

REPORT

4.–5.10.2019

VOLKSKUNDEMUSEUM WIEN

denken für immunologie

IMMUNOLOGIE QUERDENKEN

Bei vielen Autoimmunerkrankungen bestehen große Überlappungen der drei Fachgebiete Rheumatologie, Dermatologie und Gastroenterologie. Um den Patienten die bestmögliche Betreuung zu ermöglichen, wird die interdisziplinäre Zusammenarbeit heutzutage immer wichtiger. Die Fortbildung „immunologie querdenken“, die von 4. bis 5. Oktober 2019 im Volkskundemuseum in Wien stattfand, stand ganz im Zeichen des interdisziplinären Austauschs und der Vernetzung der drei Fachgruppen. Unter dem Vorsitz von OÄ Dr. Judith Sautner, Landeskrankenhaus Korneuburg – Stockerau, und Prim. Univ.-Prof. Dr. Norbert Sepp, Ordensklinikum Linz Elisabethinen, wurde ein vielseitiges Programm auf die Beine gestellt. Die breit gefächerten Vorträge zu den Themen „Die Psyche in der Immunologie“, „Mikrobiom: Fakten und Fiktion“ und „Interdisziplinäre Therapie“ sowie fächerübergreifende Workshops regten die Teilnehmer allesamt zum „Querdenken“ an.

DIE PSYCHE IN DER IMMUNOLOGIE

Entzündliche Darmerkrankungen und die Psyche

Michael Häfner

Dr. Michael Häfner sprach über die Interaktion zwischen Psyche und Darm und welche Faktoren dabei einen Einfluss haben. Zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zählen u. a. der Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU). Die genaue Ätiologie von CED ist unbekannt, aber es gibt Evidenz, dass genetische, immunologische und Umweltfaktoren in der Entstehung eine Rolle spielen. Zu den Umweltfaktoren wird auch Stress gezählt, so Häfner. Historisch wurde immer wieder versucht, einen Zusammenhang zwischen CED und Psyche herzustellen, und Stress wurde häufig mit dem Auftreten von gastrointestinalen Symptomen assoziiert, jedoch war die Qualität der Evidenz niedrig. Mittlerweile geht man davon aus, dass Stress einen triggernden und exazerbierenden Faktor in Bezug auf den Verlauf und die Symptome von CED darstellt; hinsichtlich der Entstehung von CED ist die Rolle von Stress noch weniger klar (1). Ein Großteil der Patienten geht davon aus, dass der Krankheitsverlauf durch ihr psychisches

Wohlbefinden oder ihre Persönlichkeitsstruktur wesentlich beeinflusst wird. Neurotizismus und Perfektionismus sind laut Häfner häufige Charaktereigenschaften von CED-Patienten und gehen oftmals mit einer verminderten Lebensqualität einher (2).

In Hinblick auf die Mechanismen, wie Stress auf Patienten mit CED wirken könnte, sprach Häfner die Darm-Hirn-Achse als möglichen Ansatzpunkt an. Zusätzlich führt Stress zu einer erhöhten intestinalen Permeabilität und kann die Krankheitsaktivität auch über immunologische Faktoren beeinflussen. So ist chronischer Stress mit veränderten Profilen unterschiedlicher Zytokine, wie beispielsweise Interleukin(IL)-1, IL-6, IL-10 oder Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α) assoziiert (3).

Der Zusammenhang zwischen CED und dem Auftreten von Angst und Depression wird kritisch diskutiert. Während die meisten Patienten im Laufe der Zeit ein adaptives Verhalten und Akzeptanz gegenüber ihrer Erkrankung entwickeln, sind jene mit schlechten Coping Skills oder mangelndem sozialen Umfeld besonders gefährdet, Ängste oder eine Depression zu entwickeln. (4) Kontroversen bestehen hinsichtlich der Frage, ob psychologische Störungen vor dem Auftreten von CED vorhanden sind oder ob sie als Folge daraus entstehen. Was



