

BETENNELSESSYKDOMMER I TARMEN = INFLAMMATORISK TARMSYKDOM (IBD)

HVA ER DET?

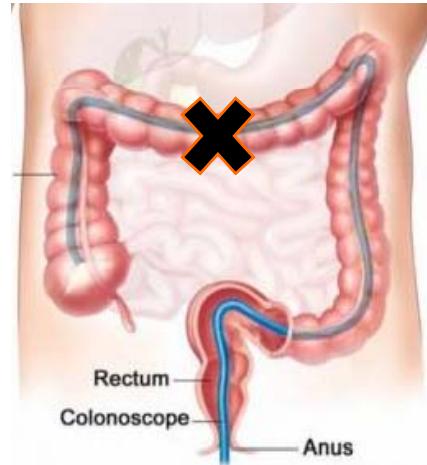
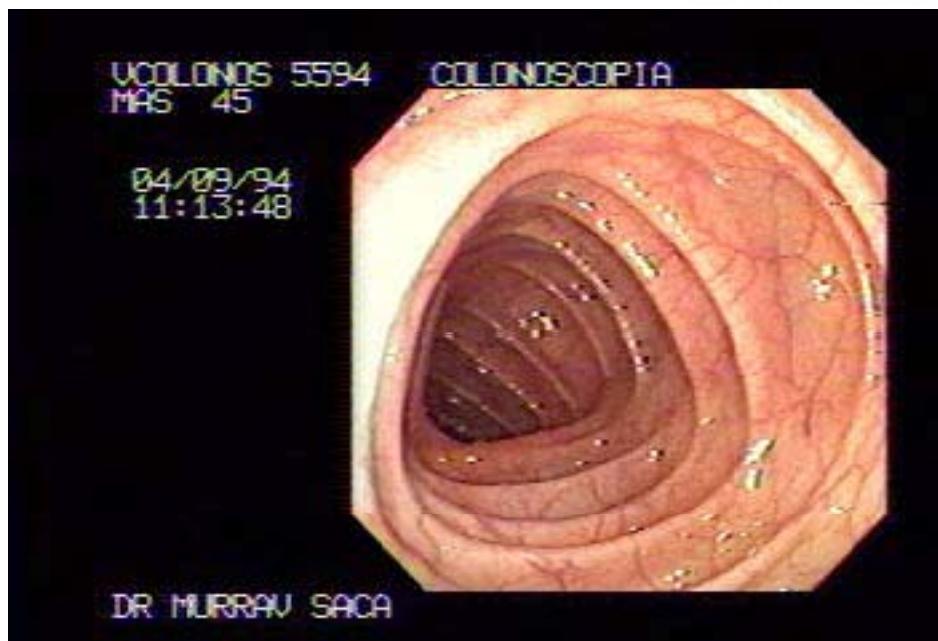
IBD – kronisk tarmsykdom med betennelse i hele eller deler av tarmen

Opptrer ofte i ung alder med symptomene: blodig diaré, magesmerter og vekttap

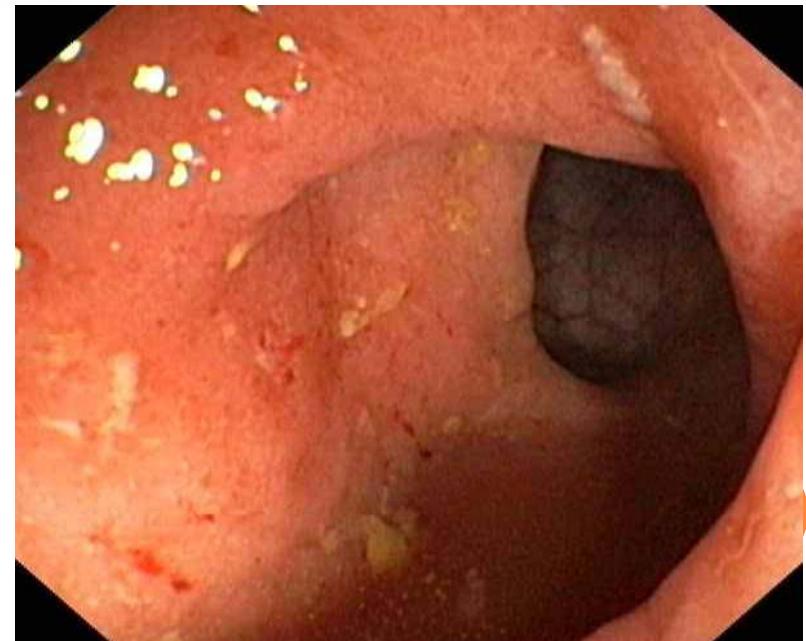
HVORDAN SER DEN UT?



ENDOSKOISK FRISK TARM



Endoskopisk betennnt tarm



HVORDAN KARAKTERISERES SYKDOMMENE?

IBD deles inn i 2 hovedgrupper: Crohns sykdom (CD) og ulcerøs kolitt (UC)

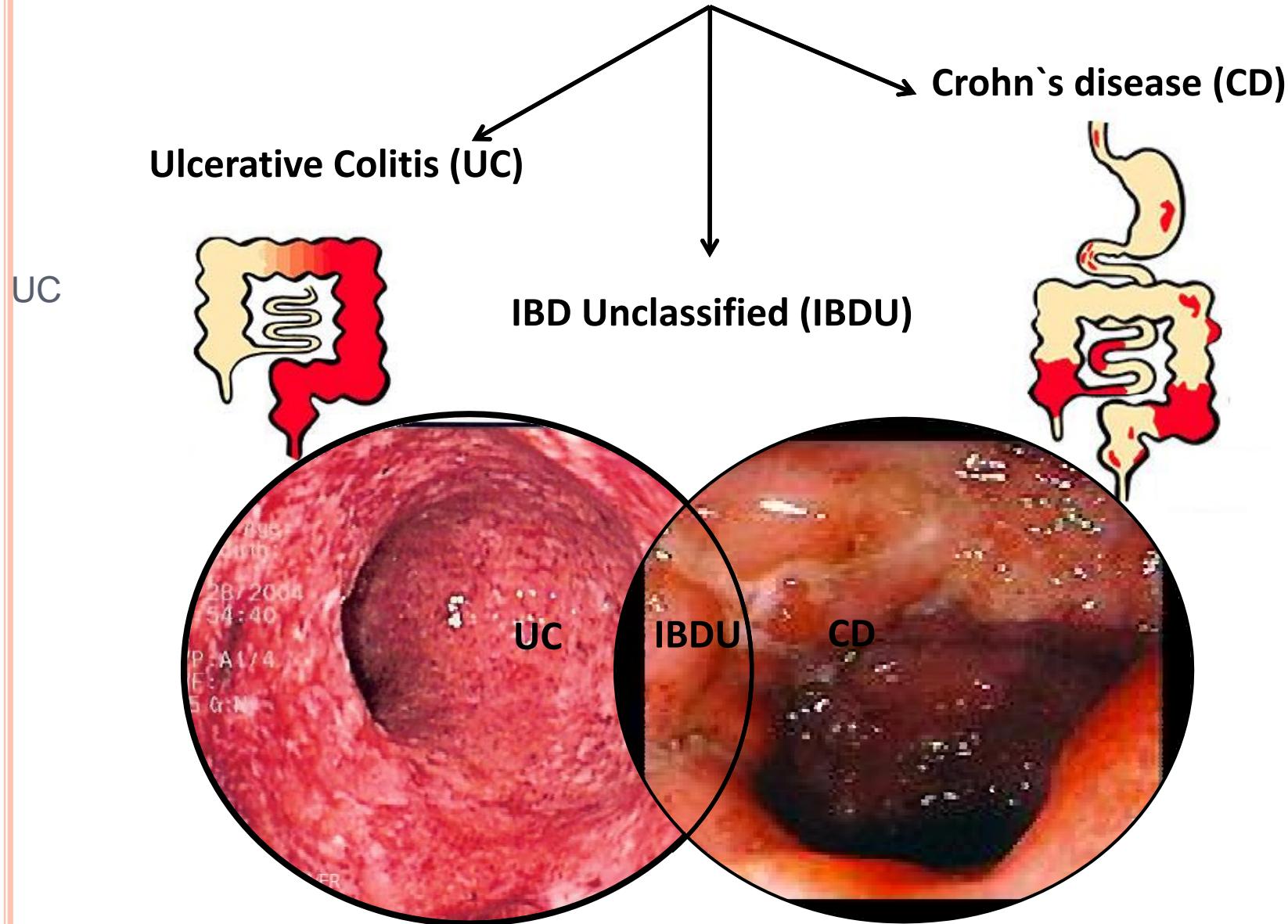
og

Klassifiseres etter alder v/diagnose, lokalisasjon og manifestasjon(betennelse-stenose-fistel):

- Wien klassifikasjon for CD i 1998
- Montreal klassifikasjon for 2006



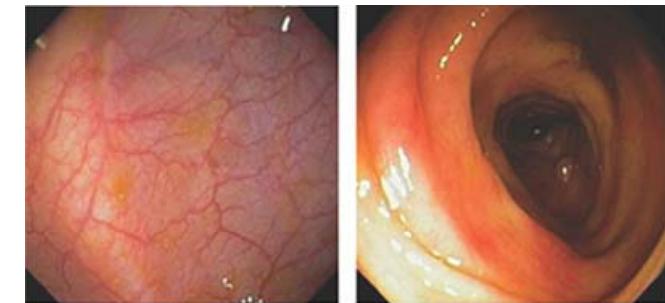
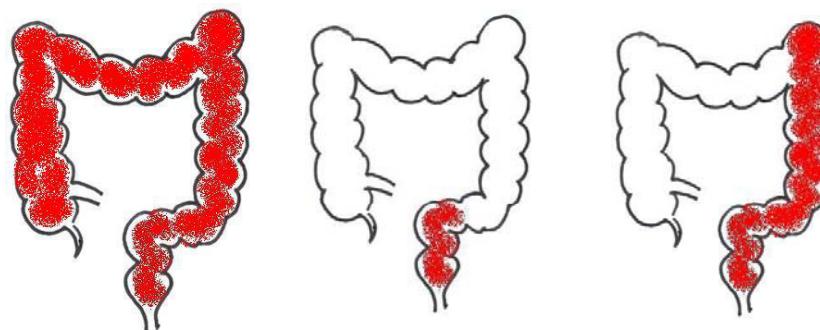
IBD “Inflammatory Bowel Disease”



Ulcerøs kolitt

Lokalisasjon av betennelsen av UC i
IBSEN studien (1990-1994)

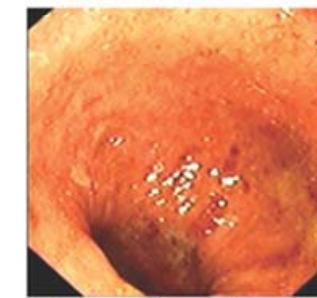
Protitt:	171
Proktosigmoiditt:	101
Venstresidig:	81
Totalkolitt:	166
<u>Total:</u>	<u>519</u>



