

Was nützt die Grundlagenforschung der klinischen Medizin?

Moderne Immuntherapie am Beispiel des Morbus Crohn¹

Christian P. Braegger, Zürich

Zusammenfassung

Der *Morbus Crohn* gehört zur Gruppe der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Aus unbekanntem Gründen ist diese Krankheit in den letzten 20 Jahren viel häufiger geworden, und der Krankheitsbeginn hat sich bei mehr als einem Drittel der betroffenen Patienten in die Kindheit verschoben. Die Krankheitsursache ist nicht bekannt. Die Behandlung ist oft nur unbefriedigend wirksam und hat viele Nebenwirkungen. Neuere Erkenntnisse der immunologischen und molekularbiologischen Grundlagenforschung haben jedoch das Verständnis der Krankheitsentstehung vertieft. Aus diesem Verständnis sind vor kurzem neue experimentelle Therapiemöglichkeiten entwickelt worden, die hoffnungsvolle Ansätze insbesondere auch für Kinder ermöglichen.

Is there a need for basic research in clinical medicine? New immunosuppressive treatment strategies in Crohn's disease

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease of unknown etiology. During the last 20 years there has been a steady rise in the incidence and prevalence of the disease in Europe and the United States. The rise in the incidence is even greater in children. In more than 30% of the patients the disease begins during childhood. Treatment of Crohn's disease is often not effective enough and associated with many side effects. However, recent findings in immunology and molecular biology provided new insights into the pathogenesis of the disease. New experimental approaches of immunosuppressive treatment are currently developed.

1 EINLEITUNG

Nächstes Jahr wird dem Schweizer Volk die Gen-Schutz-Initiative zur Abstimmung vorgelegt. Die Kontroverse darüber wird seit Monaten in allen Medien – teilweise ausserordentlich emotional – geführt. Die Initianten und Befürworter der Initiative möchten damit einen der Grundpfeiler moderner medizinischer Grundlagenforschung – die Gentechnologie – stark einschränken. Die Herstellung von genetisch veränderten Tieren soll verboten werden. Gemäss dem Initiativtext müsste in Zukunft für die Bewilligung jedes gentechnischen Forschungsprojekts der Nachweis des Nutzens erbracht werden. Ist dies eine sinnvolle und wirksame Massnahme, um die Anwendung dieser Technologien zu kontrollieren und damit möglichen Missbrauch zu vermeiden? Ich meine nein. Ich bin jedoch sicher, dass diese Einschränkungen eine erfolgreiche Grundlagenforschung in vielen Bereichen der

Biologie und Medizin – zumindest in der Schweiz – in Zukunft erschweren und teilweise sogar verunmöglichen würden. Es liegt in der Natur der Grundlagenforschung, Unbekanntes zu erforschen. Der Hauptantrieb des Forschers ist die Neugier. Er will verstehen, will Zusammenhänge begreifen, Licht ins Dunkel bringen, ohne zum vornherein eine klar definierte und praktische Verwendbarkeit der erwarteten neuen Erkenntnisse formulieren zu können. Der Wert vieler Erkenntnisse der Grundlagenforschung wird oft erst zu einem späteren Zeitpunkt erkannt und zum Nutzen der klinischen Medizin umgesetzt. Die Bewilligung eines Forschungsprojekts an den Nachweis eines konkreten klinischen Nutzens zu binden, würde in Zukunft solche Entdeckungen schwierig machen. Das Verständnis und die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden für viele Krankheiten, die wir

¹ Leicht geänderte Form der Antrittsvorlesung als Privatdozent an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich, gehalten am 14. Dezember 1996.

heute noch gar nicht oder nur ungenügend behandeln können, würden beeinträchtigt.

Damit komme ich auf mein Fachgebiet, die pädiatrische Gastroenterologie², zu sprechen, um an einem Beispiel zu zeigen, wie Erkenntnisse der medizinischen Grundlagenforschung zum Nutzen unserer Patienten umgesetzt werden können.

2 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE

Der *Morbus Crohn* (MC), die Crohnsche Krankheit, gehört zur Gruppe der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Er ist gekennzeichnet durch immerwiederkehrende aktive Phasen der Entzündung, die – im Unterschied zur *Colitis ulcerosa*³ – jeden Teil des Magendarmtrakts befallen kann. Der MC ist eine Krankheit der westlichen Welt, die fast ausschliesslich bei der weissen Rasse auftritt. Ausserhalb von Europa und Nordamerika ist die Krankheit praktisch unbekannt. In den letzten 20 Jahren ist die Erkrankung viel häufiger geworden, und der Krankheitsbeginn hat sich in die Kindheit vorverschoben. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt gegenwärtig 2–6 pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Für die Schweiz bedeutet dies jährlich ungefähr 360 Neuerkrankungen, davon mehr als ein Drittel Kinder. Damit ist der MC zu einem wesentlichen Problem in der Pädiatrie geworden.

