

## Umwelt und Reisen

# Wie wirkt sich das auf CED aus?

*Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler*

Viele Betroffene mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa fragen sich, wie sich Umweltfaktoren auf die Entstehung oder den Verlauf von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auswirken. Dies völlig zu Recht:

### Genetische Risikofaktoren

Wir haben in den letzten Jahren aus der Forschung sehr viele Informationen darüber gewonnen, wie sich genetische Veränderungen auf das Risiko, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung zu entwickeln, auswirken. Wir kennen inzwischen über 190 genetische Risikofaktoren, die entweder bei Morbus Crohn oder bei Colitis ulcerosa oder aber bei beiden eine Rolle spielen. Die meisten dieser genetischen Risikofaktoren kommen jedoch bei Gesunden noch häufiger vor als bei Betroffenen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Das Risiko, CED zu entwickeln, ist meist durch diese genetischen Faktoren nur geringfügig erhöht. Darüber hinaus haben sich unsere Gene und damit diese genetischen Risikofaktoren vermutlich in den letzten tausenden von Jahren kaum verändert. Die Häufigkeit von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen hat jedoch in den letzten hundert Jahren dramatisch zugenommen. Daher geht man davon aus, dass das

genetische Risiko nur 20 bis 30 Prozent aller chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erklärt. Umweltfaktoren, also die veränderten Lebensbedingungen in industrialisierten Ländern, machen dagegen vermutlich 70 Prozent des Erkrankungsrisikos aus. Zudem dürften Umweltfaktoren für die Auslösung von Schüben mitverantwortlich sein.

### Umweltfaktoren identifizieren

Warum ist es aber so schwierig, die verantwortlichen Umweltfaktoren zu identifizieren? Warum ist es mit den heutigen Techniken so viel leichter, genetische Risikofaktoren auszumachen, als schädliche Umweltfaktoren? Dies liegt mitunter daran, dass die Umweltfaktoren nicht immer direkt die Erkrankung oder Schübe auslösen. Das kann oft auch mit Verzögerung geschehen. Umweltfaktoren sind z.B. dazu in der Lage, unsere Darmflora zu verändern. Eine veränderte Darmflora kann dann durchaus mit einer gewissen Verzögerung zur Entstehung oder zu Schüben von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen führen. Darüber hinaus können Umweltfaktoren zu sogenannten „epigenetischen“ Veränderungen in unserem Körper führen. Über verschiedene Reaktionen beeinflussen sie die Gene unserer Zellen. Das führt zwar nicht zu

eigentlichen genetischen Veränderungen, jedoch zu Veränderungen hinsichtlich der Häufigkeit, mit denen diese Gene abgelesen werden können. Ohne dass die Gene also selbst direkt verändert werden, wird der Einfluss von Genen auf die Körperzelle beeinflusst. Umweltfaktoren können zum Beispiel zu der sogenannten „Methylierung“ von Genen führen. Methylierte Gene sind dann meistens nicht mehr aktiv. Die Aktivität oder Inaktivität von Genen kann sich auch Wochen, Monate oder Jahre nach einem solchen Methylierungsereignis auf die Entstehung oder den Schub chronisch entzündlicher Darmerkrankungen auswirken. Weil also der zeitliche Zusammenhang zwischen Umweltfaktoren und Krankheitserscheinungen so variabel ist, weil Schübe lange Zeit nach

dem eigentlich auslösenden Faktor auftreten können, ist es sehr schwierig, diesen Zusammenhang zwischen Umweltfaktoren und den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wissenschaftlich klar zu untersuchen. Dennoch sind in den letzten Jahren hierzu große Fortschritte erzielt worden.

### Einzelne Umweltfaktoren

Verschiedene Umweltfaktoren werden mit diesen epigenetischen Veränderungen und mit einem Einfluss auf die Häufigkeit chronisch entzündlicher Darmerkrankungen in Zusammenhang gebracht. Hierzu gehören Luftverschmutzung, Veränderungen der Ernährung, Medikamente (wie zum Beispiel

Tabelle 1: „Umweltfaktoren“, die ein Risiko für CED darstellen.