0 Normal or inactive disease



1 Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)



2 Moderate disease (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions)



3 Severe disease (spontaneous bleeding, ulcerations)



Lokalisasjon av Crohns sykdom

Klassifikasjon av CD v/inklusjon i
IBSEN studien (1990 – 1994)

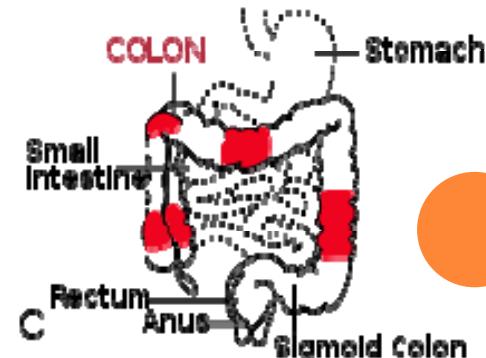
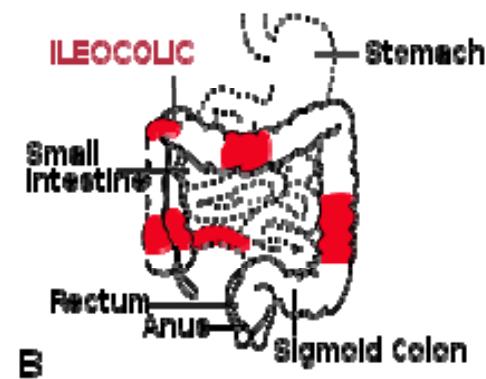
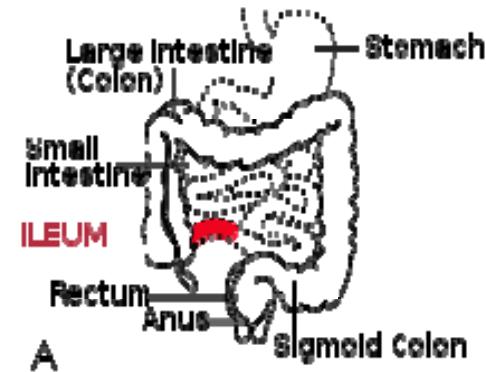
L1, terminale ileum: 64

L2, kolon: 115

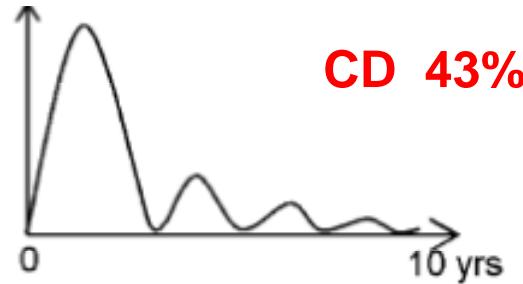
L3, ileokolon: 54

L4, øvre GI: 4

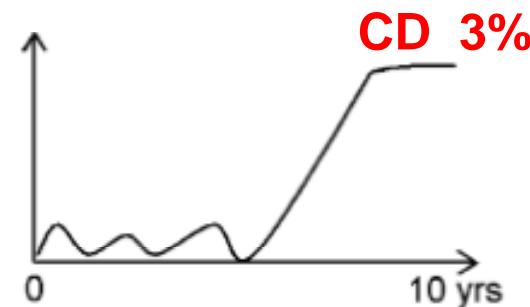
Total: 237



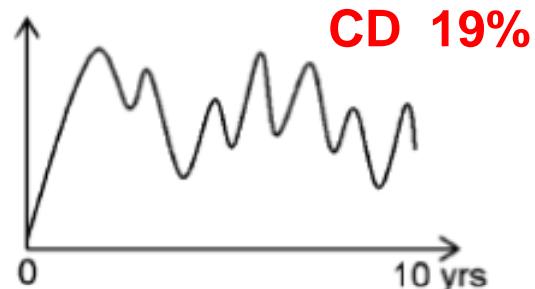
IBSEN-studien: Varierende sykdomsforløp over 10 år



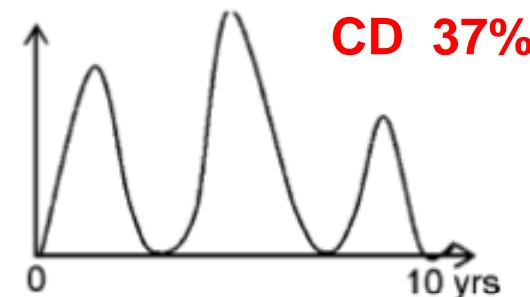
Curve 1: Remission or mild severity of intestinal symptoms after initial high activity



Curve 2: Increase in the severity of intestinal symptoms after initial low activity