3 KLINISCHE MANIFESTATIONEN

Wie äussert sich der MC klinisch? – welche Symptome zeigen die betroffenen Patienten? Die Krankheit verursacht einerseits lokale gastrointestinale, andererseits systemische Allgemeinsymptome. Die gastrointestinalen Beschwerden sind in erster Linie abhängig von der Lokalisation der Erkrankung. Jeder Teil des Gastrointestinaltrakts von Lippen und Mund bis zum After kann betroffen sein. Am häufigsten sind das Dünndarmende und der Beginn des Dickdarms entzündlich verändert. Bei vorwiegendem Befall des Dünndarms stehen chronische Bauchschmerzen im Vordergrund, während ein Dickdarmbefall zu Durchfällen und Darmblutungen führt. Der Befall von Lippen und Mund führt zu Schwellungen und Ulcerationen, die sehr schmerzhaft sein können. Abb. 1 zeigt den Mund einer 10jährigen Patientin zur Zeit der Diagnose-Stellung mit ausgeprägten entzündlichen Veränderungen. Die gesamte Schleimhaut ist hochgradig befallen, insbesondere auch das Zahnfleisch und die Mundwinkel. Die

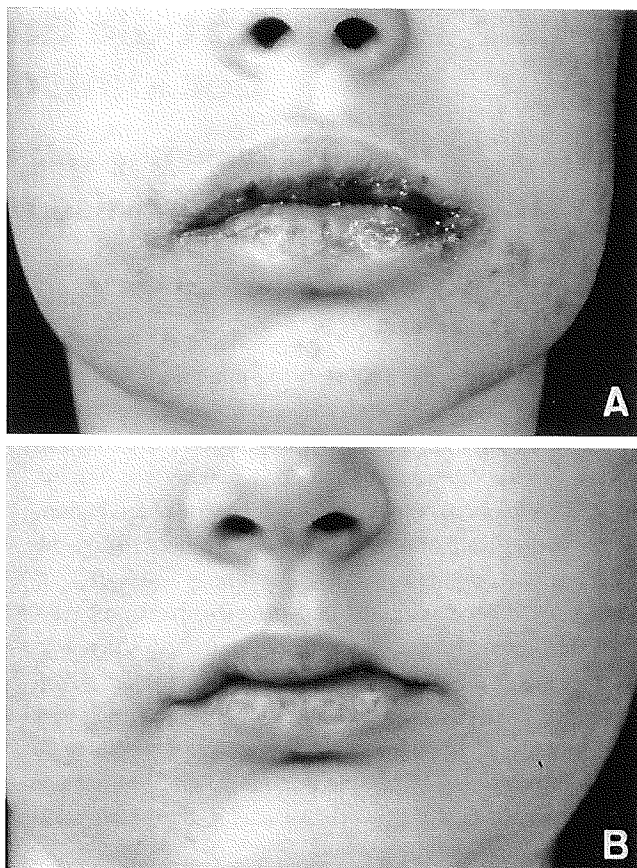


Abb. 1. 10jähriges Mädchen mit *Morbus Crohn* mit oralem Befall zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (A) sowie nach 4wöchiger Therapie mit Corticosteroiden (B).

Fig. 1. 10 year-old girl with oral Crohn's disease before start of treatment and after 4 weeks of corticosteroid therapy.

entzündlichen Veränderungen der Lippen sind augenfällig. Wie oben erwähnt sind in den meisten Fällen die Lippen nicht beteiligt, sondern andere Teile des Magendarmtrakts, was die unmittelbare Diagnosestellung MC natürlich erschwert.

Es braucht dazu invasivere Untersuchungsmethoden wie z. B. die Endoskopie, die Spiegelung von Magen und Darm. Aphthöse Veränderungen der Dickdarmschleimhaut sind ein frühes Zeichen des MC (Abb. 2A). Bei etwas längerem Verlauf entstehen zuerst schmale Ulcerationen oder Geschwüre. In der Folge bilden sich tiefe fibrinbedeckte Ulcerationen, die zusammenlaufen und schliesslich die gesamte Darmschleimhaut umfassen (Abb. 2B).

Die mikroskopische Untersuchung zeigt, dass die Entzündungs- und Immunzellen im befallenen Darmabschnitt stark

² Teilgebiet der inneren Medizin, die sich mit den Krankheiten des Verdauungstraktes bei Kindern beschäftigt.

³ Eine andere Form chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, die ausschliesslich den Dickdarm befällt.

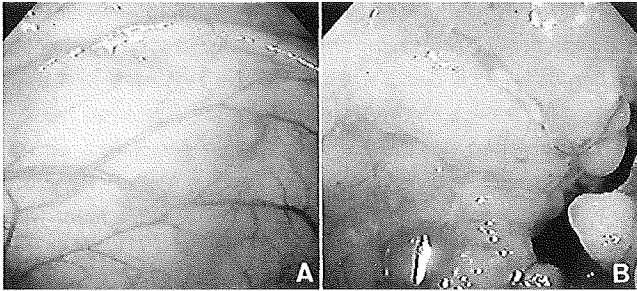


Abb. 2. Endoskopische Befunde mit aphthösen Ulcerationen (A) sowie fibrinbedeckten grösseren Ulcerationen (B).

Fig. 2. Aphthous (A) and confluent (B) ulceration in Crohn's disease.

vermehrt und aktiviert sind (Abb. 3A). Diese Zellen spielen für die Krankheitsentstehung des MC eine wichtige Rolle. Zudem bilden sich Granulome und Ulcerationen (Abb. 3B). Granulome sind zirkuläre Anordnungen von speziellen Entzündungszellen und teilweise mehrkernigen Riesenzellen, welche ein charakteristisches Merkmal des MC sind. Sie sind

