



Genetische und nicht-genetische Risiken für entzündliche Darmerkrankungen

Stefan Schreiber

Klinik für Innere Medizin I, UK SH Campus Kiel

vorgetragen durch

Michael Krawczak

Institut für Medizinische Informatik und Statistik, CAU Kiel



**Heritabilität chronischer
Erkrankungen – ein Beispiel aus der
Klinik**

Inflammatory Bowel Disease

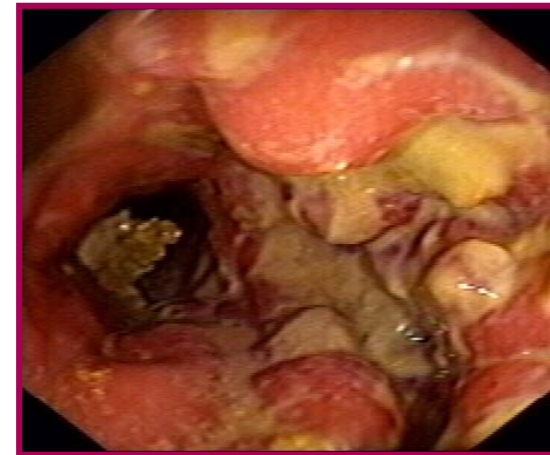
Epidemiology:

- **Manifestation in early adulthood**
 - 15–35 years
 - Steep rise in incidences after World War II
 - North-South-gradient
 - Current prevalence 0.5 – 1%, incidence 15-50/100,000
- **Severe impact on quality of life**
 - Diarrhoea, pain, systemic symptoms and extraintestinal manifestations
 - Complications include fistulae, stenoses, colorectal cancer