Dr. Michael Häfner



Prim. Univ.-Prof. Dr. Norbert Sepp

jedoch feststeht ist, dass sich CED wesentlich auf die Lebensqualität der Patienten auswirken, insbesondere durch die chronische Natur der Erkrankung, Hospitalisierungen sowie Nebenwirkungen bedingt durch pharmakologische und chirurgische Behandlungen. Dabei zeigen aktive Krankheitsverläufe einen größeren Einfluss. Darüber hinaus scheinen auch soziodemografische Faktoren, das Vorhandensein psychischer Symptome sowie gewisse Charakterzüge in Bezug auf die gesundheitsassoziierte Lebensqualität eine wichtige Rolle zu spielen. (5)

Rheumatologische Erkrankungen und die Psyche

Rudolf Johannes Puchner


Im Hinblick auf rheumatologische Erkrankungen kommt immer wieder die Frage auf, ob es eine charakteristische Rheimapersonlichkeit gibt. Bislang konnte kein allgemein gültiges Persönlichkeitsprofil gefunden werden, das für alle polyarthritischen Patienten zutrifft, so Dr. Rudolf Johannes Puchner, MSc, MBA. Ebenso konnte gezeigt werden, dass sich die Persönlichkeitsstrukturen von Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht von anderen chronisch Erkrankten unterscheiden, wenn sie in Frühstadien der Erkrankung erfasst werden. Entsprechend der Stresshypothese werden (belastende) Reize über die individuelle Wahrnehmung als Stressoren empfunden, was im ungünstigen Fall zu Stress führt, der wiederum die Ausbildung oder den Verlauf einer rheumatoiden Arthritis (RA) beeinflusst. (6) Bislang konnte kein Hinweis darauf gefunden werden, dass akute Stresssituationen eine RA auslösen oder den Verlauf nachteilig beeinflussen (7).

Im Gegensatz dazu wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Stress in der Kindheit, beispielsweise durch Missbrauch oder körperliche und seelische Gewalt, und dem Ausbruch einer Autoimmunerkrankung festgestellt (8). Ebenso zeigte sich in Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen chronischem moderatem Stress und dem Krankheitsverlauf. So

war leichter bzw. moderater Stress mit einer verstärkten Krankheits- und Entzündungsaktivität assoziiert und korrelierte mit einer schnelleren radiologischen Progression (9). Kinder, die chronisch leichtem Stress ausgesetzt sind, haben zudem ein erhöhtes Risiko, an einer juvenilen idiopathischen Arthritis zu erkranken. Zusätzlich ist auch das Risiko für einen Schub und eine gesteigerte Krankheitsaktivität erhöht (7).

Die Assoziation zwischen RA und Depression ist heute gut belegt. Man geht davon aus, dass im Vergleich zur Normalbevölkerung doppelt so viele Patienten an einer Depression leiden. Erschwerend kommt dazu, dass es zwischen den beiden Erkrankungen viele überlappende Symptome gibt, wie beispielsweise Fatigue, Antriebslosigkeit oder Schlafstörungen, so Puchner. Aufgrund der Heterogenität der Symptome geht man davon aus, dass wahrscheinlich ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren zur Entstehung einer Depression führt. Heutzutage wird ein pathogenetisches Modell forciert, das auf immunologischen Triggerfaktoren beruht; so könnte eine Überexpression proinflammatorischer Zytokine, wie IL-1, IL-6 oder TNF α , die Entstehung einer Depression fördern (10). Zusätzlich spielen eine genetische Prädisposition und Stressbewältigung eine wichtige Rolle. Insbesondere die Krankheitsverarbeitung (Coping) kann den Verlauf einer rheumatischen Erkrankung in positiver oder negativer Weise beeinflussen. So ist eine passiv hinnehmende Einstellung, zusammen mit einer niedrigen Einschätzung eigener Beeinflussungsmöglichkeiten (self-efficacy) oft mit Angst und Depression verbunden, was wiederum einen deutlich schlechteren Krankheitsverlauf bewirken kann (11).