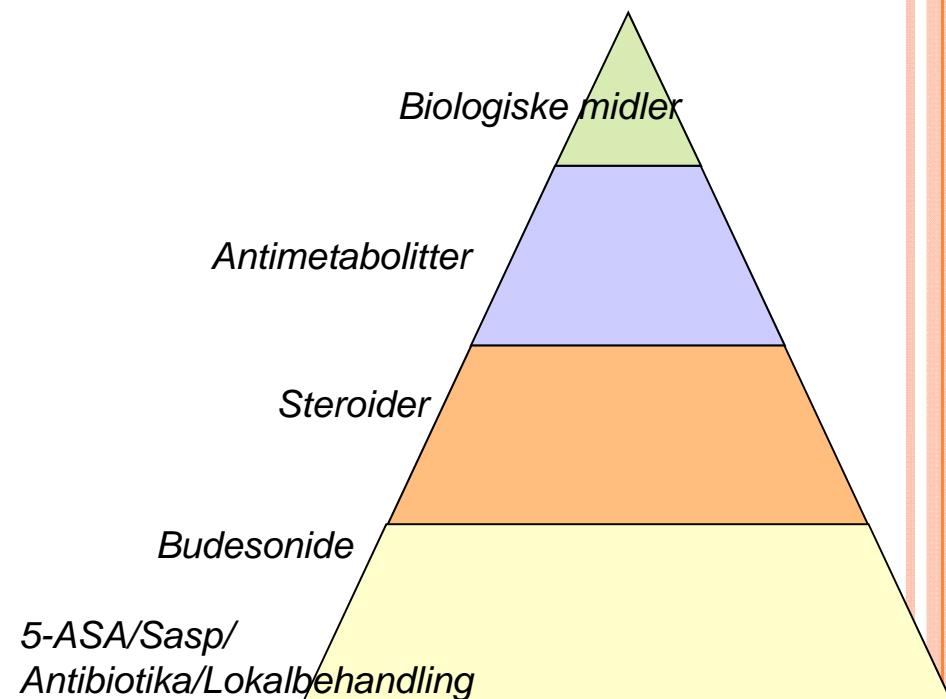
Curve 3: Chronic continuous symptoms



Curve 4: Chronic intermittent symptoms



Medikamentbehandling av IBD



MHV-06

S/elf

5-ASA/ SASP/
Antibiotika/ Lokalbehandling

Budesonide

Steroider

Antimetabolitter

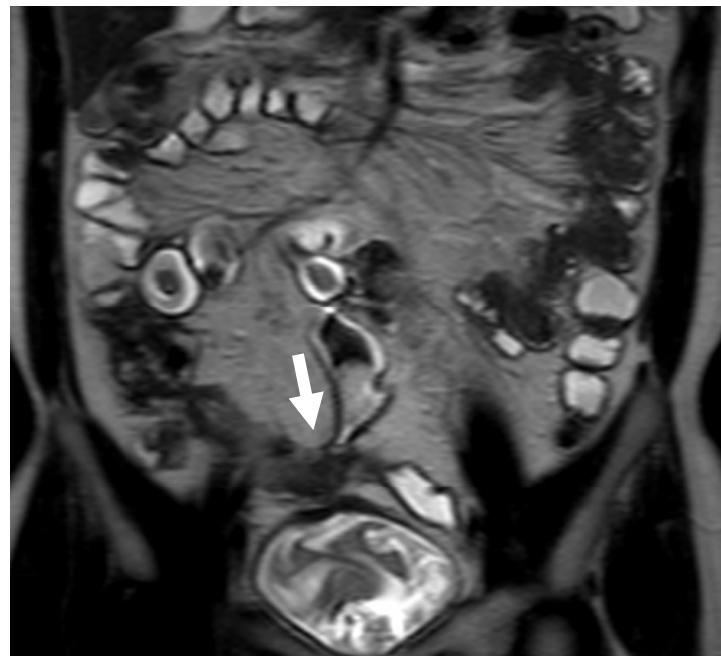
Biologiske midler



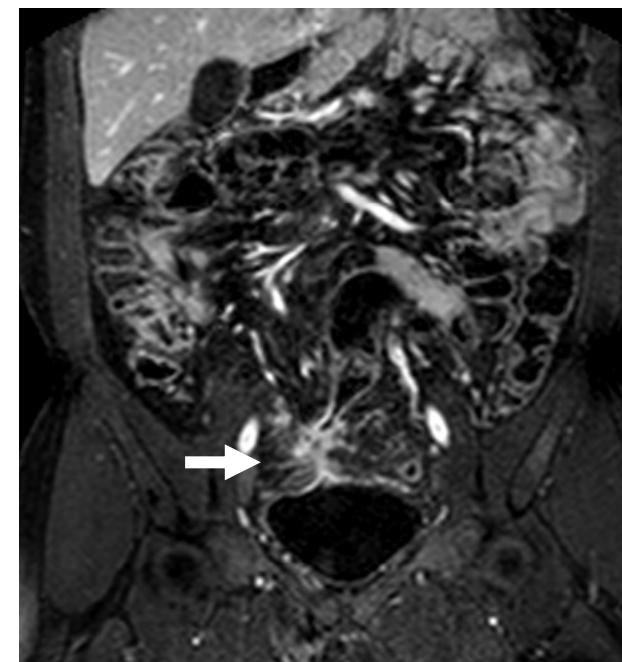
PÅVISNING AV TRANGT OMRÅDE(STENOSE) I TYNNTARMEN VED RØNTGENUNDERSØKELSE



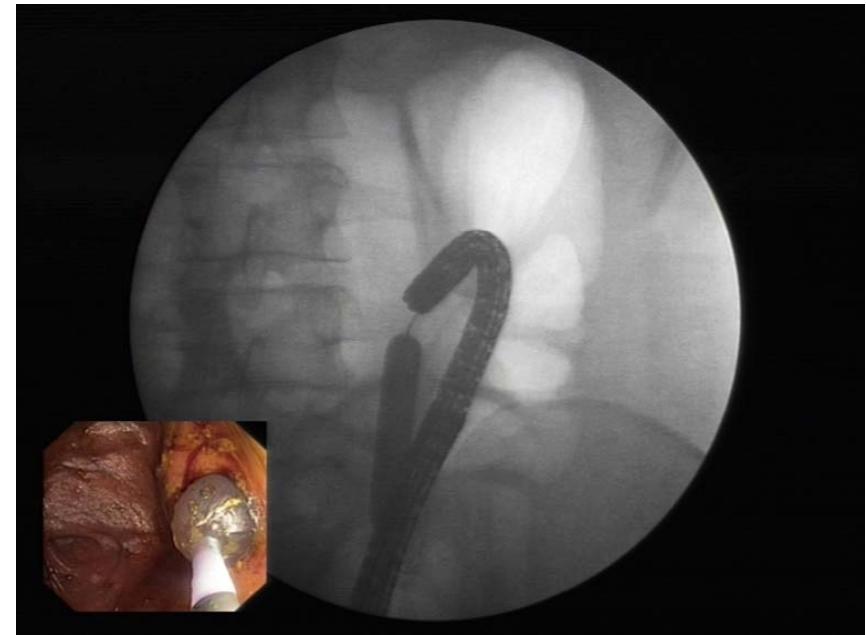
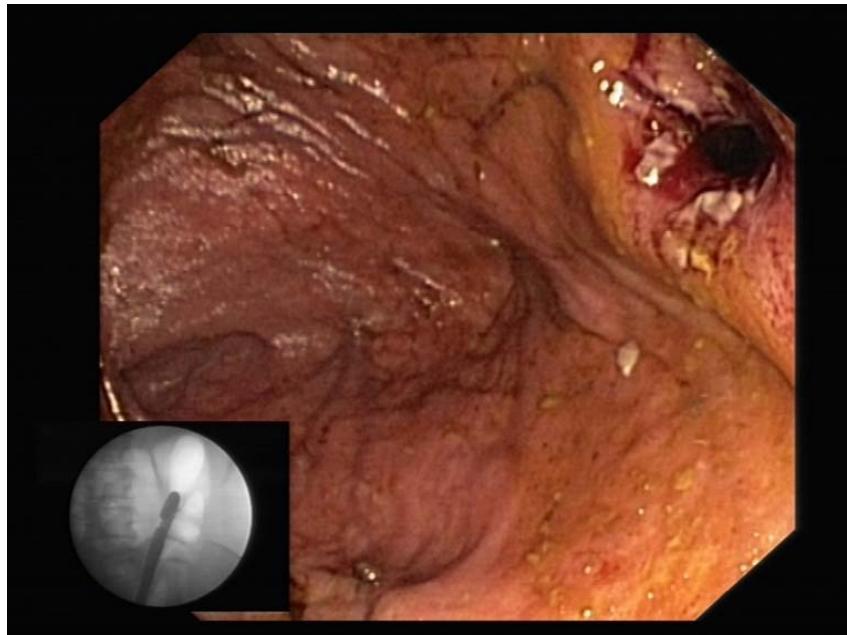
Mann, 27 år , Crohns sykdom, trangt område(stenose) i nedre del av tynntarmen. Ikke mulig å se ved endoskopi.
Fistel(åpning) mellom tarm og urinblæren.



blærefistel

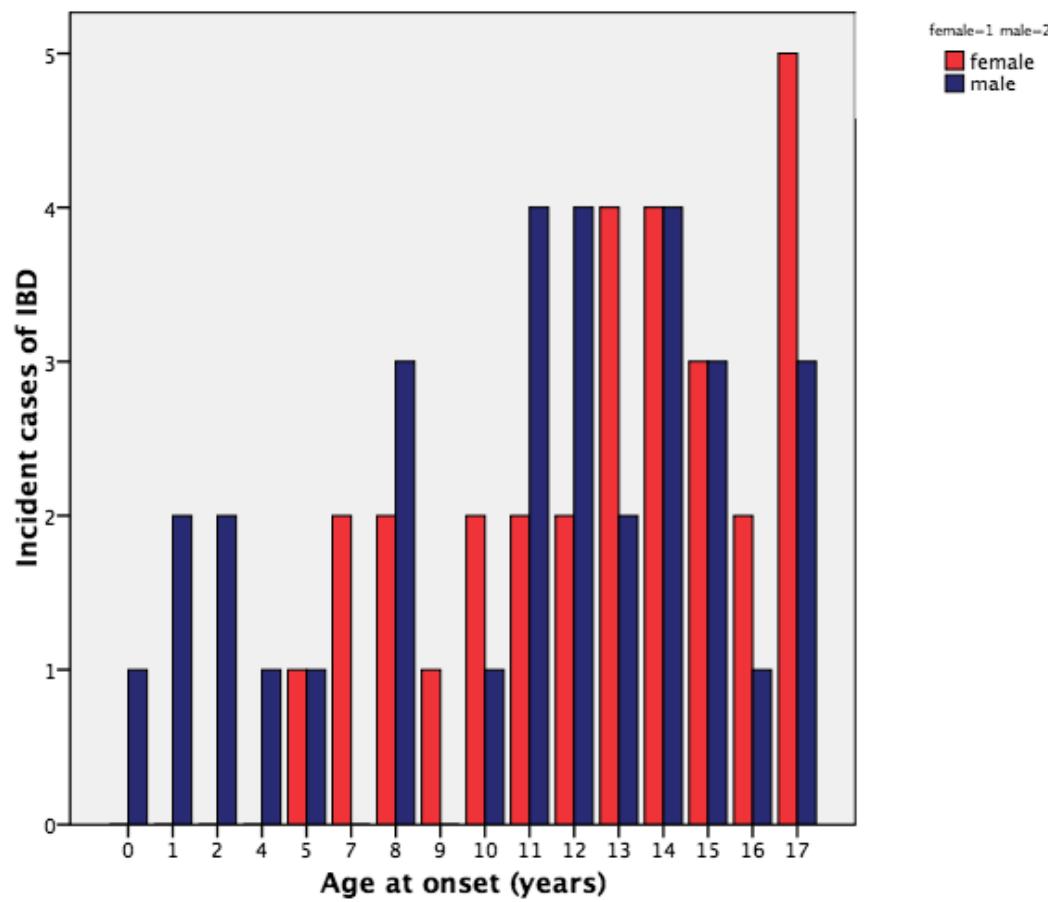


BALLONG-UTVIDELSE TIL 13 MM VED ENDOSKOPI

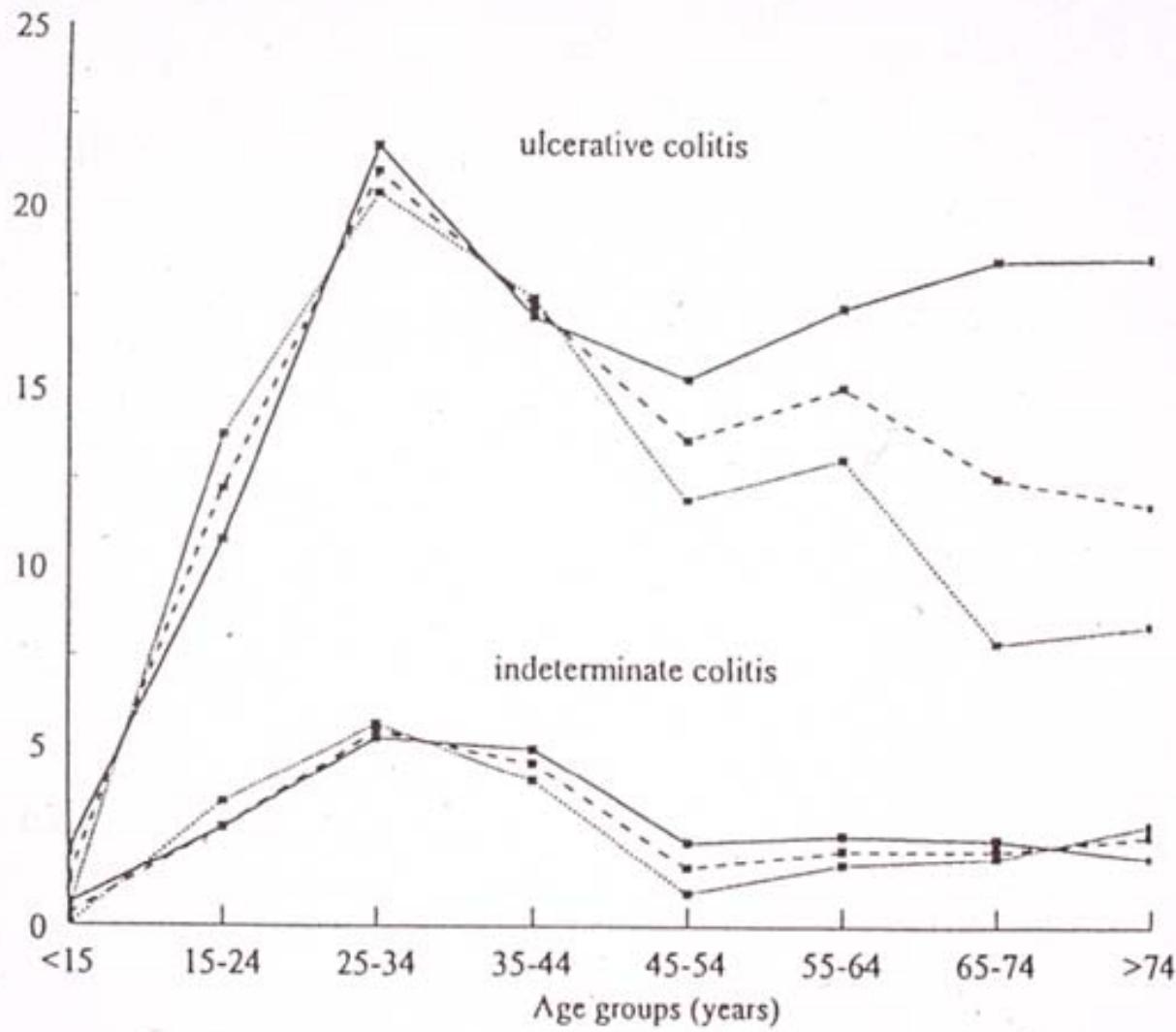


VED HVILKEN ALDER OPPTRER
INFLAMMATORISK TARMSYKDOM?





