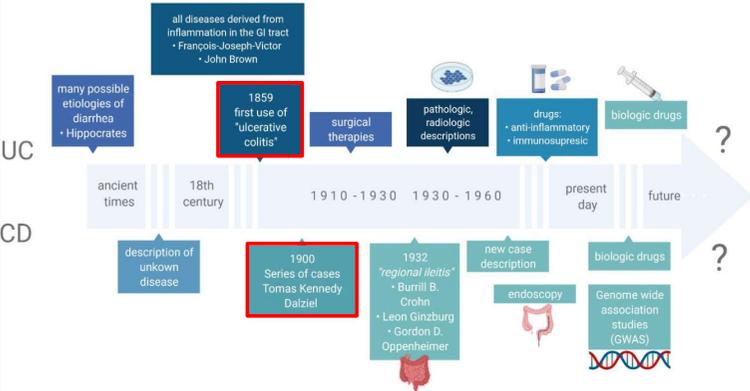


**IBDnet**  
Swiss Research and Communication  
Network on Inflammatory Bowel Disease

**bauchzentrum**  
RAPPERSWIL | RÜTI | WETZIKON

1

## Kurze IBD-Geschichte



**UC (Ulcerative Colitis):**

- ancient times: many possible etiologies of diarrhea • Hippocrates
- 18th century: all diseases derived from inflammation in the GI tract • François-Joseph-Victor • John Brown
- 1859: first use of "ulcerative colitis"
- 1910-1930: surgical therapies
- 1930-1960: pathologic, radiologic descriptions
- present day: drugs: • anti-inflammatory • immunosupresic
- future: biologic drugs

**CD (Crohn's Disease):**

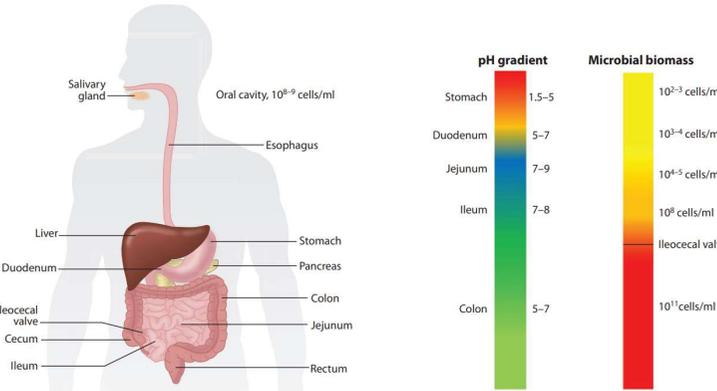
- ancient times: description of unknown disease
- 1900: Series of cases Tomas Kennedy Dalziel
- 1932: "regional ileitis" • Burrill B. Crohn • Leon Ginzburg • Gordon D. Oppenheimer
- present day: new case description, endoscopy
- future: biologic drugs, Genome wide association studies (GWAS)

03.11.2022 C. Hess Nutrients 2022,14:2520 2

2

## Mikrobiom

### Verteilung der Bakterien im GI-Trakt



Organ	pH gradient	Microbial biomass
Salivary gland		
Oral cavity		$10^{10-9}$ cells/ml
Stomach	1.5-5	$10^{2-3}$ cells/ml
Duodenum	5-7	$10^{3-4}$ cells/ml
Jejunum	7-9	$10^{4-5}$ cells/ml
Ileum	7-8	$10^8$ cells/ml
Ileocecal valve		$10^{11}$ cells/ml
Colon	5-7	

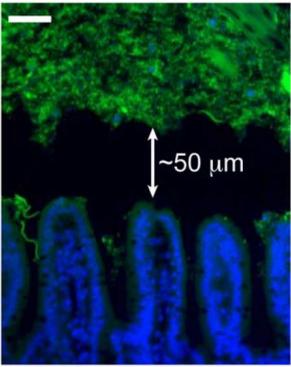
Annu. Rev. Microbiol. 2011;65:411-429

03.11.2022 C. Hess 3

3

## Mikrobiom

### Intestinale Immuntoleranz



Der Darm beinhaltet den grössten Anteil unseres Immunsystems

- Gleichgewicht:** Aktive Kontrolle der proinflammatorischen Einflüsse (v.a. Bakterien) aus dem Darmlumen
- Abwehr:** Rasche und effiziente entzündliche Abwehr von pathogenen Agens

Science. 2011 October 14; 334(6053): 255-258

03.11.2022 C. Hess 4

4

### Intestinale Immuntoleranz

#### Mucus

Lumen  
Outer mucus layer  
Inner mucus layer  
Lamina propria

Bacterium  
Mucin glycoproteins (assemble to form mucus layers)  
IgA  
Antimicrobial proteins  
Transcytosis  
Enterocyte  
Goblet cell  
IgA-secreting plasma cell

Nat Rev Immunol. 2010 Mar;10(3):159-69.