„Risiko-Faktor“	Erkrankung	Risiko
Vitamin D <sup>1</sup>	Morbus Crohn	45 % weniger
NSAR ≥ 15 Tage/Monat <sup>2</sup>	Morbus Crohn	59 % mehr
NSAR ≥ Tage/Monat <sup>2</sup>	Colitis ulcerosa	87 % mehr
Depressive Symptome <sup>3</sup>	Morbus Crohn	Mehr als verdoppelt
Ballaststoffe <sup>4</sup>	Morbus Crohn	38 % weniger
„Pille“ <sup>5</sup>	Morbus Crohn	Fast dreimal so hoch
Hormonersatz Therapie <sup>6</sup>	Colitis ulcerosa	74 % höher

<sup>1</sup> Ananthakrishnan AN. Gastroenterology. 2012;142(3):482.

<sup>2</sup> Ananthakrishnan AN. Ann Intern Med. 2012;156(5):350.

<sup>3</sup> Ananthakrishnan AN, et al. Presented at DDW; May 20, 2012. Abstract 398.

<sup>4</sup> Ananthakrishnan AN, et al. Presented at DDW; May 21, 2012. Abstract 863.

<sup>5</sup> Khalili H, et al. Presented at DDW; May 20, 2012. Abstract 402.

<sup>6</sup> Khalili H, et al. Presented at DDW; May 20, 2012. Abstract 401.

bestimmte Antibiotika), Stress, Wasserverschmutzung, Nahrungszusatzstoffe oder Infektionen.

Für bestimmte „Umweltfaktoren“ ist bereits gut belegt, dass sie das Risiko für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung bzw. für einen Schub verändern. So stellen zum Beispiel hohe Vitamin D-Spiegel im Körper einen Schutz vor Morbus Crohn dar. „Nicht steroidale Antirheumatika“ (NSAR), also anti-Entzündungsmittel, wie zum Beispiel Diclofenac, Ibuprofen oder Naproxen, können sowohl bei Morbus Crohn wie auch bei Colitis ulcerosa ein erhöhtes Risiko für Schübe darstellen. Vermehrte Schübe gibt es auch bei depressiven Symptomen. Für Ballaststoffe wurde ein gewisser Schutz gegenüber der Entwicklung eines Morbus Crohns nachgewiesen. Die Pille, bzw. die Hormonersatz-Therapie im höheren Alter kann ein erhöhtes Risiko für einen Schub eines Morbus Crohn und einer Colitis ulcerosa darstellen (siehe Tabelle 1).

### **Mangelnde oder widersprüchliche Daten**

Typischerweise werden einige Umweltfaktoren immer wieder angeschuldigt, an der Entstehung bzw. an Schüben von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa beteiligt zu sein. Hier muss man jedoch sehr vorsichtig sein, und genau betrachten, was wirklich eine Rolle spielt und was einfach nur immer wieder diskutiert wird. In einer interessanten Untersuchung von Baron und Mitarbeitern, die 2005 publiziert wurde (Baron S et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. Gut. 2005 Mar;54(3):357-63.) zeigte sich, dass eine Familiengeschichte von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (also die

Erkrankung bei Eltern, Tanten/Onkeln oder Großeltern) das Risiko für Neuerkrankungen deutlich erhöht. Das war sicher zu erwarten und hängt neben der gemeinsamen Umwelt vermutlich auch mit genetischen Risikofaktoren zusammen. Ausserdem waren die Erkrankungen an einem Ekzem bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen häufiger.

Während das Stillen allgemein als positiv wahrgenommen wird und in manchen Arbeiten als Schutz vor chronisch entzündlichen Darmerkrankungen diskutiert wird, war es in dieser Arbeit so, dass das Stillen das Risiko für Morbus Crohn im späteren Leben verdoppelte. Im Gegensatz dazu fanden die Autoren, dass das Trinken von Leitungswasser das Risiko halbierte und somit einen Schutz vor der Entwicklung eines Morbus Crohn darstellte. Dies zeigt genau die Schwierigkeit, die im Zusammenhang mit Umweltfaktoren vorhanden ist. Manchmal lassen wir uns nur von dem, was alle denken und was plausibel erscheint, leiten, ohne dass wissenschaftliche Daten hierzu vorliegen. Daher haben in diesem Feld oft unwissenschaftliche Dogmatiker („ich weiss, was CED auslöst“) mit fast schon religiösem Sendungsbewusstsein („Mycobacterium avium ist die Ursache von Morbus Crohn“) leichtes Spiel. Das verwirrt viele Betroffene und ist am Ende immer schädlich.