Zur Behandlung einer Depression stehen neben der medikamentösen Therapie auch diverse Entspannungstechniken und Achtsamkeitstrainings sowie kognitive Verhaltenstherapie zur Verfügung. Durch aktive Auseinandersetzung mit ihrer Krankheit kann der Krankheitsverlauf bei RA-Patienten günstig beeinflusst werden. Selbsthilfegruppen, Rheumaschulen oder Gesprächstherapie können Unterstützung bieten. Wichtig sind zudem ein gutes Arzt-Patienten-Verhältnis und ein funktionierendes soziales Netzwerk. ■



„Komplexe Autoimmunerkrankungen betreffen oftmals mehrere Organsysteme gleichzeitig. Der Behandlungserfolg kann gesteigert werden, indem die Spezialisten der einzelnen Fachdisziplinen zusammenarbeiten und die Therapie interdisziplinär gestalten. Insbesondere durch die Biologika-Therapie ist die Zusammenarbeit zwischen Rheumatologen, Gastroenterologen und Dermatologen in den letzten Jahren immer enger geworden und hat uns weitergebracht.“

Prim. Univ.-Prof. Dr. Norbert Sepp
Abteilung für Dermatologie, Ordensklinikum Linz Elisabethinen



Dr. Rudolf Puchner, MSc, MBA

MIKROBIOM: FAKTEN UND FIKTION

Mikrobiom in der Dermatologie: Antworten, die unter die Haut gehen

Christoph Steininger

Im Lauf der letzten Jahre hat die Mikrobiom-Forschung einen regelrechten Boom erlebt und der Einfluss des Mikrobioms auf die Gesundheit und die Umwelt wird umfassend erforscht. Dennoch sind viele grundsätzliche Fragen nach wie vor nicht restlos geklärt. Das Mikrobiom bezeichnet die Gesamtheit der Mikroorganismen und ihrer Gensequenzen, die man in einer ökologischen Nische findet. Diese Nische ist entscheidend für die jeweilige Zusammensetzung der Lebewesen, führt Assoc. Prof. Dr. Christoph Steininger aus. Das aktuelle Wissen um das menschliche Mikrobiom stammt hauptsächlich aus der Darmforschung. Insbesondere in den ersten Lebensjahren kommt es zu umfangreichen Änderungen in der Zusammensetzung in Richtung einer Zunahme der bakteriellen Diversität. Lebensstil, Ernährung und die Art der Geburt spielen dabei eine wesentliche Rolle (12). Bei Patienten mit CED scheint es zu einer Dysbiose des Mikrobioms im Sinne einer verminderten Diversität zu kommen (13). Diese Daten liefern mögliche Ansätze für künftige Untersuchungen: So könnte versucht werden, über das Darmmikrobiom den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen oder die Unterschiede könnten als Marker für die Krankheitsaktivität herangezogen werden, so Steininger.

Die Haut stellt eine große ökologische Nische für mikrobielle Gemeinschaften dar, deren Oberfläche in etwa jener des Darmes entspricht. In den ersten Lebensjahren kommt es beim Mikrobiom der Haut wie beim Darmmikrobiom zu umfangreichen Änderungen; hinsichtlich der Zusammensetzung gibt es jedoch grundlegende Unterschiede (14). Die Untersuchung des Hautmikrobioms ist relativ einfach und erfolgt über Hautabstriche, die anschließend auf ihre mikrobielle Zusammensetzung analysiert werden. Einschränkend ist zu erwähnen,

dass die Haut Umwelteinflüssen stärker ausgesetzt ist, die das Mikrobiom auch kurzfristig verändern können. Das Hautmikrobiom (Bakterien, Pilze, Viren) wird hauptsächlich durch die Physiologie des menschlichen Körpers bestimmt und variiert dabei zwischen Körperstellen und Individuen. Auf der Ebene bakterieller Stämme ist das Mikrobiom trotz externer Einflüsse relativ stabil; hinsichtlich der viralen Zusammensetzung sind die stärksten Variationen zu beobachten. (15) Eine Vielzahl dermatologischer Erkrankungen ist mit einem veränderten Mikrobiom assoziiert, wie beispielsweise Akne, Psoriasis, atopische Dermatitis oder Rosacea. (16) Während meist die bakterielle Zusammensetzung im Fokus der Forschung steht, konnte gezeigt werden, dass zahlreiche Erkrankungen, wie zystische Fibrose oder HIV, auch mit einer fungalen Dysbiose einhergehen, so Steininger.

In Zukunft sind auf dem Gebiet der Mikrobiomforschung jedenfalls weitere spannende Erkenntnisse zu erwarten; so könnte der gezielte Einsatz von Bakterien zur Behandlung von Erkrankungen in Frage kommen.