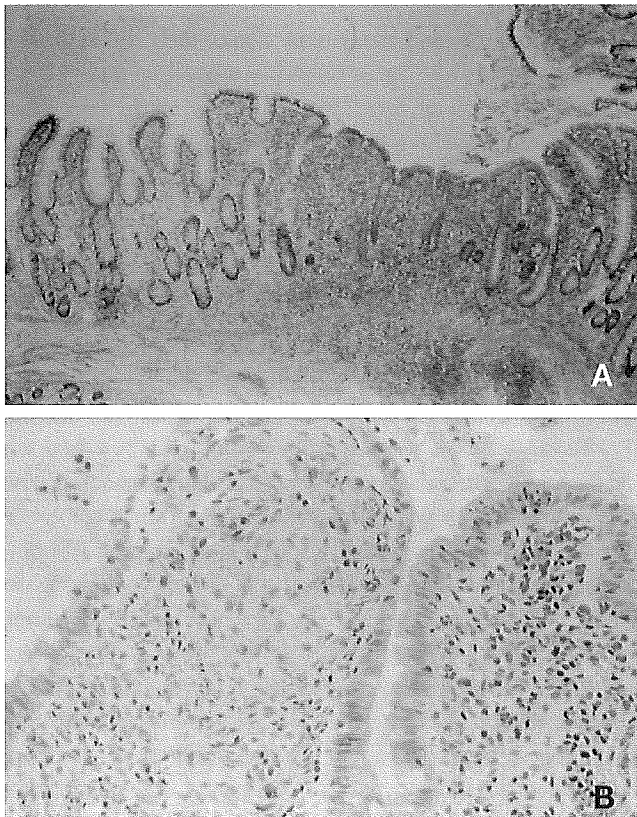


Abb. 3. Histopathologische Befunde mit entzündlichen Schleimhautveränderungen (A) sowie Granulomen (B).

Fig. 3. Histopathological findings with inflammatory changes (A) and granuloma (B).

ein Hinweis darauf, dass eine chronische Immunreaktion stattfindet. Lokale Komplikationen des MC sind Fisteln, Abszesse und Darmdurchbrüche. Narbige Veränderungen führen zu Darmverklebungen, -verengungen und -verschluss. Die Entzündung durchdringt nach einer gewissen Zeit die gesamte Darmwand, die dadurch verdickt und starr wird. Abb. 4 zeigt den Darmanteil eines Patienten, der – wegen eines Darmverschlusses aufgrund einer narbigen Verengung – notfallmässig operiert werden musste.

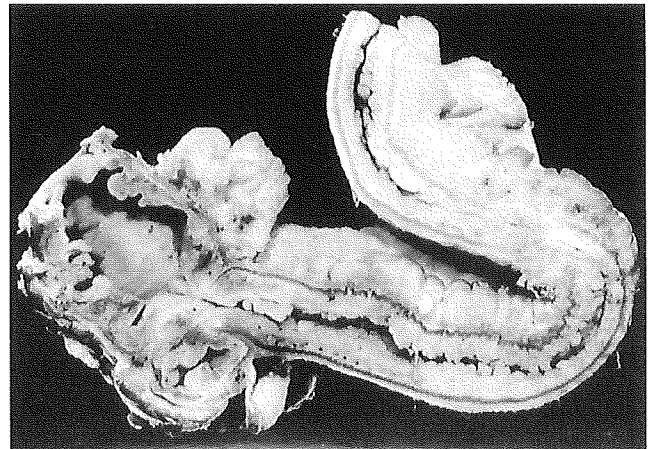


Abb. 4. Operativ entfernter Darmanteil (terminales Ileum und Coecum) mit enger Stenose im terminalen Ileum.

Fig. 4. Resected bowel specimen (terminal ileum and coecum) with narrow stenosis.

Die systemischen Folgen der Erkrankung sind Allgemeinsymptome wie Fieber, Krankheitsgefühl und Appetitlosigkeit. Im Blut sind die Entzündungsanzeiger Blutsenkung und CRP (C-reaktives Protein) vermehrt. Eine ernsthafte systemische Folge ist zudem Kachexie (Abmagerung, Auszehrung) und Wachstumsverzögerung (BRAEGGER et al., 1993). Andere Organe, die betroffen sein können, sind die Gelenke (*Arthritis*), die Augen (*Uveitis*⁴) sowie die Haut (*Erythema nodosum*⁴; *Pyoderma gangraenosum*⁴). Ungefähr 10% unserer Patienten haben irgendwann im Verlauf der Erkrankung eine oder mehrere dieser Komplikationen.

Da die subjektiven Beschwerden meist schleichend anfangen und deshalb schwierig zu interpretieren sind, wird die Diagnose oft erst Jahre nach Beginn der Symptomatik gestellt. Dadurch verzögert sich natürlich auch der Beginn der Behandlung, und das Risiko, Komplikationen zu entwickeln, wird entsprechend grösser. Kachexie hat zur Folge, dass rund

⁴ *Uveitis* = Aderhautentzündung, *Erythema nodosum* = schmerzhafte entzündliche blaurote Knoten im Unterhautgewebe, *Pyoderma gangraenosum* = bis handflächengrosse flache Geschwüre mit wallartigem blaurotem Rand.

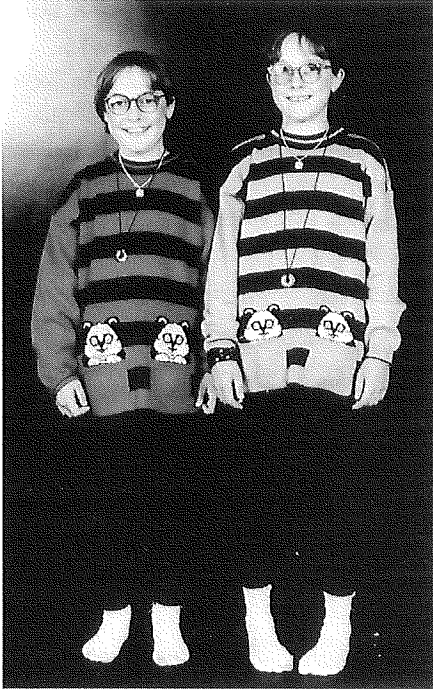


Abb. 5. Grössenunterschied bei eineiigen Zwillingschwestern, von denen die eine (links) an *Morbus Crohn* erkrankt ist.