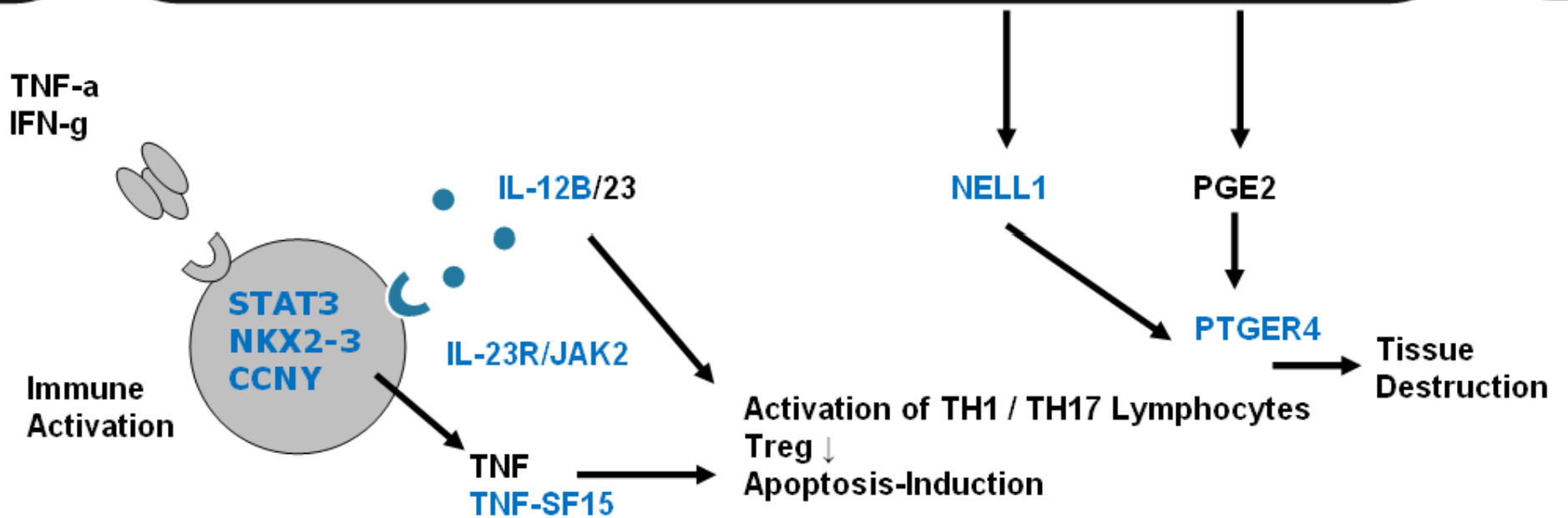