03.11.2022 C. Hess 5

### Intestinale Immuntoleranz

#### Antimikrobielle Proteine

Constitutive expression  
TLR-dependent expression  
NOD2-dependent expression

Bacteria  
Bacterial killing  
Microorganism-associated molecular pattern  
TLR  
MYD88  
REG3γ  
Muramyl dipeptide  
Subset of α-defensins  
α-defensins  
Enterocyte  
Paneth cell

Nat Rev Immunol. 2010 Mar;10(3):159-69.

03.11.2022 C. Hess 6

### Intestinale Immuntoleranz

#### Zelluläre Immunität

Intracellular pathogens  
Extracellular bacteria, fungi  
Dietary factors, commensals  
Extracellular parasites

IEC layer  
Dendritic cell  
slgA  
TGF-β  
RA  
IL-4  
TSLP  
IL-25  
IL-33  
IL-12  
IL-23  
IL-6  
IFN-γ  
IL-17  
IL-22  
TNF-α  
IL-6  
IL-1β  
IL-18  
Macrophage  
NK  
Th1  
Th17  
Th2  
Th17  
TGF-β  
IL-10  
IL-13  
IL-4  
NKT  
IL02

Nature 2011;474:298-306.

03.11.2022 C. Hess 7

### Zusammenbruch der Toleranz

**= IBD**

03.11.2022 C. Hess 8

## Genetische Faktoren

### Vererbung

- Positive Familiengeschichte in 2-14% (CD) und 8-14% (UC) der Patienten
- Relatives Risiko für Verwandte 1. Grades:
 

	Crohn's disease	Ulcerative colitis
Jewish	8%	5.2%
Non-Jewish	5%	1.6%
- Risiko für Patienten mit zwei Eltern mit IBD bis zu 30%.
- Zwillings-Studien:
 

	Crohn's disease	Ulcerative colitis
Monozygotic	20-50%	16%
Dizygotic	10%	4%

Thompson N.P. et al. BMJ 1996; 312: 95-96; Tysk C et al. Gut 1988; 29: 990-996; Yang H et al. Gut 1993; 34: 517-524; Orholm M et al. Scand J. Gastroenterol 2000; 35: 1075-1081; Ananthakrishnan AN. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12: 205-217

03.11.2022 C. Hess 9

## Genetische Faktoren

### Vererbung

Inflamm Bowel Dis. 2012 Nov;18(11):2079-85  
Frontline Gastroenterology 2016;7:60-65  
Clin Med (Lond). 2018 Aug;18(4):288-292

03.11.2022 C. Hess 10

## Umgebungsfaktoren

### Epidemiologie geographisch

Gastroenterology 2011;140:1785-1794  
Gut 2013;62:630-649

03.11.2022 C. Hess 11

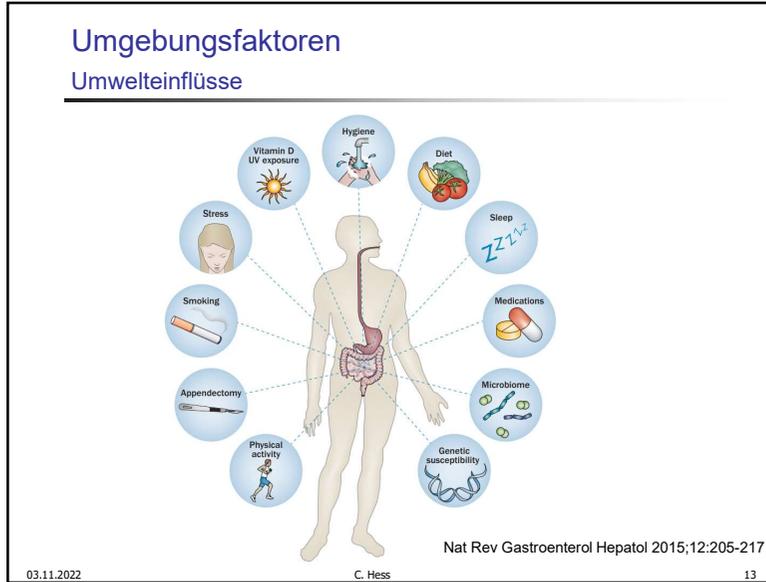
## Umgebungsfaktoren

### Epidemiologie über die Zeit

Land	Erkrankung	1985-1990	2000-2005
Japan	CD / 100'000	2.9	13.5
Südkorea	UC / 100'000	7.6	30.9
Hongkong	UC / 100'000	2.3	6.3
Singapur	CD / 100'000	1.3	7.2