Fig. 5. Height difference of identical twins of which one girl (left) has Crohn's disease.

ein Drittel der betroffenen Kinder kleinwüchsig ist. Abb. 5 zeigt eineiige Zwillingschwestern, von denen die eine seit kurzem an MC erkrankt ist. Obwohl das betroffene Mädchen mit ihrer Körperlänge noch im normalen Bereich ist, ist die Grössendifferenz von mehreren cm zu ihrer Zwillingschwester offensichtlich und nur durch die Krankheit zu erklären.

4 THERAPIE

Die Standardtherapie besteht im wesentlichen aus unspezifischer Entzündungshemmung und Immunsuppression. Die weitaus wirkungsvollsten Medikamente sind Corticosteroide. Diese haben allerdings (v. a. bei längerem Gebrauch) vielfältige Nebenwirkungen, die man als Cushing-Syndrom zusammenfasst: abnorme Fettverteilung, die zu Vollmondgesicht und Stiernacken führt, Akne, Haarausfall und Streifenbildung. Auch Osteoporose und Wachstumsverzögerung gehören zum Syndrom. Erhöhter Blutdruck und Ödembildung sind weitere unangenehme Folgen. Abb. 1 zeigt unsere Patientin mit dem starken Lippenbefall vor Therapiebeginn sowie nach vierwöchiger Behandlung mit Steroiden. Die Entzündung der Lippen ist vollständig abgeklungen, und das Mädchen müsste eigentlich zufrieden sein. Ihr etwas

mürrischer Gesichtsausdruck ist deshalb nicht mehr auf Beschwerden der Erkrankung zurückzuführen, sondern eher auf Nebenwirkungen der Behandlung, die bei ihr schon nach kürzester Zeit ein eindrückliches Cushing-Syndrom hervorrief. Abgesehen von diesen Nebenwirkungen haben wir mit Steroiden weitere Probleme: Eine grosse Anzahl Patienten spricht überhaupt nicht auf die Behandlung an, andere werden nach einer gewissen Zeit steroidresistent. Diese Patienten sind nur schwierig oder nicht mehr therapierbar, und die Krankheit schreitet ungehindert fort. Ausserdem hat sich gezeigt, dass viele Patienten sich unter Steroidtherapie zwar besser fühlen, die Entzündung im Darm jedoch fortschreitet. Die Patienten tragen dadurch weiterhin ein grosses Risiko, Komplikationen zu entwickeln. Die Antigen-Elimination durch Elementardiät⁵ kann in speziellen Situationen bei ausgewählten Patienten ebenfalls nützlich sein. Ihr Erfolg ist jedoch limitiert, und sie ist nur vorübergehend einsetzbar. Die chirurgische Entfernung der betroffenen Darmanteile ist nur bei Komplikationen wie Darmverschluss, Fisteln oder Abszessen sinnvoll, da die Krankheit in der Regel in einem anderen Abschnitt fortschreitet.

Zusammenfassend muss man sagen, dass die etablierte Behandlung des MC zurzeit unbefriedigend ist und deshalb dringend neue, gezieltere Therapieformen nötig sind. Aber wie soll man diese finden? Zur Annäherung an die Lösung dieser Frage müssen wir uns mit Ursache und Entwicklung der Erkrankung auseinandersetzen.

5 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Man muss eine Krankheit verstehen, wenn man sie erfolgreich behandeln will. Vorerst sollen die für das allgemeine Krankheitsverständnis wichtigen Begriffe Ätiologie und Pathogenese definiert werden. Unter Ätiologie verstehen wir die Krankheitsursache. Erworbene Krankheitsursachen sind z. B. Infektionserreger wie Viren oder Bakterien; angeborene Krankheitsursachen sind Mutationen von Genen oder Veränderungen im Chromosomensatz. Wie die verschiedenen Krankheitsursachen zu den verschiedenartigen Symptomen und Beschwerden der Patienten führen, umschreibt der Begriff Pathogenese. Damit werden die einzelnen biologischen Schritte von der Ursache bis zum Symptom analysiert und beschrieben, beispielsweise wie es bei der Infektion mit dem Hepatitisvirus zur Gelbsucht kommt oder wie bei der Hämophilie ein mutiertes Gen zu einer erhöhten Blutungsneigung

⁵ Kostformen, die aus vorverdaulichem Eiweiss (Aminosäuren), einfachen Kohlenhydraten und Fetten mit essentiellen Fettsäuren, Vitaminen und Mineralstoffen zusammengesetzt sind.

führt. Zweifellos ist es optimal, wenn die Therapie einer Krankheit bei der Ätiologie ansetzen und die Ursache dann beseitigt werden kann (z. B. durch Behandlung einer bakteriellen Erkrankung mit Antibiotika oder Ersatz eines mutierten durch ein intaktes Gen mittels Gentherapie). Leider ist dies bei vielen Krankheiten nicht oder noch nicht möglich. Bei diesen Krankheiten wird darum das Verständnis der Pathogenese wichtig, denn Krankheitssymptome, Beschwerden und Komplikationen einer Krankheit können oft durch Unterbrechung der pathogenetischen Prozesse abgewendet werden (z.B. durch Ersatz der fehlenden Gerinnungsfaktoren bei der Hämophilie, weil man weiss, dass bei der Hämophilie gewisse Gerinnungsfaktoren fehlen, d.h. die Pathogenese der Erkrankung bekannt ist).