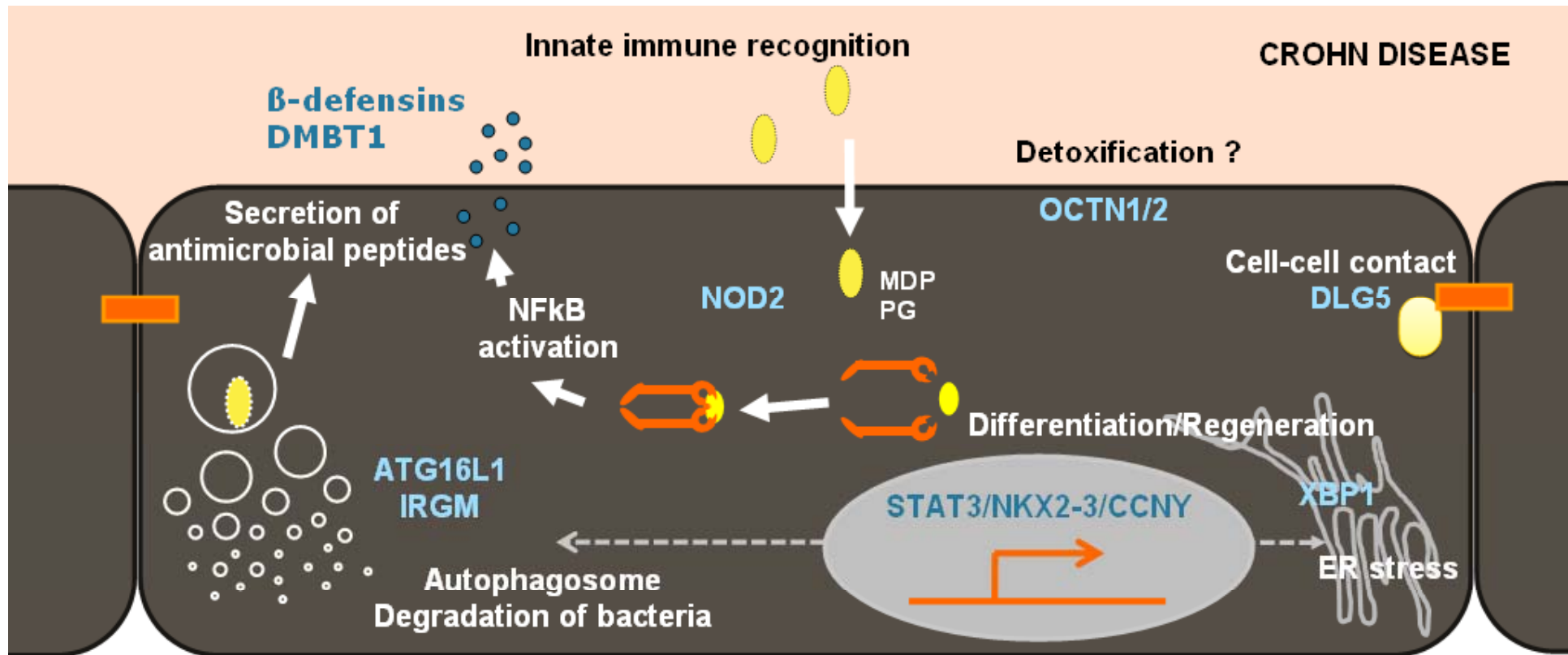
Genetics:

- **Familial clustering**
 - λ_s (relative sibling risk): 10–50
 - clustering of disease characteristics in families
- **Twin concordance**
 - 4% among dizygotic twins
 - 56% among identical twins
 - sub-phenotype concordance in identical twins

The Phenotype



**Genetische Ätiologieforschung führt
zu neuen Krankheitsmodellen und
therapeutischen Zielstrukturen**

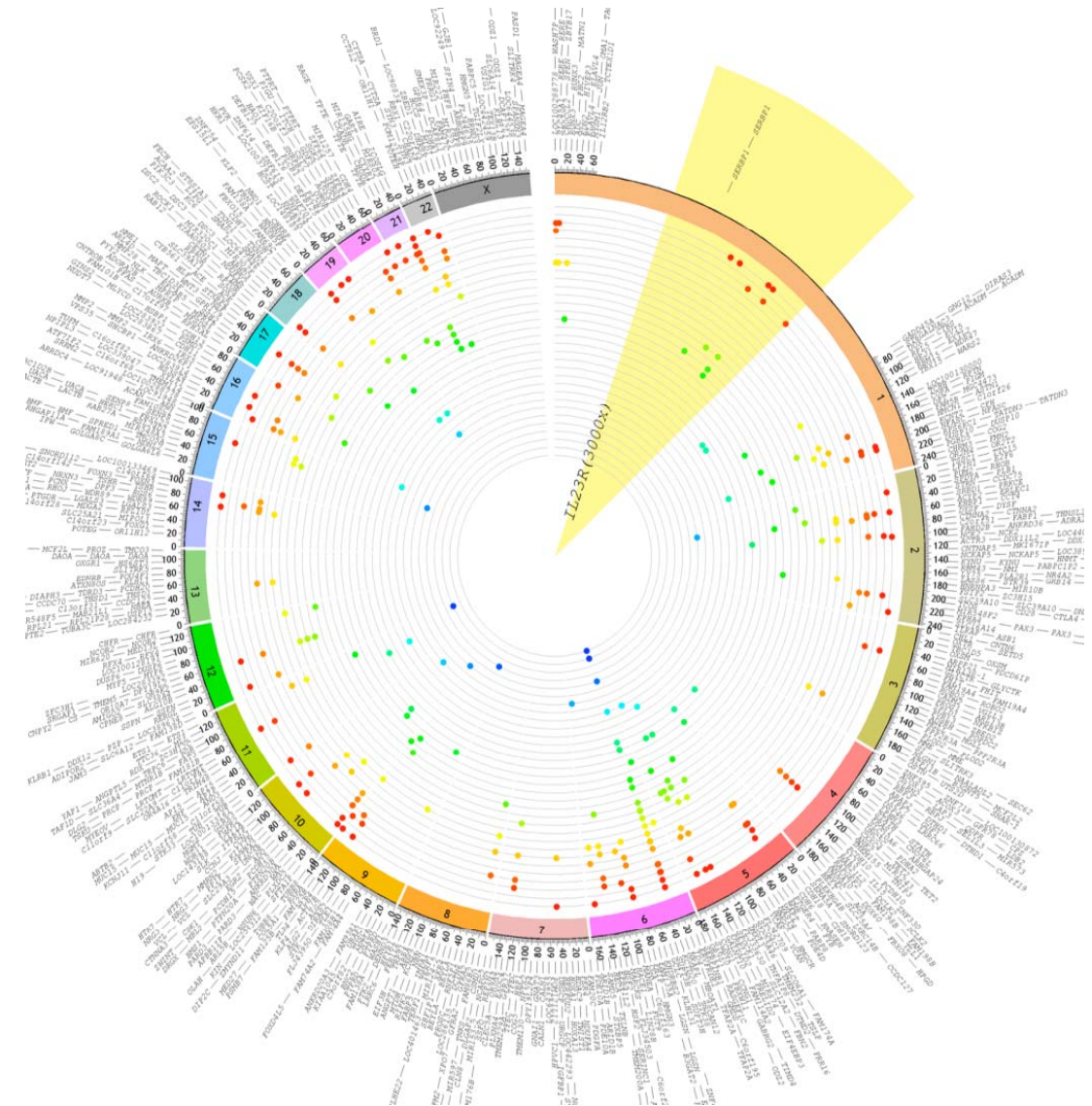


**Krankheitsgene und -loci sind
promiskuitiv**

Overlaps in Genetic Susceptibility

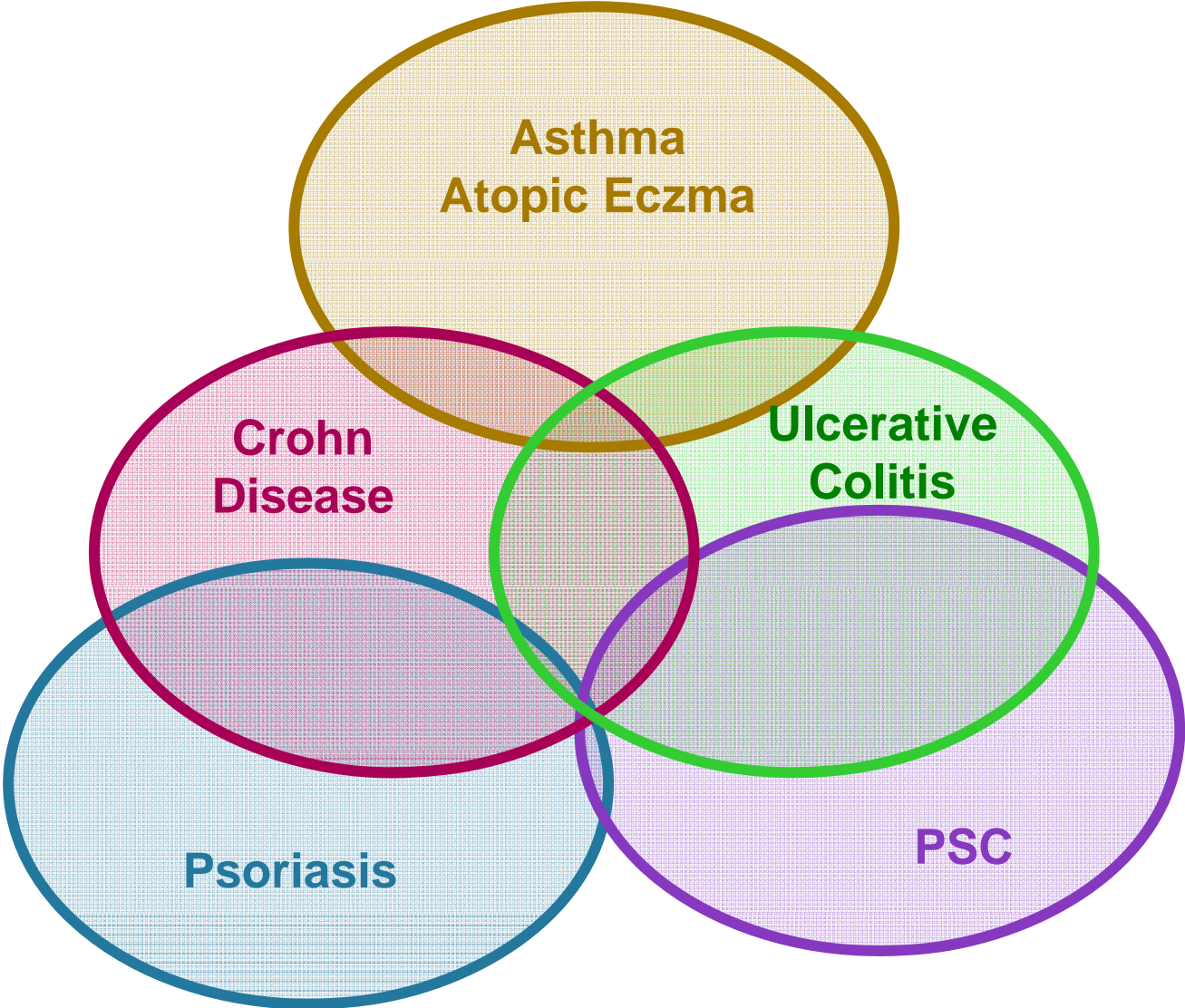
Legend

- Crohn's disease
- Type 1 diabetes
- Ulcerative colitis