Mikrobiom in der Gastroenterologie: Antworten aus dem Bauch heraus

Ludwig Kramer

Der Verdauungstrakt des Menschen ist von einer komplexen Lebensgemeinschaft unterschiedlicher Mikroorganismen besiedelt, welche als intestinale Mikrobiota bzw. in Kombination mit ihrem Gesamtgenom als Mikrobiom bezeichnet wird. Das intestinale Mikrobiom ist in viele wichtige Vorgänge im Körper involviert, beispielsweise in die Ausbildung und Kontrolle des Immunsystems, die Erzeugung von Metaboliten und Vitaminen, und darüber hinaus beeinflusst es den Stoffwechsel. Es entwickelt sich primär in der Kindheit, wobei verschiedenste



Faktoren eine Rolle spielen, angefangen von der Genetik, der Geburtsart über die Ernährung bis hin zur Gabe von Antibiotika. Obwohl es eine große Diversität des mikrobiellen Ökosystems im Magen-Darm-Trakt gibt, lassen sich die meisten Mikroben zu wenigen Stämmen zuordnen. Es dominieren Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria und Proteobacteria, wobei etwa 90% der Bakterien auf Firmicutes und Bacteroidetes entfallen. Zwischen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms und der Ernährung besteht ein enger Zusammenhang. Innerhalb von zwei Tagen nach einer Ernährungsumstellung kommt es auch zu Veränderungen im Mikrobiom. Darüber hinaus können ähnliche Nahrungsmittel – je nach individueller Zusammensetzung des Mikrobioms – unterschiedliche Auswirkungen haben (17). Auch in der Nahrung enthaltene Chemikalien beeinflussen das Mikrobiom. So konnte etwa nachgewiesen werden, dass industrielle Emulgatoren das Mikrobiom bei Mäusen verändern und so eine Colitis oder ein metabolisches Syndrom begünstigen (18). Prim. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Kramer: „Eine chronische Belastung mit oberflächenaktiven Substanzen aus der Nahrungskette – bedingt durch hyperprozessierte Nahrungsmittel – könnte die Zunahme an Unverträglichkeiten erklären und uns beim Verständnis von entzündlichen Darmerkrankungen helfen.“

Für viele Krankheiten wird mittlerweile ein Zusammenhang mit dem Mikrobiom des Darms diskutiert. So ist bei vielen autoinflammatorischen Erkrankungen die strukturelle Zusammensetzung des Darms verändert. Kramer zufolge wirkt sich dabei insbesondere eine Verarmung der Bakterienvielfalt nachteilig auf Patienten aus.

Auch für CED wird ein Zusammenhang des Mikrobioms mit der Immunologie des Darms vermutet. Obwohl während der letzten Jahre große Fortschritte im Verständnis der CED erzielt wurden, bleibt die Ätiologie von MC und CU weitgehend unklar. In Studien konnte gezeigt werden, dass diese Erkrankungen mit einer veränderten mikrobiellen Zusammensetzung und Funktion einhergehen. So kommt es zu einer Abnahme der Artenvielfalt – stärker ausgeprägt bei MC – sowie einem erhöhten Auftreten von *E. coli* (19). Bei CED wurde zudem eine Störung der Mucosabarriere des Darms, welche grund-

sätzlich die Invasion von bakteriellen und diätetischen Antigenen verhindert, nachgewiesen, so Kramer.

Auf der einen Seite nehmen Wirtsfaktoren wie Alter, Geschlecht und Umweltfaktoren Einfluss auf das Mikrobiom, auf der anderen Seite beeinflusst das Mikrobiom die Wirtsimmunität und die Kolonisation mit pathogenen Keimen. (20) Bestimmte Keime sind hingegen mit einer protektiven Funktion assoziiert. So konnte für die Bakterien *Faecalibacterium prausnitzii* und *Akkermansia muciniphila*, welches überwiegend bei fettreicher Ernährung im Darm zu finden ist, ein entzündungshemmender Effekt gezeigt werden, so Kramer.