Incidence/100,000 individuals



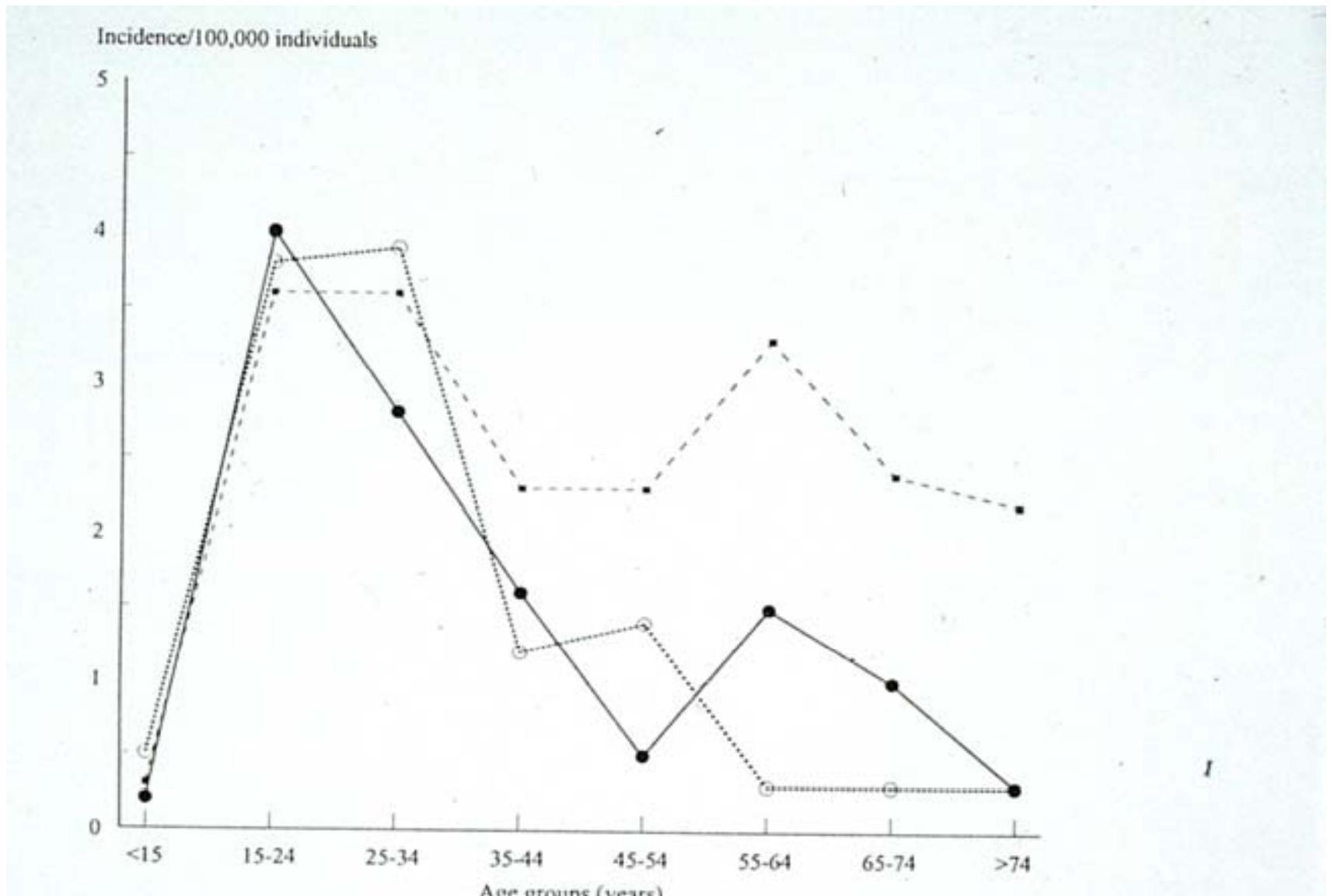


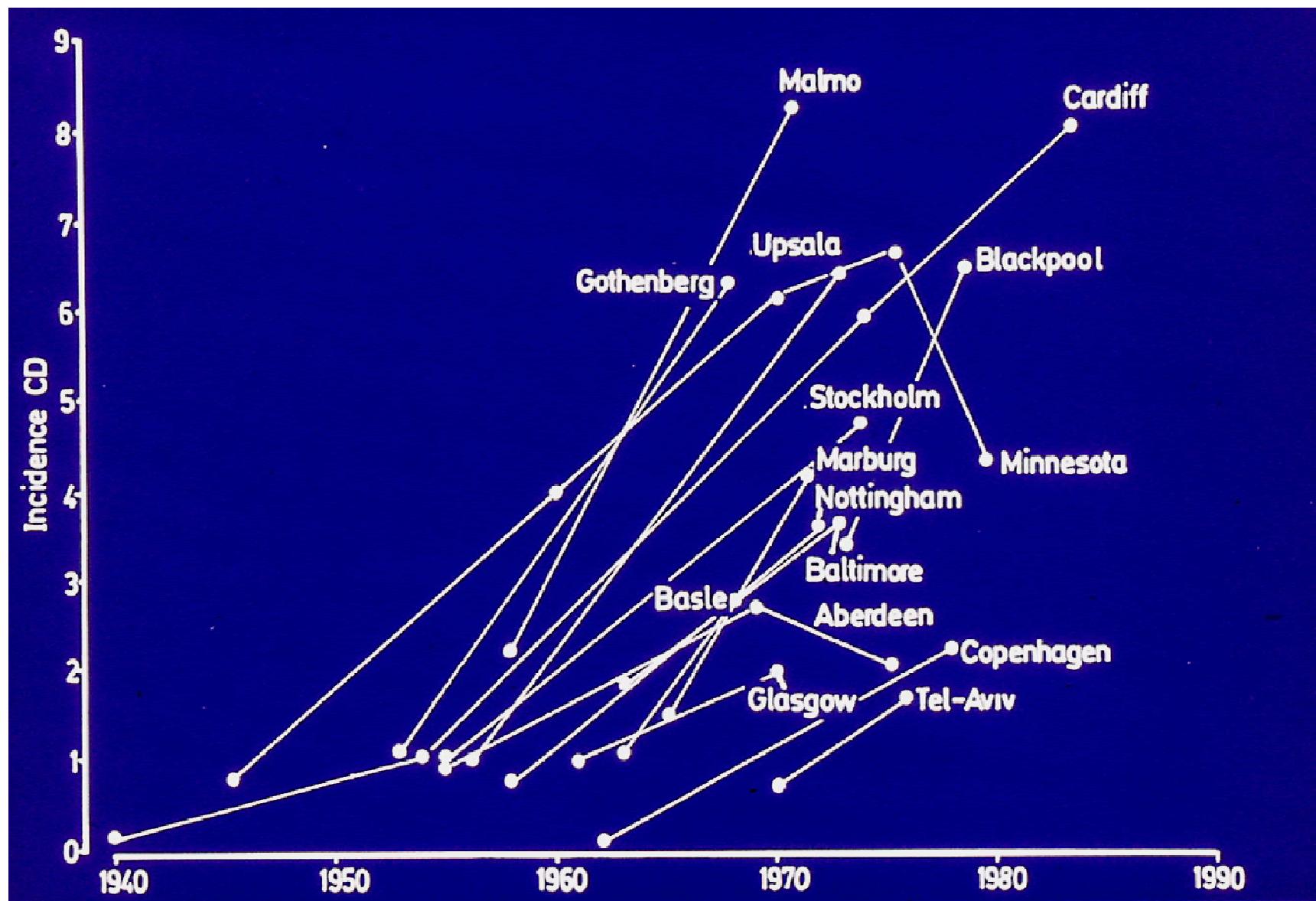
Fig. 2. Mean annual incidence of Crohn's disease by age and extent of disease in the large bowel (---■---), small bowel (—●—), and combined small and large bowel (···○···).