- Rheumatoid arthritis
- Type 1 diabetes autoantibodies
- Multiple sclerosis
- Systemic lupus erythematosus
- Celiac disease
- Coronary heart disease
- Asthma
- Systemic sclerosis
- Psoriasis
- C-reactive protein
- Inflammatory bowel disease
- Ankylosing spondylitis
- Celiac disease and Rheumatoid arthritis
- Myocardial infarction (early onset)
- Subclinical atherosclerosis traits (other)
- Plasma eosinophil count
- IgE grass sensitization
- Behcet's disease
- Carotid intima media thickness
- Allergic rhinitis
- Psoriatic arthritis
- Inflammatory bowel disease (early onset)
- Crohn's disease and Celiac disease
- Cardiovascular disease risk factors
- Neonatal lupus
- Myocardial infarction
- Multiple sclerosis (severity)
- Knee osteoarthritis
- Arthritis (juvenile idiopathic)



**Die organbezogene Definition von
Indikationen entspricht nicht der
Ätiologie und ist historisch begründet**

Overlapping genetic etiologies in IMID



IMID: Immune mediated diseases

**Die klinische Umsetzung einer
genetischen Medizin sind strukturierte
interdisziplinäre Behandlungsansätze**

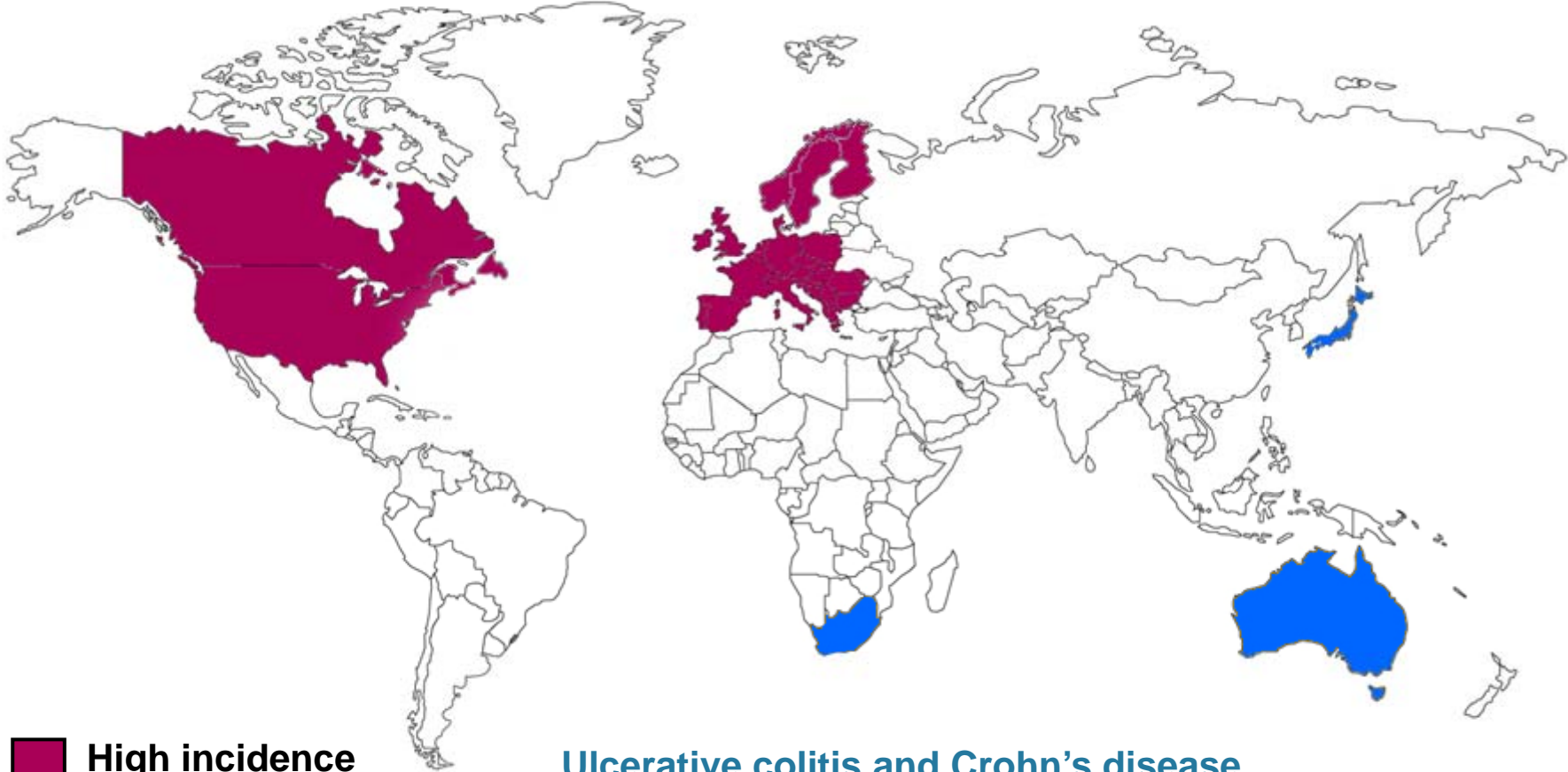
Comprehensive Center for Inflammation Medicine