Rheumatologie – Antworten zur Ernährung

Judith Sautner

Bei vielen chronischen Entzündungen, wie Asthma bronchiale, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes, Rheuma etc., kommt es zur sogenannten „silent inflammation“. Diese Entzündungen können durch Umweltfaktoren und die Ernährung beeinflusst werden. Gegensteuern kann man mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Hierbei sollte insbesondere der Omega-3-Anteil forciert werden, um Entzündungsmediatoren zu reduzieren und die Barrierefunktion des Darms zu verbessern, führt OÄ Dr. Judith Sautner aus. Das Verhältnis von Omega 6 : Omega 3 soll maximal 4–5 : 1 betragen. Dadurch ließ sich in Studien eine Reduktion von Entzündungsmediatoren im Serum und eine verbesserte Barrierefunktion der Darmschleimhaut erzielen. Ein hoher Prozentsatz an ungesättigten Omega-3-Fettsäuren ist zum Beispiel in Olivenöl und in Fischen wie Lachs oder Makrele enthalten. In einer Metaanalyse von Studien zur Fischöl-Supplementierung bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA), Osteoarthritis und anderen entzündlichen Gelenkerkrankungen zeigte sich in allen Indikationen ein signifikanter Effekt auf Schmerz (21). Bei RA-Patienten war der Beginn einer Fischöl-Supplementierung in einem frühen Erkrankungsstadium mit einem selteneren Versagen der Basistherapie assoziiert (22). Eine mediterrane Diät kann somit für Patienten mit einer chronisch



Assoc. Prof. Dr. Christoph Steininger



Prim. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Kramer



OÄ Dr. Judith Sautner

entzündlichen Erkrankung vorteilhaft sein. Sautner betonte dabei, dass nicht nur die mediterrane Diät, sondern auch der mediterrane Lebensstil für diese positiven Effekte verantwortlich zeichnet und für den Benefit unerlässlich ist.

Viele Patienten berichten darüber, dass ihre Ernährung Auswirkungen auf die RA-Symptome zeigt und sie genau wissen, was ihnen gut tut, so Sautner. Kaffee scheint in einem Ausmaß von bis zu drei Tassen täglich ebenfalls einen protektiven Einfluss auszuüben – ebenso wie der moderate Genuss von Alkohol. Nikotin wird hingegen von der EULAR (Europäische Gesellschaft für Rheumatologie) als der wichtigste Risikofaktor für eine RA unter allen Umweltfaktoren bezeichnet.

Da eine RA oftmals mit erniedrigten Zink-Spiegeln einhergeht und Zink im Körper nicht gespeichert werden kann, bietet sich eine Supplementierung mit diesem wichtigen Spurenelement an. Zink steht im Zusammenhang mit der Aufrechterhaltung der Immunfunktion, und die Folgen eines Zink-Mangels sind weitreichend, von einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen bis hin zu onkologischen Erkrankungen (23).

Auch ein Vitamin-D-Mangel ist bei RA-Patienten weit verbreitet und korreliert dabei invers mit der Krankheitsaktivität und der Lebensqualität (24). Vitamin D ist ein Schlüssel-Signalmolekül, das den Kalzium- und Phosphorstoffwechsel reguliert und an vielen immunologischen Vorgängen beteiligt ist. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass Vitamin D in der Ätiologie diverser Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielt. So ist beispielsweise eine genetische Variation im Vitamin-D-Rezeptor mit einem er-

höhten Risiko für die Ausbildung einer RA assoziiert. (25) Übergewicht geht mit einem erhöhten Risiko für Psoriasis und Psoriasis-Arthritis einher. Zusätzlich zeigen Patienten mit einem hohen Body-Mass-Index ein schlechtes Ansprechen auf die Therapie. (26) Daher ist vor Therapiebeginn unbedingt eine Gewichtsreduktion anzustreben und falls dies diätetisch nicht umsetzbar ist, soll auch eine bariatrische Operation angedacht werden, so Sautner.