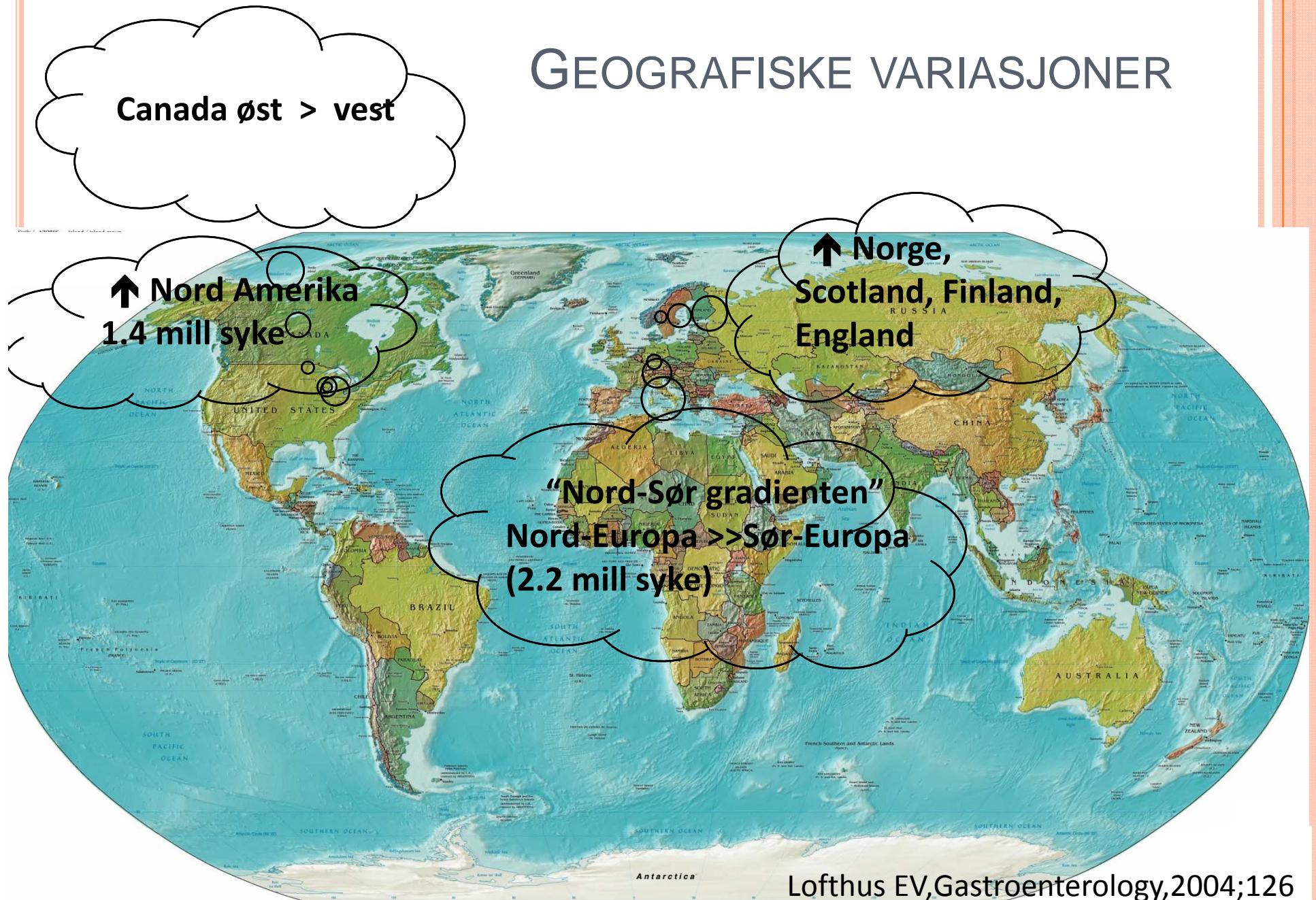
HVOR MANGE HAR SYKDOMMEN? - PREVALENS-

HISTORISK PERSPEKTIV

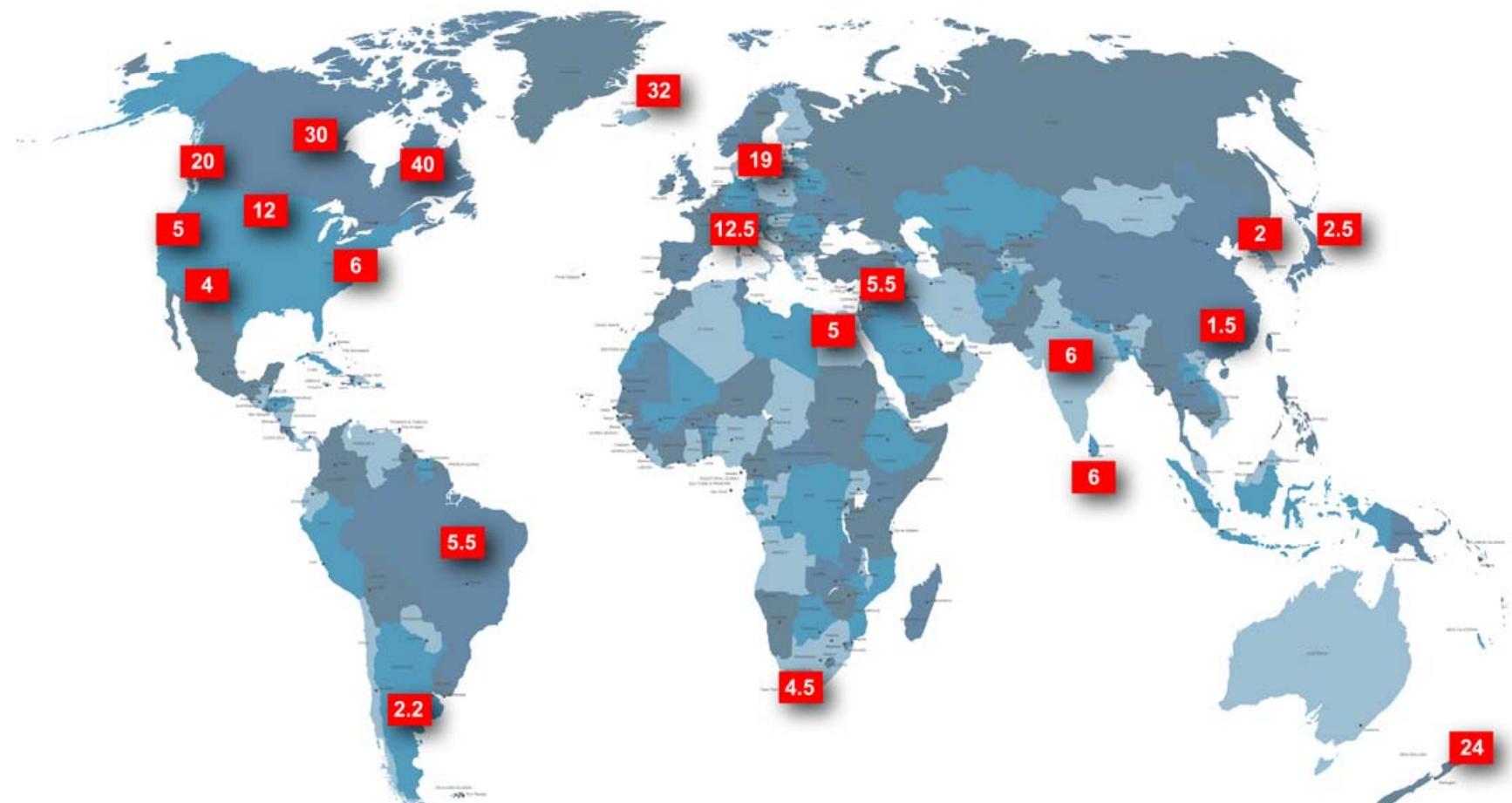


FOREKOMST AV IBD OVER TID

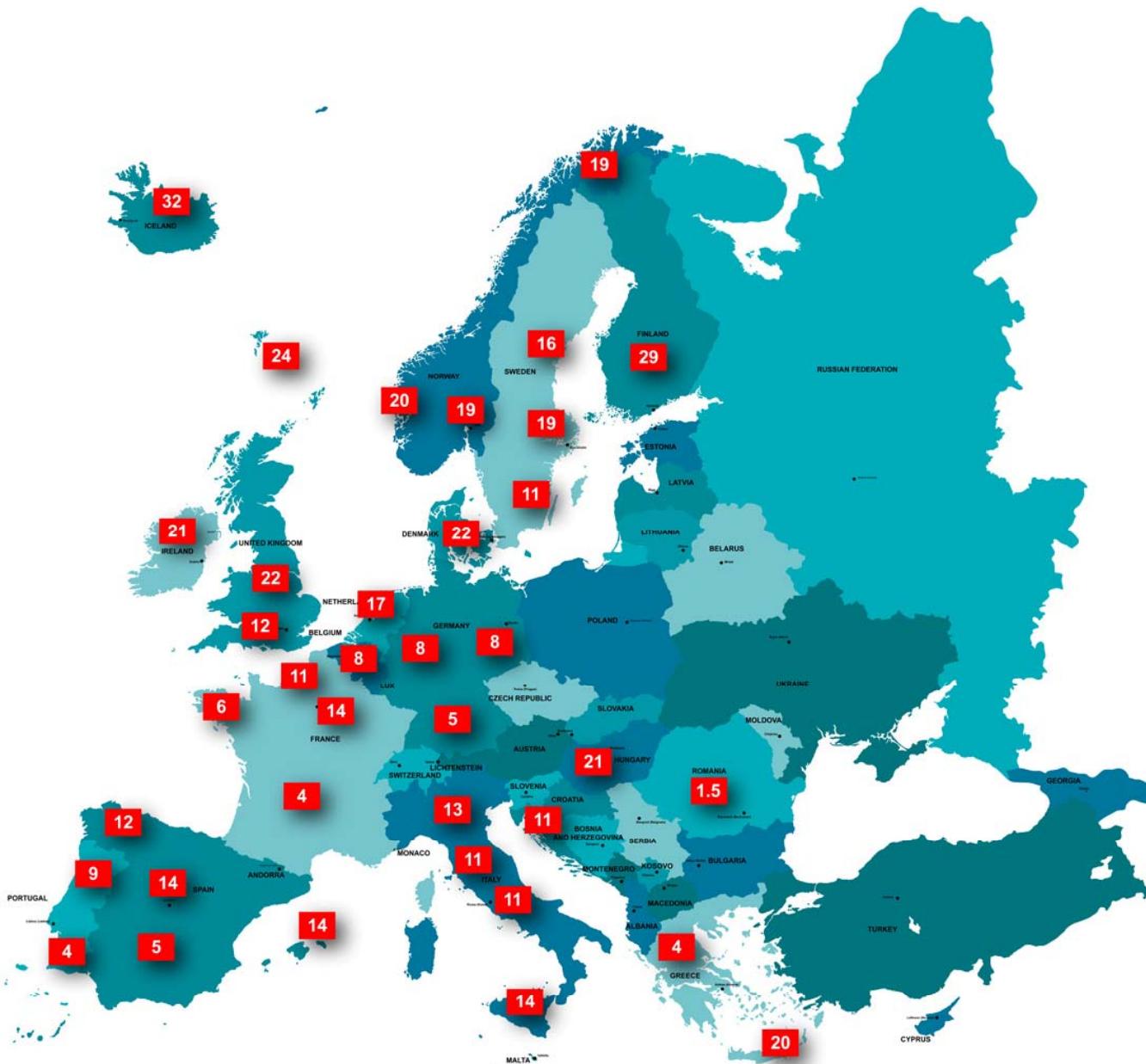




Global incidence of IBD



Incidence of IBD in Europe – adults

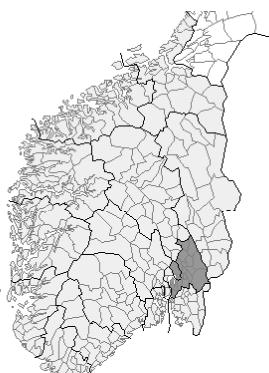


Incidence of CD in children



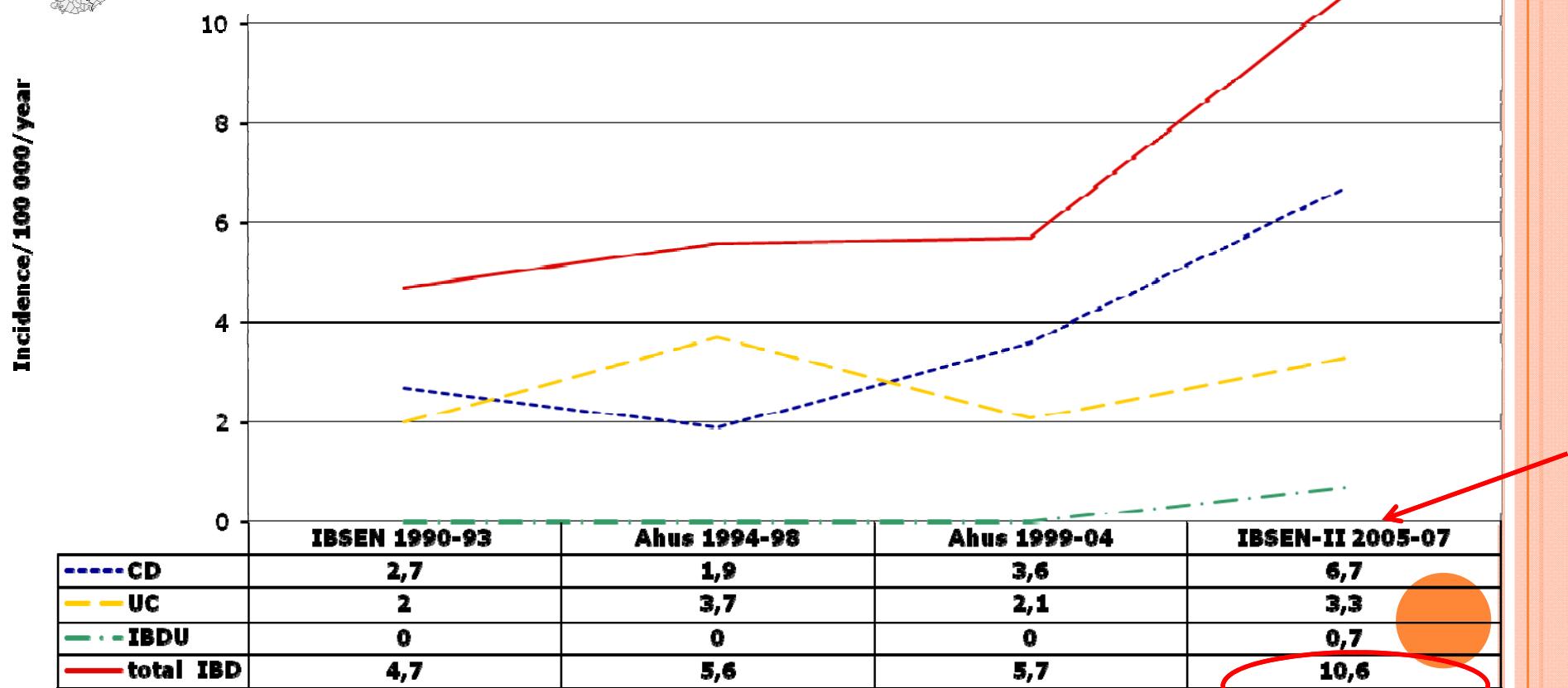
Ref. Table 2

Artikkel II



NSIDENS 0-16 ÅR

CD UC IBDU total IBD



ÅRSAKER TIL ENDRING OVER TID

Registrering av IBD etter 1990

Endoskopibasert diagnose

Felles internasjonale kriterier

Subgrupper er bedre definert

Bedre registrering



HVA ER ÅRSAKEN TIL IBD?