Gerade zum Stillen gibt es sehr widersprüchliche Daten. Auch wenn man alle veröffentlichten Daten in sogenannten „Metaanalysen“, das heisst der Zusammenschau von vielen Studien, zusammenfasst, ergibt sich kein eindeutiges Bild. Möglicherweise ist ein Schutzeffekt durch das Stillen abhängig von der Dauer des Stillens. Damit wird es dann aber sehr schwierig: Wie lange soll man dann

Tabelle 2: Wieviel Titandioxid (TiO<sub>2</sub>) nehmen wir täglich auf?



Quelle	mg/Person/Tag
Kaffeeweißer	0,52
Gebäck	0,32
Zahnpasta	0,30
Kaugummi	0,28
Ibuprofen	0,27
Marshmallows	0,27
Anderes	0,54
<b>Gesamt (Median)</b>	<b>2,5</b>

*Lomer et al. (2004).*



Stillen? Und soll man ausschließlich Stillen? Oder kann man zufüttern? Oder kommt es sogar auf die Ernährung der stillenden Mutter an?

Für das Rauchen wird allgemein angenommen, dass es ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf des Morbus Crohns sei. Das wurde auch in den meisten Studien bestätigt. Allerdings konnten wir in Daten der Schweizer Kohorte diesen schädlichen Effekt von Rauchen insbesondere auf das Risiko für Operationen nicht bestätigen. Hinsichtlich der Ernährung wird in verschiedenen Untersuchungen darauf hingewiesen, dass eine hohe Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (die anderweitig als gesund gelten), aber auch von gesättigten Fettsäuren, von Omega 6 Fettsäuren und Fleisch, das Risiko für einen Morbus Crohn erhöht. Hinsichtlich psychischer Faktoren wird immer wieder gesagt, dass Stress mit einem schlechteren Verlauf von chronisch

entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert ist. Das führt dazu, dass sich manche Betroffene schon selber Stress machen, weil sie Stress zu vermeiden versuchen. Solche Dinge sind natürlich kontraproduktiv. Jeder sollte selbst ein Gefühl dafür entwickeln, ob Stress für ihn selber ungünstig ist. Die Arbeit zu wechseln, nur um prophylaktisch Stress zu vermeiden und sich dabei Arbeitsplatzsuche-Stress zu machen, ist ebenfalls sicherlich nicht sinnvoll. Stress ist einer der Faktoren, die sich eben individuell sehr unterschiedlich auswirken. Für Sport konnte eine Verbesserung des Verlaufs chronisch entzündlicher Darmerkrankungen gezeigt werden.

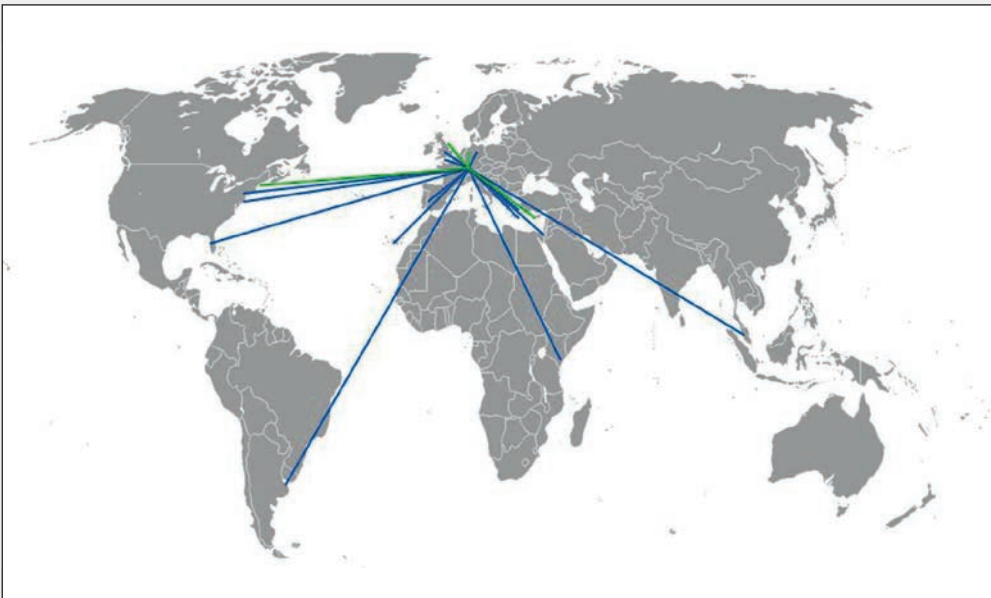
### Wie wirken Umweltfaktoren?