Gicht ist eine Erkrankung, die sich mit Ernährungs- und Lebensstilmodifikation zumindest moderat beeinflussen lässt. Patienten profitieren definitiv von einer Diätoptimierung und können dadurch eine Senkung des Harnsäure(HS)-Spiegels von bis zu 1,2 mg/dl beziehungsweise circa 18% erreichen. Aktuelle Empfehlungen zur Ernährung und zum Lebensstil bei Gicht und Hyperurikämie sind im Leitfaden des ÖGR-Arbeitskreises für Arthrose und Kristallarthropathien aufgelistet und mittlerweile in diversen Übersetzungen verfügbar (27). In jedem Fall soll eine langsame und anhaltende Gewichtsreduktion von maximal 1 bis 2 kg/Monat angestrebt und gehalten werden. Auf Alkohol und Fruktose soll weitgehend verzichtet werden und tierische purinreiche Nahrungsmittel (vor allem rotes Fleisch, Meeresfrüchte und Krustentiere) sind zu meiden. Zudem ist auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Mittlerweile ist gesichert, dass das kardiovaskuläre Risiko sowie die Morbidität und Mortalität von Gichtpatienten erhöht sind; auch unter diesem Aspekt profitieren diese Patienten von einer Diätoptimierung und Körpergewichtsnormalisierung. ■



ÖA Dr. Judith Sautner

„In der modernen Medizin ist es heute eine absolute Notwendigkeit, wissenschaftlich und klinisch fächerübergreifend zusammenzuarbeiten, damit wir unseren Patienten die bestmögliche Betreuung zukommen lassen können. Interdisziplinäre Fortbildungen sind wichtig und bieten eine Plattform für den Austausch zwischen den Fachgruppen.“

ÖA Dr. Judith Sautner

2. Medizinische Abteilung, Landeskrankenhaus Korneuburg – Stockerau

QUER DENKEN, INTERDISZIPLINÄR THERAPIEREN

Achse Gelenk und Darm

René Thonhofer

Hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz von MC und CU gibt es, bedingt durch die große Heterogenität der Studienpopulationen, starke Unterschiede. In Europa ist OA Dr. René Thonhofer zufolge ein Nord-Süd- und ein Stadt-Land-Gefälle zu beobachten. So ist die Wahrscheinlichkeit, an einer CED zu erkranken, höher, je nördlicher und urbaner man lebt. Während MC alle Segmente des Verdauungstraktes befallen kann, ist die CU üblicherweise auf das Colon beschränkt. Je nach Befallsmuster treten bei der CU unterschiedliche Symptome auf: Ist nur das Rektum befallen, leiden Patienten unter rektalen Blutungen und imperativem Stuhlgang, bei linksseitigem Colonbefall kommt es zusätzlich zu blutiger Diarrhö und bei einer Pancolitis ist das gesamte Colon und in seltenen Fällen auch ein Teil des Ileums befallen. Fieber, Gewichtsverlust oder schweres Krankheitsgefühl finden sich nur bei ausgedehntem Befall. (28) Beim MC gibt es sehr heterogene Ausprägungen mit segmentalen Befallsmustern. Insbesondere der Befall des terminalen Ileums tritt häufig auf. MC neigt zu Komplikationen wie Narbenbildung, Strikturen und Obstruktionen sowie Fistelbildung (29).

Bei 6 bis 47% aller Patienten mit einer CED kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Manifestation außerhalb des Darmes, wie beispielsweise Entzündungen der Gelenke, Augen- oder Hautbeteiligung und Leber- oder Pankreaserkrankungen. Extraintestinale Manifestationen treten meist bereits in den ersten Jahren nach der Diagnosestellung auf, können der CED-Diagnose aber auch vorausgehen. Wesentlicher Bestandteil in der Risikoabschätzung für die Entwicklung extraintestinaler Manifestation ist die Familienanamnese, das Befallsmuster, die entzündliche Aktivität sowie vorangegangene extraintestinale Manifestationen. Man geht heute auch von einer genetischen Prädisposition aus. (30)

Bei CED zählen rheumatologische Manifestationen zu den häufigsten Ausprägungen außerhalb des Intestinaltrakts. Man unterscheidet zwischen Arthralgien, der peripheren Arthritis Typ I (oligoartikulär, Befall weniger großer Gelenke, assoziiert mit der Aktivität der CED), der peripheren Arthritis Typ II (polyartikulär, Befall mehrerer kleiner peripherer Gelenke unabhängig von der Aktivität der CED) und der axialen Arthritis einschließlich Sacroileitis und Spondyloarthritis (SpA). (31) Etwa 13% aller Patienten mit einer CED erleiden im Krankheitsverlauf eine Arthritis, die normalerweise keine Erosionen verursacht und klassischerweise Rheumafaktor- und CCP(cyclische citrullinierte Peptide)-Antikörper-negativ ist. Wird ein Patient mit einer Polyarthritis hinsichtlich der CCP-Antikörper-positiv getestet, soll unbedingt an eine koexistente rheumatoide Arthritis gedacht werden, so Thonhofer.