INFLAMMATORISK TARM SYKDOM

PATOGENESEN

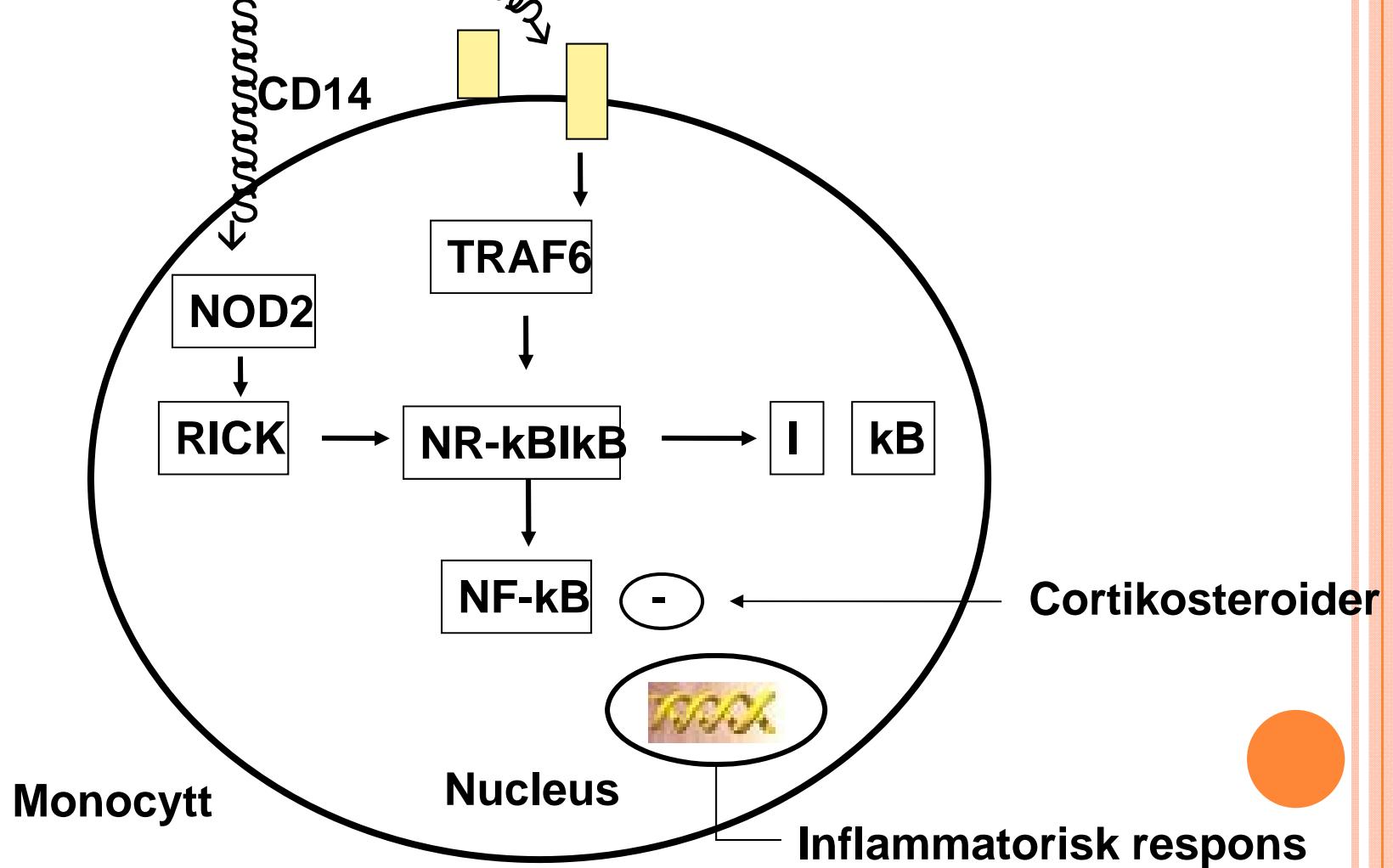
- Tidligere forklaring for sykdomsutvikling - defekt i det tillærte/adaptive immunforsvaret
- Ny forskning har vist at det er en defekt i det medfødte immunsystemet som i neste omgang gir feil signaler til det adaptive immunsystem



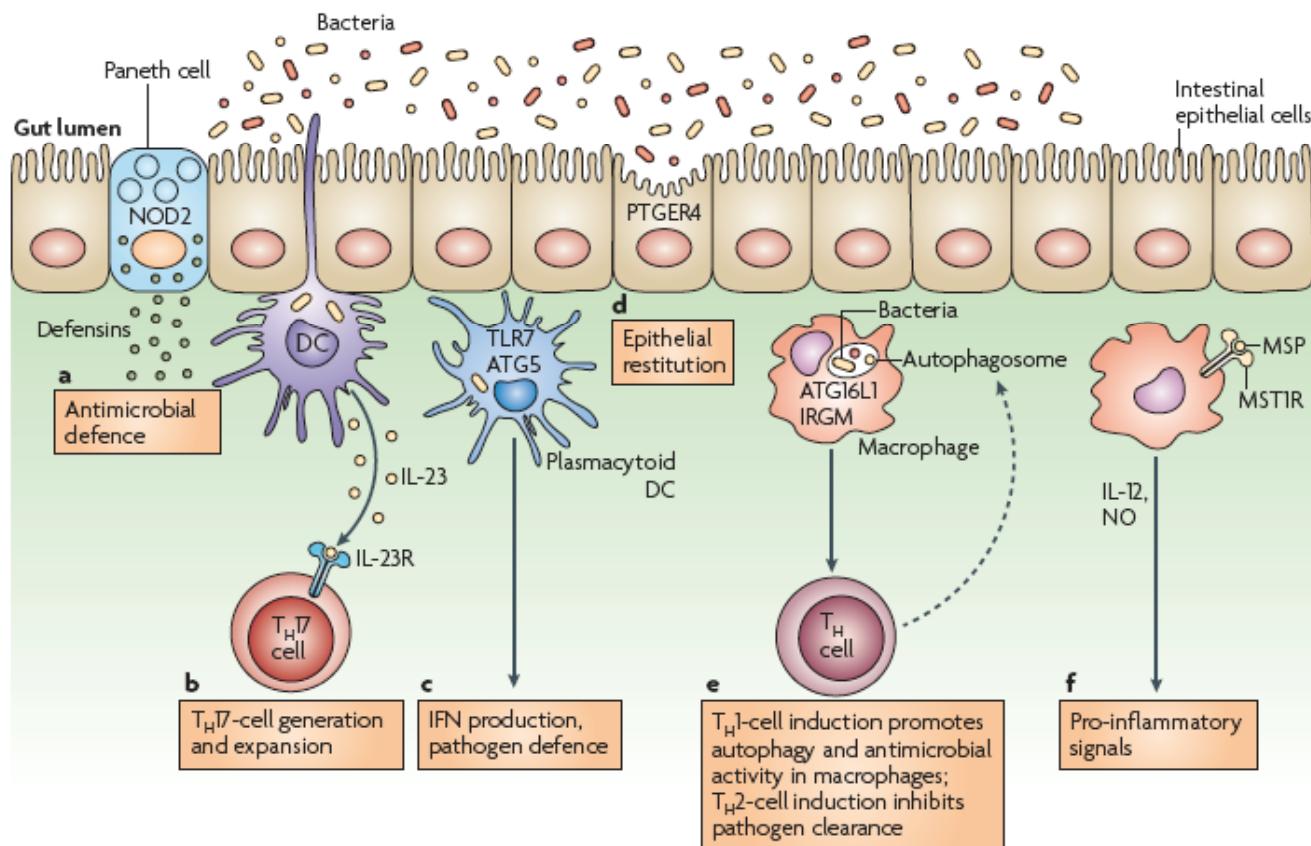
NOD 2 "Susceptibility gene for Crohn's disease"

Immunrespons på enterale bakterier og utvikling av sykdom

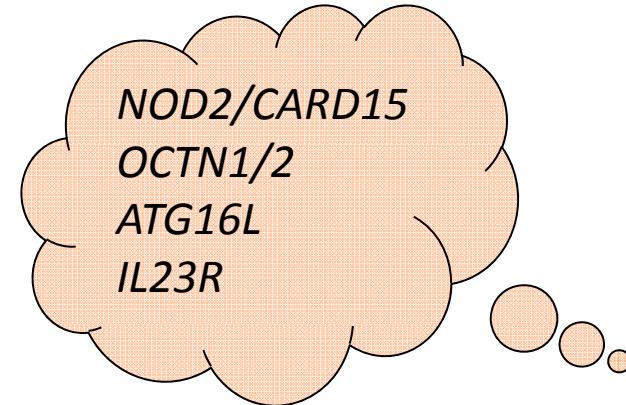
Bakteriekomponenter / LP



- NOD2 koder en reseptor som gjenkjenner bakterielle peptidoglycaner
- Uttrykt i monocyter og paneth celler
- Påvirker bakterie – barrierefunksjon