Nun zurück zum MC: Was wissen wir über die Ätiologie dieser Erkrankung? Welche Faktoren bewirken diese ausgeprägten chronisch-entzündlichen Veränderungen? Wie erwähnt spielen genetische Faktoren eine wichtige Rolle für die Prädisposition. Es handelt sich beim MC jedoch nicht um eine klassische Erbkrankheit, die nach den Mendelschen Regeln verläuft. Zweifellos sind noch andere ursächliche Faktoren beteiligt. In den letzten Jahren und Jahrzehnten wurden diesbezüglich viele Hypothesen aufgestellt. Hauptsächlich diskutiert wurden Umweltfaktoren, und zwar vorwiegend infektiöse Ursachen: Mykobakterien, Viren, sogar das Masernimpfvirus. Ebenfalls diskutiert wurden Gefässentzündungen des Darms, sogenannte Vaskulitiden. Keine der Vermutungen hat sich jedoch bestätigen lassen. Die Ätiologie des MC bleibt deshalb weiterhin im dunkeln, so dass wir hier keine therapeutischen Ansätze offerieren können.

Anders verhält es sich mit der Pathogenese des MC, von der wir heute wissen, dass das Immunsystem die zentrale Rolle spielt (BRAEGGER & MACDONALD, 1993; BRAEGGER, 1994). Dafür haben wir folgende Hinweise: Die befallenen Darmabschnitte sind von vielen Immun- und Entzündungszellen durchsetzt. Die Schleimhaut weist in den betroffenen Abschnitten Geschwürbildung auf. Zudem können Granulome gefunden werden, d. h. die schon vorhin erwähnten zentrischen Anordnungen von Immunzellen und Riesenzellen, die Ausdruck einer chronischen Immunreaktion sind (Abb. 3B). Zudem wissen wir, dass ein grosser Teil der Immunzellen in den entzündeten Darmabschnitten T-Lymphocyten und Makrophagen sind.

T-Lymphocyten spielen die Schlüsselrolle bei der Organisation der Immunantwort. Sie sind verantwortlich für die zell-vermittelte Immunität und regulieren Wachstum und Differenzierung anderer Immunzellen, wie z. B. Makro-

phagen. Diese sog. Fresszellen haben die Fähigkeit zur Aufnahme von kleinsten flüssigen und festen Partikeln, die sie nach einer gewissen Prozessierung als Antigene den T-Lymphocyten präsentieren, damit diese die Immunantwort darauf organisieren können. Immunhistochemische Untersuchungen haben durch Nachweis von Markern an der Zelloberfläche gezeigt, dass viele dieser Lymphocyten und Makrophagen aktiviert sind.

Und nun zur immunologischen Grundlagenforschung: In den letzten Jahren wurde entdeckt, dass die aktivierten Lymphocyten und Makrophagen sog. Zytokine produzieren, kleine Eiweiss-Moleküle, die vielfältige Wirkungen haben. Deren wichtigste Aufgaben sind Regulation der Immunantwort sowie Organisation von Entzündungen und Zellwachstum. Sie sind das wichtigste Kommunikationsmittel zwischen den Zellen des Immunsystems. Abb. 6 zeigt, wie komplex das heutige Wissen über die Zytokinproduktion sowie die Kommunikation zwischen den beteiligten Zellen ist.

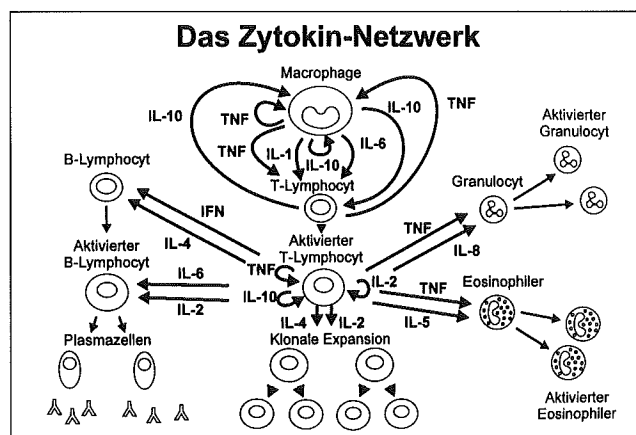


Abb. 6. Das Zytokin-Netzwerk.

Fig. 6. The cytokine network.

6 NEUE ASPEKTE DER THERAPIE

Es stellt sich die Frage, ob möglicherweise die Symptome des MC durch Zytokine verursacht werden, welche die vermehrten und aktivierten Lymphocyten und Makrophagen im Darm bilden. Diese Frage ist grundlegend, da die Antwort darauf neue therapeutische Ansätze für den MC mit sich bringen könnte, etwa durch Neutralisation der beteiligten Zytokine und dadurch eine Unterbrechung der pathogenetischen Kette.

Bei diesen Überlegungen sind wir auf den Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF) gestossen. Dieses Zytokin wurde im Serum von mit Mykobakterien infizierten Mäusen entdeckt.

Wenig später wurde festgestellt, dass TNF bei Tieren Kachexie verursacht, trotz adäquater Energiezufuhr. TNF wird deshalb auch Kachektin genannt. Es hat sich gezeigt, dass TNF auch im Menschen produziert wird, besonders von aktivierten Makrophagen und T-Lymphocyten, die wir in grosser Zahl im entzündeten Darm von Patienten mit MC nachweisen konnten.