Bei rheumatologischen Erkrankungen sind intestinale Manifestationen weit verbreitet, so haben etwa 60% der SpA-Patienten zumindest eine subklinische Entzündung und 10% weisen eine klinisch manifeste Darminflammation auf. Insbesondere Patienten mit axialem Befallsmuster sind am häufigsten betroffen. (32)

Es ist stets wichtig zu unterscheiden, ob es sich um eine extraintestinale Manifestation der Grunderkrankung handelt oder ob eine assoziierte Autoimmunerkrankung vorliegt. Zeigt ein Patient mehrere Krankheitsbilder, soll eruiert werden, welches das Hauptproblem ist, und entsprechend eine individuelle Therapiestrategie gewählt werden.

Haut und Darm

Norbert Sepp

Die Haut ist nicht nur das größte Organ unseres Körpers, sie ist auch das sichtbarste. Da mittlerweile bekannt ist, dass unterschiedlichste Krankheitsbilder auch Ausprägungen auf der Haut zeigen, stellt die dermatologische Morphologie einen wichtigen Ansatz auf dem Weg zur klinischen Diagnose dar. Die Blickdiagnose verläuft oftmals über viele Differenzialdiagnosen und erfordert ein umfangreiches dermatologisches Fachwissen. Auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit nimmt dabei einen immer größeren Stellenwert ein.

Am Beispiel der Teleangiektasie demonstrierte Prim. Univ.-Prof. Dr. Norbert Sepp eindrücklich, dass manchmal auch ein eher unscheinbares Hautsymptom Rückschlüsse auf gastrointestinale Veränderungen ermöglicht. Teleangiektasien sind sichtbare, permanent dilatierte Hautkapillaren, die bei einer Vielzahl an Erkrankungen als Symptom auftreten können, so beispielsweise



OA Dr. René Thonhofer

bei Rosacea, Lupus erythematoses, Basaliom und auch Systemerkrankungen, wie der systemischen Sklerose. Auch im Rahmen einer Schwangerschaft, bei Leberzirrhose oder ausgelöst durch UV-Bestrahlung oder Cortison-Behandlung sind Teleangiektasien zu finden, so Sepp.

Bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT) oder Morbus Osler sind Teleangiektasien v. a. an Lippen, Gesicht und Fingern zu beobachten. Weitere Organmanifestationen finden sich als große arteriovenöse (AV) Shunts im Bereich von Lunge, Leber, im Gastrointestinaltrakt und seltener im Zentralnervensystem. Insbesondere die Teleangiektasien im Magen-Darm-Trakt haben eine besondere Bedeutung, da sie dort rezidivierende Blutungen verursachen und so zu Komplikationen führen können. Die Diagnose wird mithilfe der Curaçao-Kriterien klinisch wie folgt gestellt:

- rezidivierendes Nasenbluten
- multiple Teleangiektasien der Haut
- viszerale Beteiligung sowie
- positive Familienanamnese

Bei Zutreffen von mehr als drei Kriterien gilt die Diagnose als gesichert, trifft nur ein Kriterium zu, gilt eine HHT als unwahrscheinlich. (33) In der klinischen Ausprägung unterscheiden sich die Patienten mit Endoglin-Mutationen (HHT Typ I) von Patienten mit ALK-1 (Aktivin Rezeptor-ähnliche Kinase-1)-Mutationen (HHT Typ 2). Patienten vom Typ I haben ein erhöhtes

Risiko für pulmonale AV-Malformationen, entwickeln früher Symptome und gastrointestinale Blutungen. Bei Patienten vom Typ II ist der gesamte Krankheitsverlauf milder mit hauptsächlichlicher Manifestation in der Leber.

Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind neben den intestinalen Symptomen sowie Manifestationen an den Gelenken und Augen auch Hautveränderungen bedeutsam. CED können mit Erythema nodosum oder Pyoderma gangraenosum assoziiert sein, die als dermatologische Entitäten hinweisend, aber nicht beweisend sind. Als weitere CED-assoziierte Hauterscheinungen sind Aphthen, Vaskulitis, Vitiligo und Psoriasis zu nennen. Meist ist jedoch der pathogenetische Zusammenhang nicht vollkommen geklärt. Etwa 3 bis 8% aller CED-Patienten entwickeln ein Erythema nodosum, welches sich durch das plötzliche Auftreten multipler, schmerzhafter, entzündlicher Knoten vorzugsweise an den Streckseiten der Unterschenkel auszeichnet. Das Pyoderma gangraenosum stellt meist eine schwere kutane Komplikation dar, bei der es zu schmerzhaften Läsionen kommt, die oft eine große diagnostische Herausforderung für die behandelnden Internisten darstellen. Eine seltenere CED-assoziierte Erkrankung ist das Sweet-Syndrom, das mit Fieber und einer Neutrophilie einhergeht. Aufgrund der großen Bandbreite an Dermatosen und des gelegentlichen Auftretens vor den intestinalen Beschwerden ist es oftmals schwierig, diese der zugrunde liegenden CED zuzuordnen. ■

LITERATUR: (1) Maender RG, Levenstein S, *Curr Mol Med* 2008; 8(4):247–52 (2) Robertson DA et al., *Gut* 1989; 30(5):623–6 (3) Graff IA et al., *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(7):1105–18 (4) Casellas F et al., *Qual Life Res* 2002; 11(8):775–81 (5) Mawdsley JE et al., *Gut* 2005; 54(10):1481–91 (6) Schiele MA, Domschke K, *Genes Brain Behav* 2018; 17(3):e12423 (7) Hermann M et al., *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26(4):737–63, viii (8) Dube SR et al., *Psychosom Med* 2009; 71(2):243–50 (9) Cutolo M, Straub RH, *Neuroimmunomodulation* 2006; 13(5–6):277–82 (10) Goldsmith DR et al., *Mol Psychiatry* 2016; 21(12):1696–709 (11) Eich W et al., *Zeitschrift für Rheumatologie* 2004; 63(2):113–21 (12) Arrieta M-C et al., *Front Immunol* 2014; 5:427 (13) Zhou Y et al., *mSystems* 2018 Feb; 3(1) (14) Capone KA et al., *J Invest Dermatol* 2011 Oct; 131(10):2026–32 (15) Oh J et al., *Cell* 2016 May 5; 165(4):854–66 (16) Maguire M et al., *Arch Dermatol Res* 2017; 309(6):411–21 (17) Johnson AJ et al., *Cell Host & Microbe* 2019; 25(6):789–802.e5 (18) Chassaing B et al., *Gut* 2017; 66(8):1414–27 (19) Vich VA et al., *Sci Transl Med* 2018 19; 10(472) (20) Van de Wiele T et al., *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(7):398–411 (21) Senffleber N et al., *Nutrients* 2017; 9(1):42 (22) Proudman SM et al., *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1):89–95 (23) Bonaventura P et al., *Autoimmun Rev* 2015; 14(4):277–85 (24) Vojinovic J et al., *Autoimmun Rev* 2017; 16(5):548–54 (25) Tizaoui K et al., *Immunobiology* 2015; 220(6):807–16 (26) Debbaneh M et al., *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(1):133–40 (27) Sautner J et al., *Z Rheumatol* 2015; 74(7):631–6 (28) Ungaro R et al., *Lancet* 2017; 389(10080):1756–70 (29) Baumgart DC et al., *Lancet* 2012; 380(9853):1590–605 (30) Isene R et al., *Scand J Gastroenterol* 2015; 50(3):300–5 (31) Harbord et al., *J Crohns Colitis* 2016; 10(3):239–54 (32) Van Praet L et al., *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3):414–7 (33) Shovlin et al., *Am J Med Genet* 2000 6; 91(1):66–7

AT1912194786, Stand 12/2019

IMPRESSUM: Eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Redaktion: Alexandra Wunder, MSc. Fotos@martin@unser.tv. Hinweis: Diese Publikation ist für Angehörige von Gesundheitsberufen zugänglich und dient deren Fortbildung. Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma Sandoz GmbH ermöglicht.