GENETIKK OG IBD

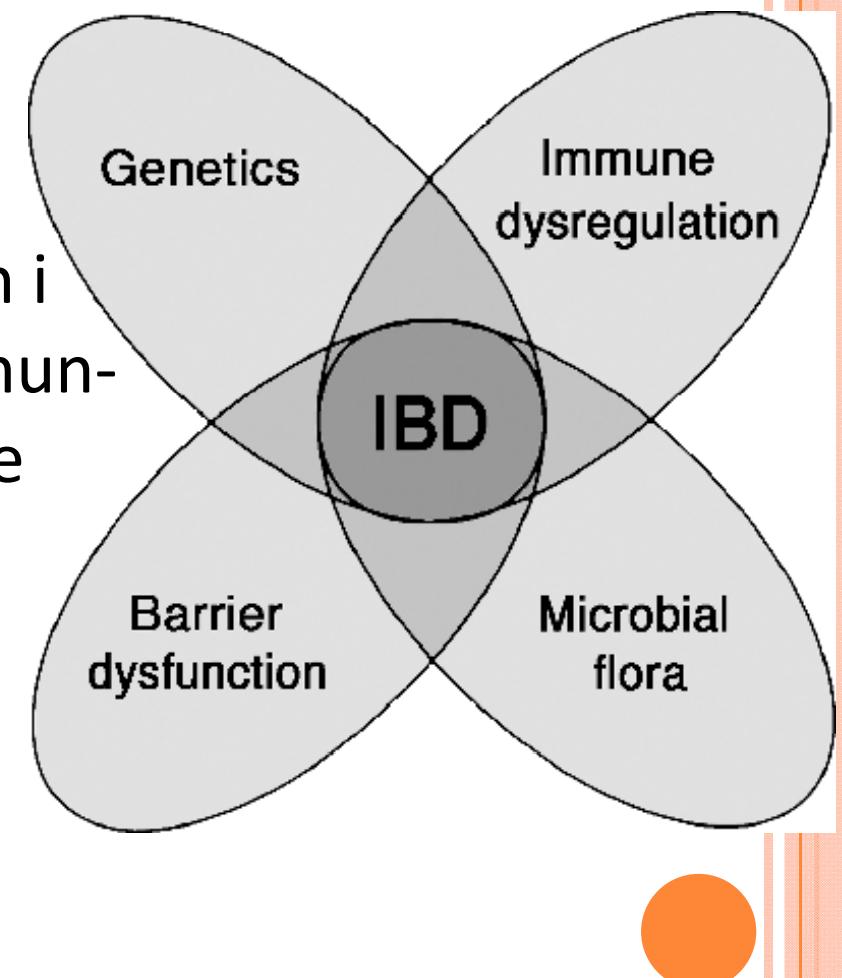


- Familiemedlem med IBD utgjør den sterkeste risikofaktor
 - Første grads slekting med IBD gir ca 15% risiko
- "søsken risiko ved Crohn"
 - (Crohn: 20-35, Ulcerøs Colitt: 6-9)
- Twillingstudier:
 - Monozygote tvillingers risiko vs dizygote
 - Crohn 35% mot dizygote 7%
 - Ulerøs Colitt 11% mot dizygote 3%

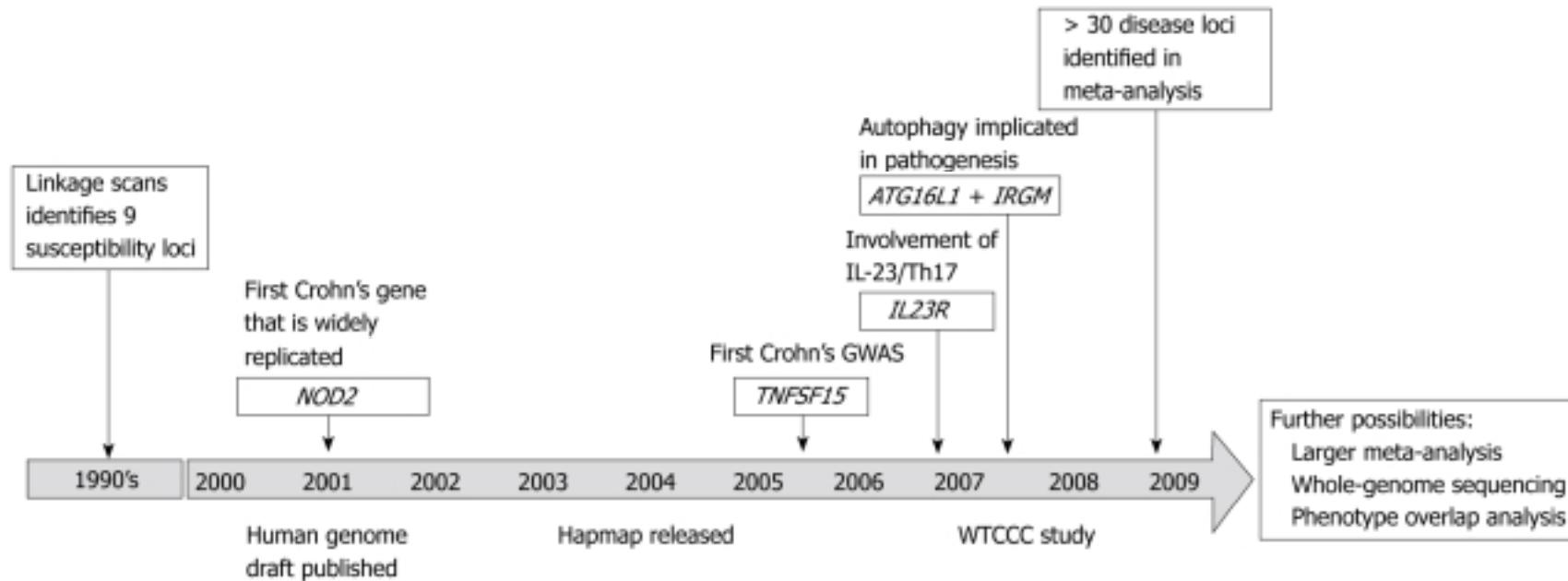
Zahng et al, Br Med Bulletin, 2008;87,
Rosenstiel et al, Sem Immunology 2009;21

Patogenesen for IBD

Samspill mellom bakterie-floraen i tarmen og et dysfunksjonelt immun-systemet hos genetisk disponerte individer



Genvarianter assosiert med CD



Melum et al 2009, World J Gastroenterol

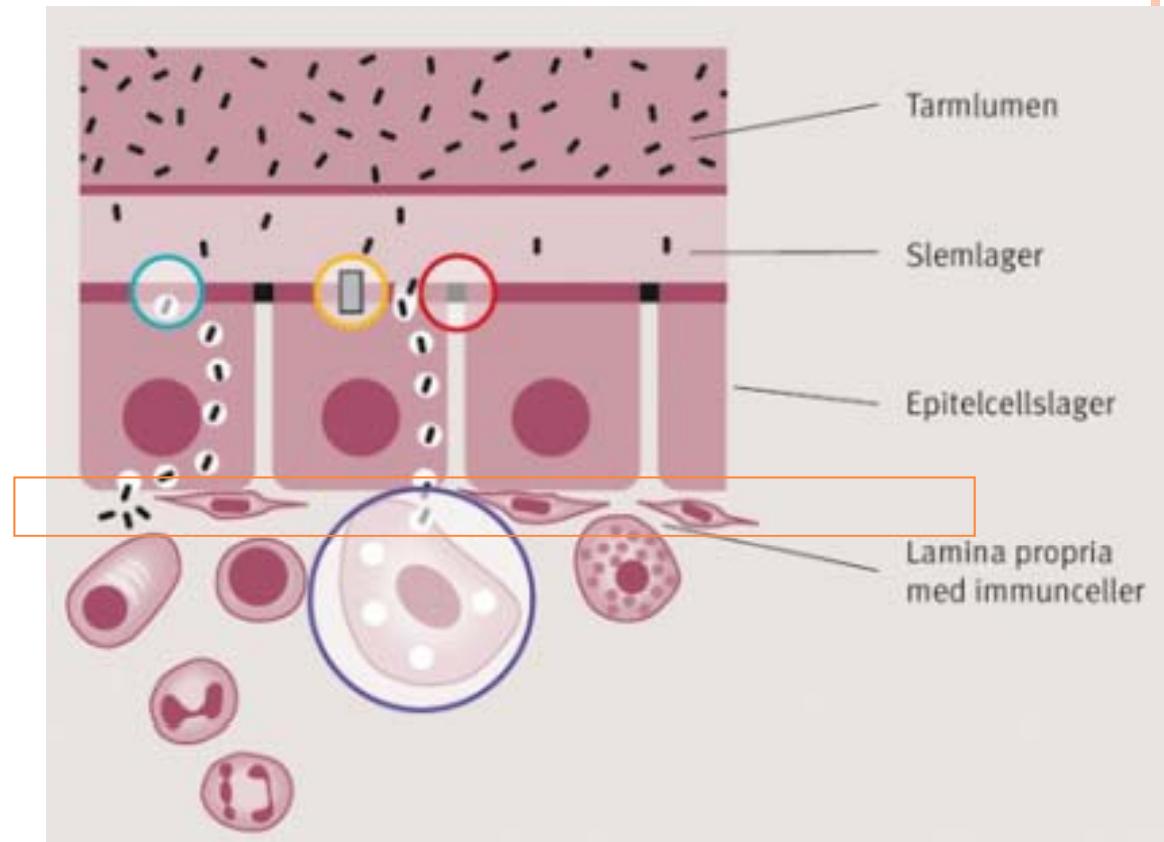
Genmutasjoner og det innate/medfødte immunsystem

Bakterie-epitel interaksjon
(NOD2,
ATG16L1,
NALP3)

Transportkanaler
(OCTN1,
OCTN2)

Tight junction området
(DLG5)

Dendritiske celler
(IL-23, NALP3)



NOD2

- 3 genetiske varianter i NOD2 genet er assosiert med Crohn (SNPs 8,12,13)
- predisponerer for tynntarms (ileal) Crohn
- Forekomsten av NOD2 mutasjonen er omvendt proposjonal med forekomst av IBD (lav penetrans)
 - fraværende i den Kinesiske og Japanske befolkning
 - lav i Nord Europa
 - høy i Italia, Spania