**Genetisches Ätiologieverständnis
identifiziert Frühinterventionsmöglich-
keiten in der Gen-Umwelt-Interaktion**

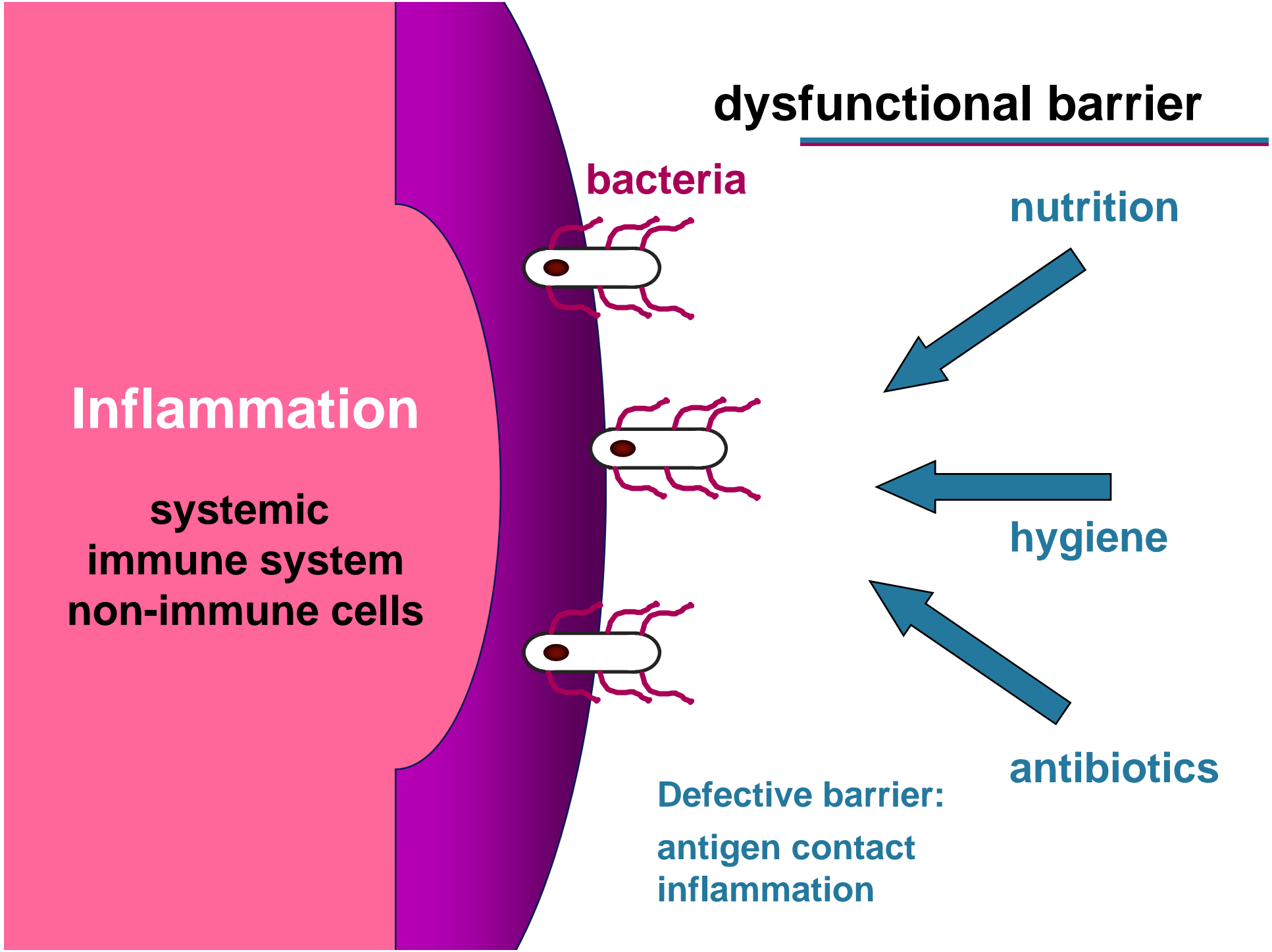
Inflammatory bowel disease

Geographical distribution



- High incidence
- Moderate incidence
- Unknown

Ulcerative colitis and Crohn's disease
have the same distribution



dysfunctional barrier

bacteria

nutrition

Inflammation

**systemic
immune system
non-immune cells**

hygiene

antibiotics

**Defective barrier:
antigen contact
inflammation**

Erkrankungen mit zentraler Rolle des Darms

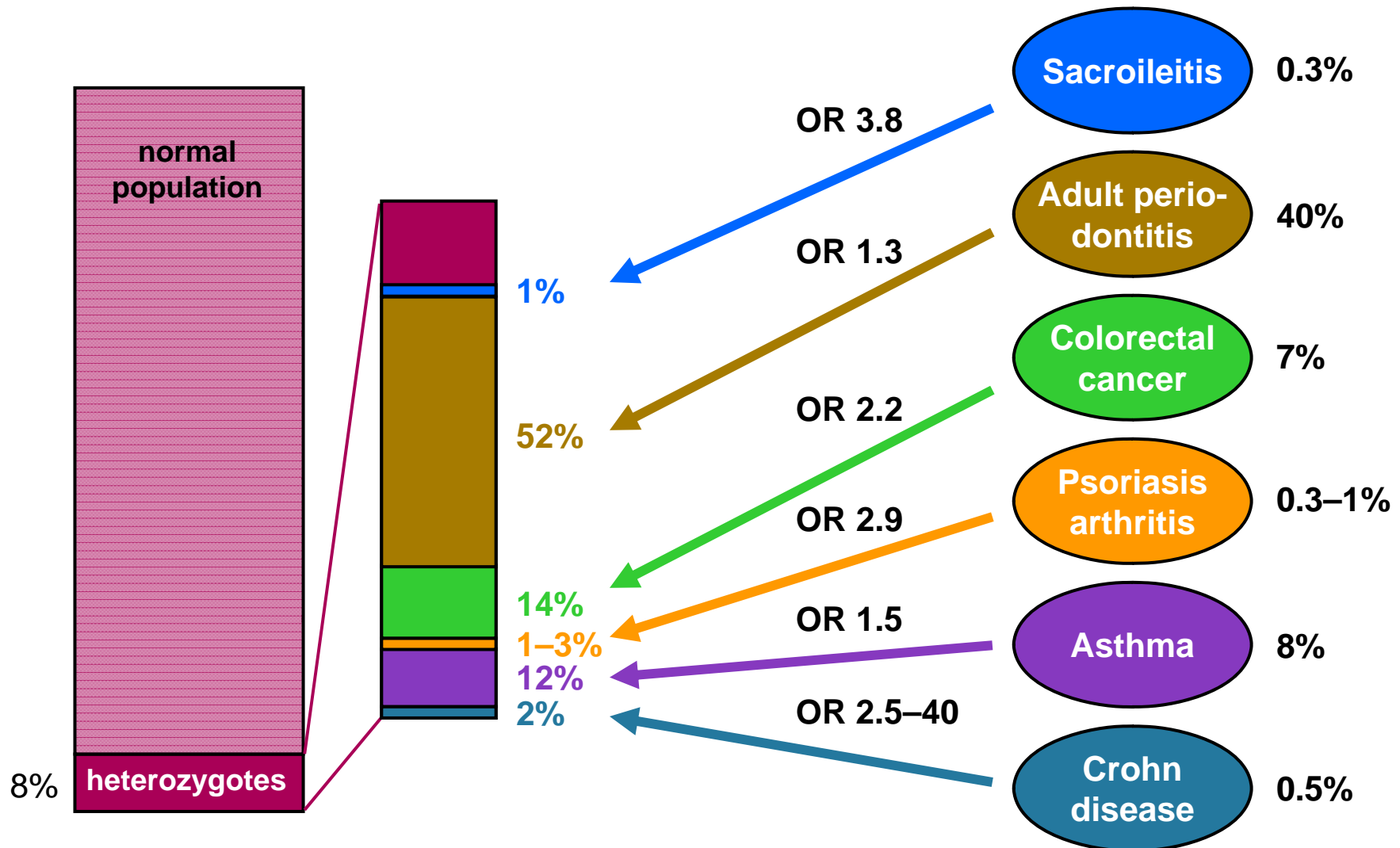
- **Direkte Erkrankungen des Organs**
 - Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
 - Colonicarcinom, Magencarcinom,
 - Colon irritabile, Diverticulitis

- **Erkrankungen anderer Barriereorgane**
 - Lunge (Asthma und COPD)
 - Atopisches Ekzem

- **“Darmferne” Erkrankungen**
 - Diabetes
 - Adipositas
 - Koronare Herzerkrankung
 - Depression ?

Genetische Disposition als generelle, Umwelt-abhängige Risikokomponente

Disease risks associated with CARD15 variants



Konsequenzen der Molekulare Epidemiologie

Risikomanagement für Familien

- **Zentrale Rolle des Hausarztes**

- Risikomanagement unter Berücksichtigung molekularer Marker und innovativer Bildgebung
- (nicht-pharmazeutische) Interventionen zur Prävention (Gesundheitserhaltung!) oder als Frühtherapie
- Neudefinition von “Krankheit” als “point of no return” in einer molekularen Ereigniskette
- Späte Einbeziehung von organdefinierten Spezialdisziplinen in der Medizin

- **Übergreifendes Krankheitsmanagement muss organisiert werden**

- Entzündung, Degeneration und Malignität sind interdisziplinäre Probleme

- **Fokussierte Rolle der Spezialfächer**

- Prozedur -und Organ-zentrierte Medizin für die Erkennung und Therapie von Komplikationen

Klinisches Fazit:

Genetische Risiken sind nur eine von vielen (nicht- genetischen) Risikokomponenten, die im medizinischen Management von Patienten mit komplexen Erkrankungen zusammenfließen