Wichtig ist allerdings, dass wir bei all diesen Umweltfaktoren mit der Zeit auch her-

ausfinden, auf welchem Weg, über welchen Mechanismus, über welche Zellfunktion sie das Risiko für Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa erhöhen oder reduzieren. Andernfalls haben wir nur unbestätigte Assoziationen. Um wirklich in den Verlauf chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eingreifen zu können, müssen wir verstehen, wie bestimmte Umweltfaktoren die Darmentzündung beeinflussen. In einer kürzlichen Untersuchung konnte so zum Beispiel Dr. med. Luc Biedermann aus unserer Klinik zeigen, dass Rauchen in der Tat die Darmbakterien verändert. Bei einer Gruppe, die das Rauchen aufhörte, kam es zu einer klaren Veränderung der Zusammensetzung der Darmbakterien. Insbesondere Darmbakterien, die eine

erhöhte Kalorienausschöpfung aus der Nahrung erreichen und die allgemein als proentzündlich gelten, vermehrten sich bei diesen Menschen, die mit dem Rauchen aufhörten. Somit beginnen wir zu verstehen, warum ein Rauchstopp bei Colitis ulcerosa zu Entzündungsschüben führen kann.

Vielfach konnte auch gezeigt werden, dass der Gebrauch von Antibiotika in der Kindheit das Risiko für chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die später auftreten, erhöht. Möglicherweise geschieht das auch über eine Veränderung der Darmflora. Bei einigen Antibiotika, wie zum Beispiel Tetracyclinen, erscheint es zu langfristigen Veränderungen der Zusammensetzung der Darmflora zu kommen. Auch hier beginnen wir erst



**Flugreisen und Schubrisiko: Die blau eingezeichneten Flüge führten zu CED Schüben, die grünen nicht.** (Vavricka SR et al. High altitude journeys and flights are associated with an increased risk of flares in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2014 Mar;8(3):191-9).

zu verstehen, wie die Zusammenhänge sind und welche Ursachen hier eine Rolle spielen. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 bestätigt, dass der Gebrauch von Antibiotika das Risiko für chronisch entzündliche Darmerkrankungen erhöht.

Inzwischen verstehen wir auch, wie verschiedene Nahrungszusätze, wie zum Beispiel Titandioxid, das in vielen Nahrungsmitteln und in Zahnpasta zugesetzt ist (Tabelle 2), die Darmschleimhaut beeinflussen. Insbesondere bei Patienten, die bereits eine Entzündung haben, kann zum Beispiel Titandioxid eine Verstärkung der Entzündung auslösen. Getestet werden die meisten Nahrungszusätze ja nur bei Gesunden. Bei Gesunden hat Titandioxid vermutlich keinerlei negative Auswirkung. Erst wenn die Darmschleimhaut bereits vorgeschädigt ist, führt die weitere Aufnahme zu einer Verstärkung der Entzündung, zumindest in der Zellkultur und im Tiermodell. Eine Studie an Patienten werden wir diesbezüglich sicherheitshalber nicht durchführen. Jedoch zeigen sich bei

Betroffenen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erhöhte Spiegel von Titandioxid im Blut, was darauf hindeutet, dass in der Tat mehr über die Darmschleimhaut aufgenommen wird.