Ogura et al:Nature, 2001;411

Hugot et al, Nature,2001

Economou et al Am J Gastroenterol, 2004;99

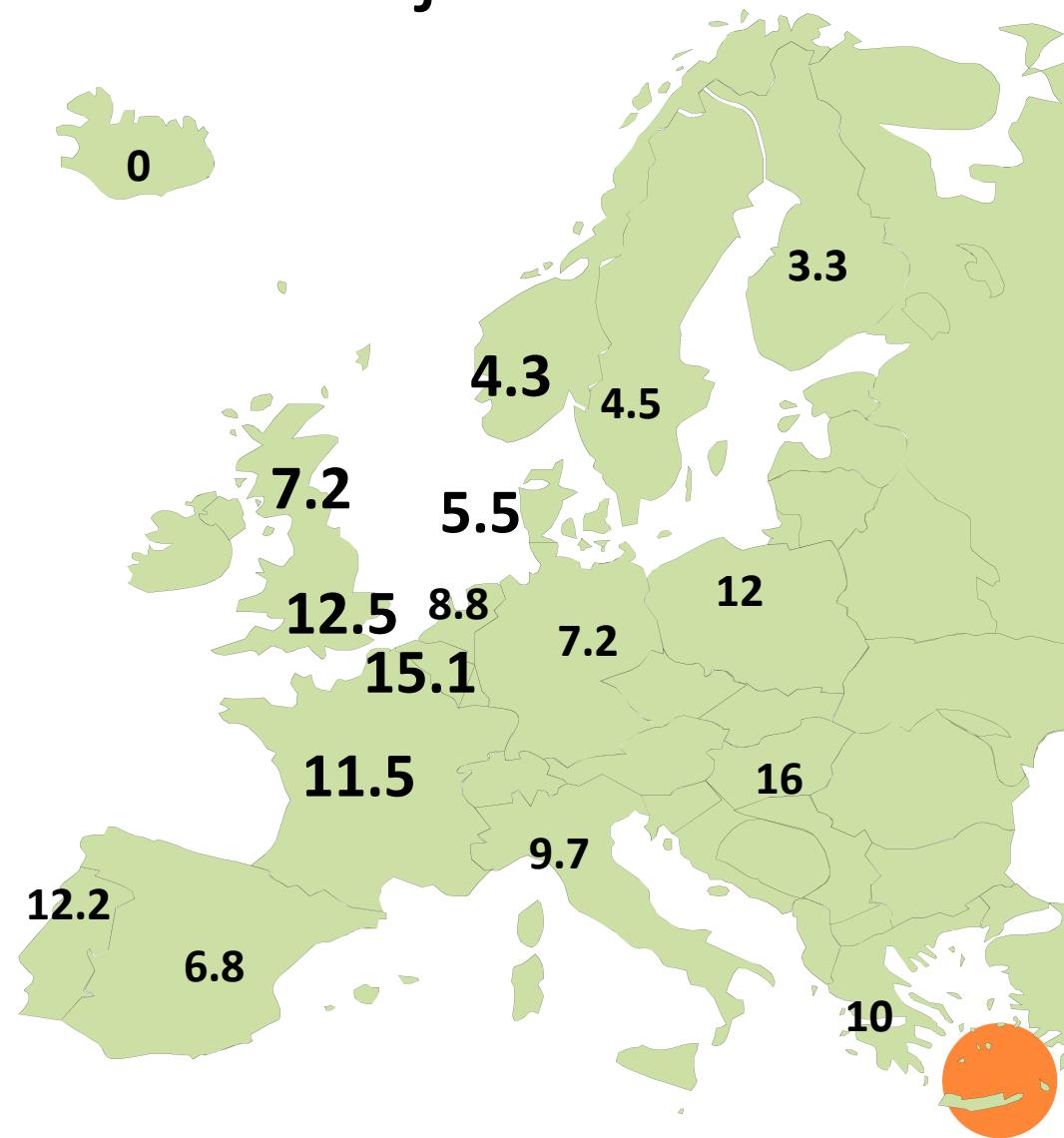
Leong et al, Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17

Yamazaki et al, J Hum Genet, 2002,;47

Medici et al, Eur J Human Genetics, 2006;14

Etnisitet og NOD2 mutasjoner

The frequency of CARD15
(R702W) in Crohns Disease
in European countries



HYGIENEHYPOTESEN

Teorien om redusert mangfold i bakteriell stimulering som årsak til økningen av allergiske og immunbetingede sykdommer

Faktorer som påvirker vår bakterieflora:

- Moderne livsstil
- Matvaner (melke- og kjøttprodukter) og industrialisering av matproduktene
- Antibiotika
- Fødselsmetode



TARMFLORAEN

- Tarmfloraen arves fra mor via fødselskanalen og tarmen koloniseres i løpet av de første dagene
- Spesifikk for den enkelte, men tvilling/familie-studier har vist at friske tvillinger og mor-barn har stor grad av likhet for bakterietyper (Reyes A et al. Nature 2010)
- Stor variasjon i sammensetning av bakteriene mellom individer og i samme individ over tid



MILJØ FAKTORER

- **Røking** gir økt risiko for Crohn, men "beskytter" mot Ulcerøs Colitt
- **Amming >3 mnd gir redusert risiko IBD** (bifidobakt \downarrow , anaerobe bakt \downarrow)
- **Antibiotika** gitt tidlig i livet kan øke risikoen for IBD



Gearry et al, J Gastroent Hepatol, 2010;25

DRIKKEVANN OG IBD

- Gjennom analyser av innhold i drikkevann og forekomst av IBD fant man:
 - Dersom **jern innehøldet i drikkevannet** økte med 0.1mg/L, økte den relative risikoen for å utvikle IBD med 21%
 - Jern katalysator for **oksidativt stress** (inflammasjon og celle mutasjoner)
 - Jern **stimulerer bakterievekst** (påvirker epitelcelle barriæren og immunresponsen)

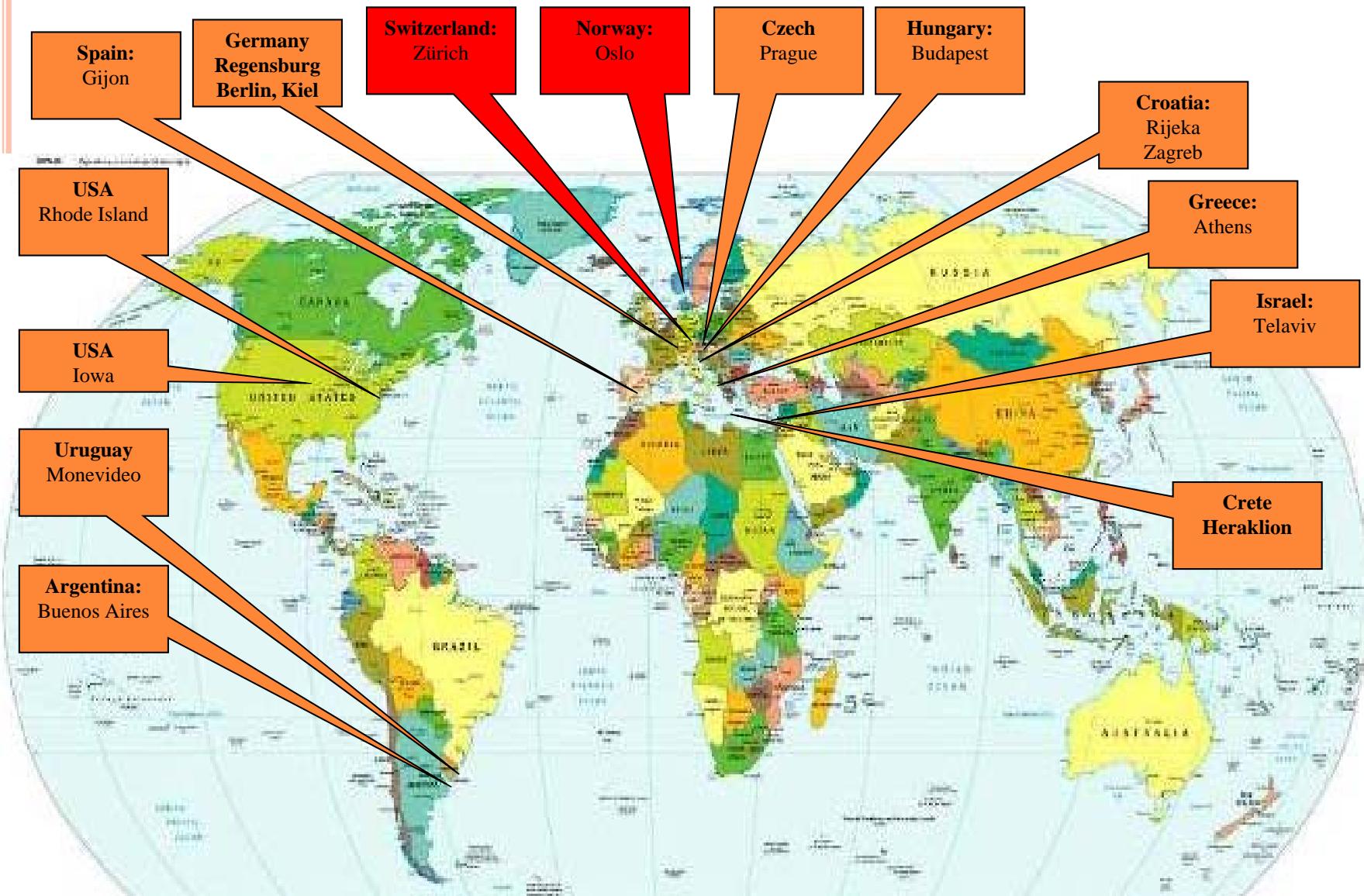


Aamodt et al, Am J Epidemiol, 2008;168

MÅL FOR NASJONAL OG INTERNASJONAL FORSKNING RETTET MOT ÅRSAKER TIL IBD

- Genetiske og epigenetiske risikofaktorer
- Hvilken rolle har sosioøkonomiske faktorer?
- Hvilken betydning har geografi og klima?
- Hvor tidlig opptrer immunologiske forandringer?
- Er endret mikrobiota i tarm avgjørende for IBD?
- Hvilke bakteriemønstere er i så fall viktige?
- Hvilke egenskaper ved bakteriene er viktige?
- Hvordan endres i så fall den normale floraen?
- Er mat den viktigste kilden til endret flora?
- Hvilke andre miljømessige faktorer er viktige?





Early IBD – International Consortium

IBSEN-STDIEN: 20 ÅRS KONTROLL START 2010

- Ledes fra OUS
- 10 sykehus
- Klinisk/endoskopisk/molekylærbiologisk u.s.
- Serologisk biobank Rikshospitalet
- Kromoendoskopi på Lovisenberg
- Bidrag fra Ahus: vevsbiobank, kirurgi, radiologi
- PSC-senteret RH og Internasjonalt samarbeide: Kiel, San Diego, Mayoklinikken



EU-PROJECT: INFLAMMATORY BOWEL DISEASE-CHARACTERIZATION BY A MULTIMODAL INTEGRATED BIOMARKER STUDY

- Clinical characterization
- Clinical phenotype and subgroups
- Genetic factors
- Epi-Genetics
- Proteomics
- Microbiomics
- Geographic variation
- Demographic variation
- Early manifestation
- Family risk