Zu den vielfältigen biologischen Wirkungen des TNF (Abb. 7) gehört, dass er unter anderem entzündungs-induzierend wirkt und – in hoher Konzentration – auch Darmgewebe schädigt. Er ist ein unerlässlicher Faktor für die Granulom-Bildung, die ja beim MC typisch ist. Zudem wirkt TNF immunregulatorisch, indem er weitere Lymphocyten und Makrophagen aktiviert. Und er hat systemische Wirkungen wie Kachexie und Wachstumsverzögerung sowie Fieber und erhöhte Konzentration der Entzündungsmarker im Blut. Das heisst: TNF kann sehr viele der typischen Symptome und Veränderungen erzeugen, die wir beim MC finden.

- **Proinflammatorische Wirkung**
 - Entzündung
 - Nekrose von Tumoren und Darmgewebe
 - Granulome
- **Immunregulatorische Wirkung**
 - Aktivierung von T-Lymphocyten und Macrophagen
- **Systemische Wirkung**
 - Abmagerung/Kachexie
 - Wachstumsverzögerung
 - Fieber
 - Entzündungsmarker (CRP)

Abb. 7. Wirkungen von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF).

Fig. 7. Effects of tumour-necrosis-factor (TNF).

Die Frage, ob TNF beim MC tatsächlich in vermehrter Masse gebildet werde, lautet: ja. Wie Abb. 8 eindrücklich zeigt, wird TNF bei Patienten mit aktivem MC von Darmlymphocyten und -macrophagen in exzessiv höherem Masse gebildet als bei gesunden Probanden (BRAEGGER et al., 1992; MURCH et al., 1993; NICHOLS et al., 1993). Auch die nächste und noch viel wichtigere Frage, ob der vermehrt gebildete TNF in der Pathogenese des MC eine wichtige Rolle spielen kann heute mit ja beantwortet werden. Es ist nämlich vor kurzem gelungen, gentechnologisch einen Antikörper herzustellen, der TNF neutralisiert (VAN DULLEMEN et al., 1995).

Die Resultate der ersten Arbeit, in der einer dieser monoklonalen Anti-TNF-Antikörper zur Behandlung von Patienten mit MC eingesetzt wurde, sind in Abb. 9 zusammengefasst. Es wurden 9 Patienten mit schwerem aktivem

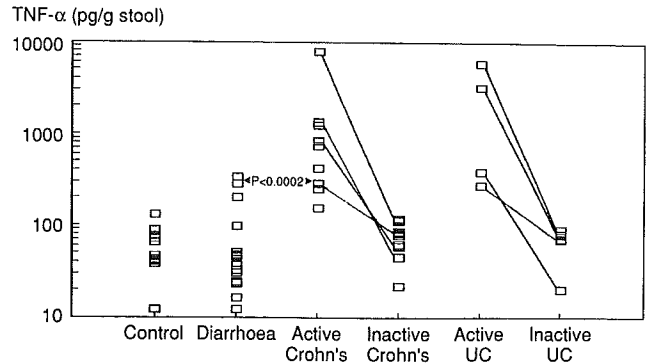


Abb. 8. Tumor-Nekrose-Faktor im Stuhl von Kindern mit aktivem und inaktivem Morbus Crohn, aktiver und inaktiver Colitis ulcerosa (UC) und, zum Vergleich, infektiösen Durchfallerkrankungen (Diarrhoea) sowie bei gesunden Kontrollen (BRAEGGER et al., 1992).

Fig. 8. Tumour-necrosis-factor stool concentrations in children with Crohn's disease, ulcerative colitis, infective diarrhoea and healthy controls (from BRAEGGER et al., 1992).

MC untersucht. Sie wurden mit einer einmaligen intravenösen Dosis des Anti-TNF-Antikörpers behandelt. Wie das obere Teilbild zeigt, haben die Patienten klinisch sehr gut auf diese Behandlung angesprochen. Der CDAI (Crohn's disease activity index) hat sich praktisch normalisiert, d. h. die Patienten wurden beschwerdefrei. Noch rascher haben die Labor-Entzündungsmarker im Blut normale Werte erreicht (CRP im unteren Teilbild). Die endoskopischen Kontrollen zeigten schliesslich, dass die Darmentzündung abgeklungen war (mittleres Teilbild).

Dieser Antikörper erzielt also bei 90% der Patienten eine klinisch und labormässig vollständige Rückbildung der Entzündung und zudem eine Normalisierung der endoskopischen Befunde, was ja, wie erwähnt, bei der Behandlung mit Corticosteroiden oft nicht der Fall ist. Auch mikroskopische Untersuchungen zeigten eine rasche Abnahme der entzündlichen Infiltrate sowie eine dramatische Besserung des histologischen Bildes. Die Resultate dieser 1995 publizierte Arbeit konnten inzwischen bestätigt werden (STACK et al., 1997).

Die Dauer des Ansprechens auf eine einzige Dosis von Anti-TNF-Antikörper scheint ungefähr 3 Monate zu betragen. Anschliessend kam es bei den meisten Patienten zu einem Wiederaufflackern der entzündlichen Aktivität. Derzeit werden deshalb erste Langzeitstudien mit wiederholten Gaben des Anti-TNF-Antikörpers durchgeführt. Diese Studien sind für pädiatrische Patienten besonders interessant. Einerseits um mögliche Nebenwirkungen dieser neuen Therapie zu erfassen, andererseits um die wichtige Frage der Auswirkung auf die Wachstumsverzögerung zu beantworten.