In einer Studie von Prof. Dr. med. Stephan Vavricka aus Zürich konnte auch gezeigt werden dass Höhengaufenthalte über 2000 Meter oder Flugreisen das Risiko für Schübe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erhöhen. In einer Flugzeugkabine wird ja ein Luftdruck von etwa 2200 Meter eingestellt. Ein Flug entspricht damit einem Höhengaufenthalt über 2000 Meter. In den Untersuchungen zeigte sich nun, dass bei solchen Höhengaufhalten auch die Dauer eine Rolle spielt. Kurze Flüge unter vier Stunden scheinen irrelevant zu sein.

Auch kurze Höhengaufenthalte haben möglicherweise eine geringere Auswirkung. Je mehr Tage man jedoch auf Höhen über 2000 Metern verbringt (ohne vorher adaptiert zu sein) und je länger die Flugreise ist, umso höher war das Risiko für einen Schub der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Wenn man dies weiß, lässt sich natürlich durch eine Steigerung der Medikation oder durch eine Prophylaxe vorbeugen. Niemand wird heutzutage auf Flugreisen verzichten wollen. Wenn man jedoch die entsprechenden Umweltfaktoren kennt, kann man diese in die individuellen therapeutischen Überlegungen mit einbeziehen. Wegen eines Fluges wird man sicherlich keine Immunsuppression beginnen. Eine kurzfristige Therapie zum Beispiel mit Budesonid oder eine Steigerung der Therapie mit 5-ASA (Mesalazin) ist jedoch durchaus denkbar. Wir führen das bereits bei einzelnen Patienten, die Schübe durch Flugreisen bereits erfahren haben, auch durch.



## Zusammenfassung

Umweltfaktoren und sogenannte Lifestyle-Faktoren tragen sicherlich zur Auslösung und zum Verlauf von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei. Umweltfaktoren, die jedoch immer wieder mit dem Risiko assoziiert werden, wie zum Beispiel das Stillen, bestimmte Diäten oder bestimmte Arten der Umweltverschmutzung haben bisher jedoch widersprüchliche Daten ergeben. Die Analyse von Umweltfaktoren ist schwierig, da sie oft keinen direkten, sondern einen indirekten oder zeitlich verzögerten Einfluss haben. In jedem Fall ist es für die Zukunft wichtig, die eigentlichen Ursachen und Stoffwechselwege im Körper zu identifizieren, über die Umweltfaktoren wirken. Umweltfaktoren, die bisher weniger im Blick waren, wie Nahrungszusätze oder Höhenaufenthalte (Flugreisen), werden möglicherweise für die Zukunft eine höhere Bedeutung gewinnen. Die Effekte sind entweder über die Darmflora oder direkt über sogenannte epigenetische Veränderungen (erbliche genetische Veränderungen ohne Mutation der DNA) vermittelt.

Für die Zukunft sollten wir mehr Studien im Bereich dieser Umweltfaktoren machen. Es wird nötig sein, mehr in diesem Bereich zu investieren. Für die Untersuchung der genetischen Faktoren wurde sehr viel Geld ausgegeben. Die gewonnenen Erkenntnisse waren wichtig, haben uns jedoch in der Vermeidung von Schüben und in der Vermeidung der Erkrankung wenig weitergebracht. Sicherlich dürfen wir hier mehr von den Erkenntnissen zu den Umweltfaktoren erwarten.



**Prof. Dr. med.**

**Dr. phil. Gerhard Rogler**

hat seit 2007 eine außerordentliche Professur für Gastroenterologie und Hepatologie (Novartis-Proessur) an der Universität Zürich inne und ist leitender Arzt an der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitäts-spital Zürich.

Seit 2011 ist er Principal Investigator der „Schweizer Kohorte“, der Swiss IBD Cohort Study ([www.ibdcohort.ch](http://www.ibdcohort.ch)). Die untersucht schweizweit in Zusammenarbeit mit vielen Spitälern sowie Niedergelassenen, welche Faktoren eine entzündliche Darmerkrankung auslösen und beeinflussen können, welche Konsequenzen die Erkrankungen für die körperliche, geistige und soziale Verfassung der Patienten haben und welche generellen Auswirkungen diese Krankheiten auf das Gesundheitssystem haben.

E-Mail: [gerhard.rogler@usz.ch](mailto:gerhard.rogler@usz.ch)