Gut 2013;62:630-649

03.11.2022 C. Hess 12



13

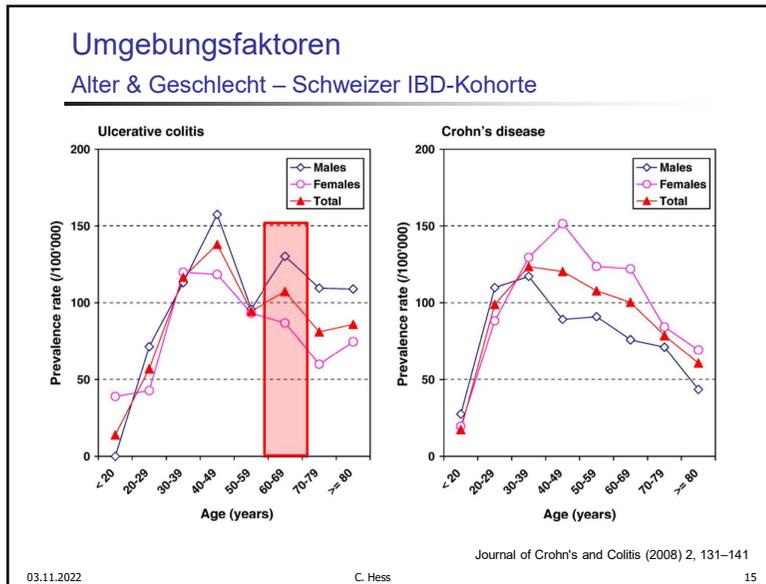
### Umgebungsfaktoren Umwelteinflüsse

"risk factor"	Disease	Effect Size
Vitamin D <sup>1</sup>	Crohn's disease	0.55 (0.30 – 1.00) (Q4 vs. Q1)
NSAIDs ≥ 15d/mo <sup>2</sup>	Crohn's disease	1.59 (0.99 – 2.56) (vs. non-users)
NSAIDs ≥ 15d/mo <sup>2</sup>	Ulcerative colitis	1.87 (1.16 – 2.99) (vs. non-users)
Depressive Symptoms <sup>3</sup>	Crohn's disease	2.36 (1.40 – 3.98) (vs. MHI-5 86-100)
Fibers <sup>4</sup>	Crohn's disease	0.62 (0.40 – 0.95) (Q5 vs. Q1)
Oral Contraceptives <sup>5</sup>	Crohn's disease	2.66 (1.52 – 4.64) (current vs. non-users)
Hormon-substitution-therapy <sup>6</sup>	Ulcerative colitis	1.74 (1.09 – 2.77) (current vs. non-users)

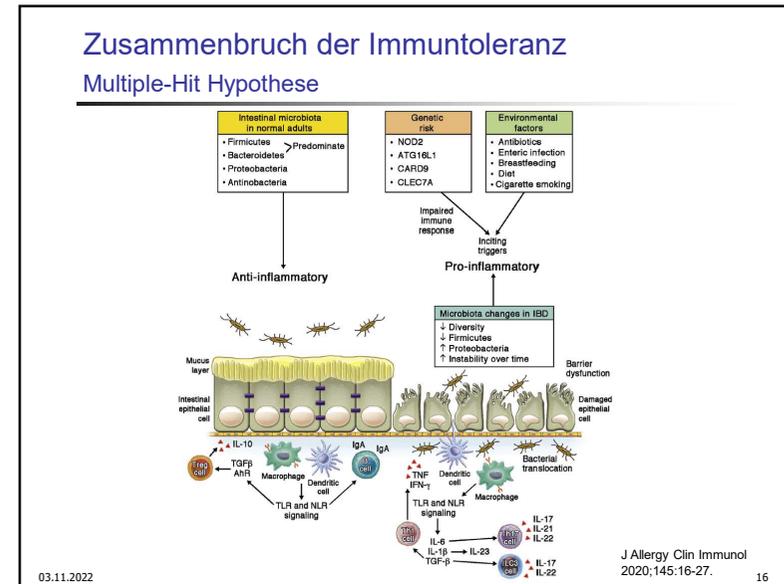
- Gastroenterology. 2012;142(3):482
- Ann Intern Med. 2012;156(5):350
- DDW May 20, 2012. Abstract 398
- DDW May 21, 2012. Abstract 863
- DDW May 20, 2012. Abstract 402
- DDW May 20, 2012. Abstract 401

03.11.2022 C. Hess 14

14



15



16

## Zusammenfassung - Was ist «IBD»?

Chronische gastrointestinale Entzündung resultiert aus:

1. **Verlust an Toleranz** gegenüber dem Darm-Mikrobiom in ...
2. Individuen mit einer **genetischen Prädisposition** und ...
3. einer Exposition gegenüber **Umgebungsfaktoren** ...
4. welche zu einer unregulierten, gegen den Darm gerichteten **Autoimmunreaktion** führt



## Zusammenfassung – Wie entsteht IBD