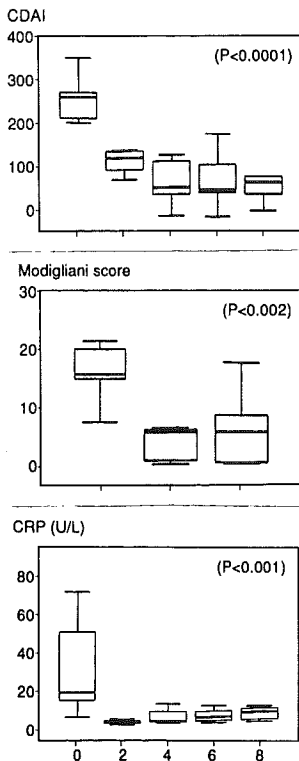


Abb. 9. Klinische (CDAI = *Crohn's disease activity index*) und endoskopische Verbesserung (Modigliani-Skala) sowie C-reaktives Protein (CRP) nach Behandlung von 9 Patienten mit dem Anti-TNF-Antikörper cA2. Die Werte bedeuten: Mittelwert innerhalb des dicken Balkens, der vom 25. bis 75. Perzentil reicht, der dünne Streuungsbalken jedoch vom 5. bis zum 95. Perzentil. Abszisse: Wochen nach Infusion von cA2 (nach VAN DULLEMEN et al., 1995).

Fig. 9. CDAI, CRP, and endoscopic response after infusion of anti-TNF antibody. Abszissa: Weeks after infusion with cA2. Values represent means, bars represent the 25th and 27th percentiles, and the error bars indicate the 5th and 95th percentiles; $n = 9$ (from VAN DULLEMEN et al., 1995).

Die Blockierung des produzierten TNF scheint also die pathogenetische Kette beim MC wirkungsvoll zu unterbrechen und stellt damit eine ganz neue, sehr fokussierte und effektive therapeutische Option dar. Die Frage stellt sich nun: Gibt es weitere Möglichkeiten, die pathogenetische Kette zu unterbrechen? Gibt es zum Beispiel die Möglichkeit, die Produktion von TNF und anderen beteiligten Zytokinen zum vornherein wirksam zu verhindern? In diesem Zusammenhang sei nochmals auf das Zytokin-Netzwerk (Abb. 6) verwiesen. Die meisten Zytokine – und darunter am wirkungsvollsten TNF – aktivieren Immun- und Entzündungszellen und induzieren die Produktion von anderen Zytokinen oder Entzündungsmediatoren. Mit den vielen verschiedenen Zytokinen kann somit eine differenzierte, der jeweiligen Situation angepasste Immunantwort induziert werden. In der

Gruppe der Zytokine gibt es jedoch auch ein spezielles hemmendes Molekül, das Interleukin-10. Es wurde 1990 entdeckt und kurze Zeit später seine Struktur analysiert. Interleukin-10 ist ein von Makrophagen und T-Lymphocyten gebildetes Molekül, das die weitere T-Lymphocytenaktivierung hemmt. Es tut dies einerseits durch Hemmung der Antigenpräsentation durch die Makrophagen und andererseits durch die direkte Hemmung der Zytokinproduktion der T-Lymphocyten, wobei in erster Linie TNF betroffen ist (SCHREIBER et al., 1995). Damit ist Interleukin-10 ein potentes Immunsuppressivum mit entzündungshemmender Wirkung.

Die Funktion von Interleukin-10 im Darmimmunsystem blieb bis vor kurzem unklar. Folgende zufällig gemachte Beobachtung am Tier brachte uns jedoch im Verständnis für dieses Zytokin einen grossen Schritt weiter: Gentechnologisch veränderte Mäuse, bei denen das Interleukin-10-Gen so verändert wurde, dass die Produktion des Interleukin-10-Moleküls nicht mehr stattfinden kann, entwickeln spontan eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, eine chronische Enterokolitis, die dem menschlichen MC sehr ähnlich ist (KÜHN et al., 1993). Aufgrund dieser Beobachtung wurde die Hypothese aufgestellt, dass Interleukin-10 bei der Aufrechterhaltung der Toleranz der Darmlymphocyten gegenüber Nahrungsmitteln und der normalen bakteriellen Darmflora eine entscheidende Rolle spielt. Diese Toleranz ist lebensnotwendig. Ohne sie würden wir bei jeder Nahrungsaufnahme eine Immunreaktion auf die eingenommenen Antigene erzeugen. Dies würde eine schwere entzündliche Reaktion des Darmes auslösen, wahrscheinlich ähnlich wie beim MC, wo diese natürliche Toleranz durch einen bisher nicht verstandenen Mechanismus abhanden gekommen scheint. Aus dieser von den Grundlagenforschern mit Hilfe gentechnologisch veränderter Tiere gemachten Beobachtung haben wir Kliniker unsere Schlüsse gezogen. Dass Tiere, die kein Interleukin-10 mehr bilden können, eine dem MC ähnliche Darmerkrankung entwickeln, ist ein starker Hinweis darauf, dass dieses Zytokin für die Hemmung einer überschüssigen Immunreaktion auf harmlose Umweltantigene eine entscheidende Rolle spielt. Da Patienten mit Morbus Crohn diese Hemmung der überschüssigen Immunreaktion offensichtlich verloren haben, müsste Interleukin-10 bei diesen Patienten von Nutzen sein. Und in der Tat: in zwei ersten kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit schwerem therapieresistenten MC auf eine Behandlung mit gentechnologisch hergestelltem Interleukin-10 sehr gut ansprechen. Die Immunzellaktivierung wird verhindert und damit die Produkti-

on von TNF gebremst. Auch die endoskopischen und mikroskopischen Befunde haben sich deutlich gebessert. Die Hemmung der Produktion von TNF mittels Interleukin-10 scheint also ebenfalls die pathogenetische Kette beim MC wirksam zu unterbrechen und stellt damit – ähnlich wie Anti-TNF-Antikörper – ebenfalls eine neue fokussierte therapeutische Option dar. Es gilt jedoch auch hier – ähnlich wie bei der Anti-TNF-Therapie – einschränkend zu erwähnen, dass wir noch sehr wenig über mögliche Nebenwirkungen von Interleukin-10 wissen.

Es ist daher sicherlich noch zu früh für einen unkritischen breiten Einsatz dieser neuen Substanzen, v. a. bei Kindern. Dennoch: Diese neueren Entwicklungen in der Therapie des MC mittels Anti-TNF-Antikörper und mittels Interleukin-10 geben zur berechtigten Hoffnung Anlass, dass diese schwer verlaufende und mit vielen Komplikationen behaftete, unangenehme, Patient und Familie belastende Krankheit in naher Zukunft wirksamer behandelt werden kann. Und dies ist für die betroffenen Patienten und deren Familien eine gute Neuigkeit.

Die Grundlagen für diese neuen Therapieansätze beruhen auf dem besseren Verständnis der Pathogenese des MC, ermöglicht durch neue Erkenntnisse der immunologischen Grundlagenforschung.

7 SCHLUSS

Zum Schluss nochmals die Frage: Was nützt die Grundlagenforschung der klinischen Medizin? Der klinisch tätige Arzt versucht die Patienten so gut wie möglich zu betreuen und zu behandeln. Dafür steht ihm ein Instrumentarium von Hilfsmitteln zur Verfügung. Die Grundlagen dazu wurden in der Vergangenheit zum grossen Teil von Grundlagenforschern – Chemikern, Biochemikern und in letzter Zeit vor allem Biologen – gelegt. Die Aufgabe des klinisch tätigen Mediziners ist es, die Relevanz dieser Grundlagen zu erkennen und sie in geeignete, anwendbare diagnostische und therapeutische Mittel umzusetzen. Heute können mit diesen Massnahmen viele Krankheiten adäquat behandelt und die betroffenen Patienten geheilt werden. Leider gibt es jedoch viele andere Krankheiten, bei denen dies nicht oder nur ungenügend möglich ist, weil diese Leiden nicht verstanden werden und deshalb auch nicht behandelt werden können. An dieser Tatsache kann der Kliniker nichts ändern. Und es wird sich daran auch in Zukunft nichts ändern – es sei denn, die Grundlagenforschung mache neue Entdeckungen, die helfen,

die Biologie, Ätiologie und Pathogenese einer Krankheit besser zu verstehen. Ohne solche Entdeckungen wird sich die Medizin nicht mehr weiterentwickeln können. Grundlagen-Entdeckungen werden in den seltensten Fällen bei der gezielt auf eine spezielle Krankheit ausgerichteten Forschung gemacht, sondern sind oft ungeplante und zufällige Ereignisse. Eine möglichst freie, möglichst wenig reglementierte Forschung ist deshalb auch in Zukunft die unerlässliche Voraussetzung für den medizinischen Fortschritt.

8 LITERATUR

- BRAEGGER, C.P. 1994. Immunopathogenesis of chronic inflammatory bowel disease. – *Acta Paediatr. Suppl.* 395, 18–21.
- BRAEGGER, C.P. & MACDONALD, T.T. 1994. Immune mechanisms in chronic inflammatory bowel disease. – *Ann. Allerg.* 27, 135–141.
- BRAEGGER, C.P., NICHOLS, S., MURCH, S.H., STEPHENS, S. & MACDONALD, T.T. 1992. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. – *Lancet* 339, 89–91.
- BRAEGGER, C.P., TORRESANI, T., MURCH, S.H., SAVAGE, M.O., WALKER-SMITH, J.A. & MACDONALD, T.T. 1993. Urinary growth hormone in chronic inflammatory bowel disease. – *J. Ped. Gastr. Nutr.* 16, 49–52.
- KÜHN, R., LÖHLER, J., RENNICK, D., RAJEWSKY, K. & MÜLLER, W. 1993. Interleukin-10 deficient mice develop chronic enterocolitis. – *Cell* 75, 263–274.
- MURCH, S.H., BRAEGGER, C.P., WALKER-SMITH, J.A. & MACDONALD, T.T. 1993. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. – *Gut* 34, 1705–1709.
- NICHOLS, S., STEPHENS, S., BRAEGGER, C.P., WALKER-SMITH, J.A. & MACDONALD, T.T. 1993. Cytokines in stools of children with inflammatory bowel disease or infective diarrhoea. – *J. Clin. Pathol.* 46, 757–760.
- SCHREIBER, S., HEINIG, T., THIELE, H.-G. & RAEDLER, A. 1995. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. – *Gastroenterol.* 108, 1434–1444.
- STACK, W.A., MANN, S.D., ROY, A.J., HEATH, P., SOPWITH, M., FREEMAN, J., HOLMES, G., LONG, R., FORBES, A., KAMM, M.A. & HAWKEY, C.J. 1997. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor- α in Crohn's disease. – *Lancet* 349, 521–524.
- VAN DULLEMEN, H.M., VAN DEVENTER, S.J.H., HOMMES, D.H., BUL, H.A., JANSEN, J., TYTGAT, G.N.J. & WOODY, J. 1995. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). – *Gastroenterol.* 109, 129–135.