

IBD und IBS

Pathophysiologische Betrachtungen zu Unterschieden und Gemeinsamkeiten zwischen Reizdarmsyndrom und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Frank Seibold, Jürgen Gschossmann

Nicht nur bezüglich des Namens IBS (irritable bowel syndrome: Reizdarmsyndrom) und IBD (inflammatory bowel disease: chronisch entzündliche Darmerkrankungen) gibt es bei beiden Erkrankungen einige Überlappungen. Um die Gemeinsamkeiten und die Unterschiede in der Pathogenese von IBS und IBD darzustellen, wird im folgenden Artikel auf das enterale Nervensystem, die Immunologie, die Darmflora und die Genetik bei IBS und IBD eingegangen.



Prof. Dr. med.
Frank Seibold



PD Dr. med.
Jürgen Gschossmann

Es ist bekannt, dass 33 Prozent der Patienten mit Colitis ulcerosa und 57 Prozent der Patienten mit Morbus Crohn reizdarmähnliche Symptome haben. Auffallend bei diesen Studien war, dass die IBS-Symptomatik bei Patienten in Remission beschrieben wurde. Aufgrund dieser Studien stellt sich die Frage, ob Symptome überlappen, nicht korrekte Diagnosen vorliegen oder ob IBS und IBD gleichzeitig vorkommen können. Eine weitere, sehr interessante englische Studie zeigt, dass das Risiko, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung zu erleiden, während eines dreijährigen Follow-Ups bei IBS-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung um 16 Prozent erhöht ist. Krankheitsschübe bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind in der Regel einfach zu diagnostizieren und zu therapieren (siehe Beitrag zur Therapie im Anschluss in der gleichen Ausgabe von TMJ). Eine Herausforderung an den Therapeuten sind jedoch diejenigen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, bei denen es aufgrund klinischer, bildgebender und laborchemischer Untersuchungen keinen Hinweis für ein ent-

zündliches Geschehen gibt, die aber dennoch über zum Teil heftige Symptome klagen. Hier stoßen wir in einen Grenzbereich vor, der Überlappungen zum IBS aufweisen kann. Neben der funktionellen Dyspepsie ist das IBS das häufigste Syndrom funktioneller Beschwerden im Bereich des Verdauungstrakts. Während der Symptomkomplex, welcher unter dem Begriff der funktionellen Dyspepsie subsumiert wird, vor allem den oberen Verdauungstrakt betrifft, betreffen die für das IBS typischen Beschwerden vor allem den unteren Verdauungstrakt. Epidemiologische Untersuchungen haben ergeben, dass bis zu 10 Prozent der Bevölkerung IBS-typische Symptome angeben. Die Prävalenz ist altersabhängig und erreicht in der dritten und vierten Altersdekade einen Höhepunkt, wobei eine Geschlechterverteilung zuungunsten weiblicher Patienten auffällt.

Enterales Nervensystem

Interessanterweise geben Patienten mit IBS auffällig häufig extragastrointestinale Symptome aus dem neurologischen, orthopädischen sowie urogenitalen Bereich an. Von Bedeutung sind auch typische Komorbiditäten mit anderen Schmerzsyndromen wie Fibromyalgie und interstitielle Zystitis. Bemerkenswert ist auch eine gesteigerte Koexistenz psychologischer Krankheitsbilder wie Angststörungen und Depressionen. Mögliche Hinweise auf die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen für die Ausbildung eines IBS liefert auch die klinische Beobachtung, dass Gastroenteritiden, seien sie viraler oder bakterieller Genese, mit einer erhöhten Prävalenz neu aufgetretener IBS-Fälle verbunden sind, IBS aber auch verstärkt nach einschneidenden psychologischen Stressereignissen auftritt.

Vor diesem Hintergrund wird das IBS in der Literatur oft als Beispiel einer Störung der «brain-gut»-Achse angeführt. Störungen der gastrointestinalen Motilität sowie einem Ungleichgewicht zwischen Sekretions- und Absorptionsmechanismen im Verdauungstrakt werden hierbei eine zentrale Rolle zugewiesen. Zumindest partiell werden diese Alterationen durch Störungen der serotonergen Nervenbahnen vermittelt. Inwie-

weit aber konkrete Veränderungen der gastrointestinalen Motilität für die IBS-typischen Symptome verantwortlich sind, ist bis dato unklar. Zwar treten derartige Veränderungen der Motilität bei IBS-Patienten auf, doch sind die Veränderungen per se nicht spezifisch für das IBS. Auch variieren die Motilitätsstörungen zwischen den einzelnen IBS-Subtypen und wechseln teilweise bei einem Patienten von diarrhöassoziierten Störungen zu obstipationsbegleitenden Alterationen oder vice versa. Bei Patienten mit IBD kann das enterale Nervensystem ebenfalls gestört sein. Insbesondere ein Tierversuch zeigte, dass ein Fehlen der enteralen Gliazellen zu einer schwersten Darm-entzündung führt.

Neben Veränderungen der gastrointestinalen Motilität werden Störungen der viszeralen Schmerzverarbeitung und -verarbeitung als zentrales Element des IBS angesehen. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass zwei Drittel der Patienten mit IBS ein pathologisch gesteigertes Schmerzempfinden für einen experimentellen Stimulus des Verdauungstrakts aufweisen. Dieses als viszerale Hypersensitivität bezeichnete Phänomen scheint eine wichtige Rolle in der Ausbildung chronischer Schmerzzustände sowie rezidivierenden Missempfindens von Patienten mit IBS zu spielen. Die viszerale Hypersensitivität ist das Er-

“IBS ist durch chronisch rezidivierende abdominale Beschwerden charakterisiert, wobei Schmerzen, Missempfinden und Stuhlgangveränderungen führend sind. Bezeichnend ist das gleichzeitige Fehlen einer erkennbaren organischen Ursache.”

gebnis peripherer und zentraler Sensibilisierungsmechanismen. Daneben sind auch Veränderungen der Schmerzverarbeitung auf der Ebene deszendierender Schmerzbahnen und spinaler Prozesse involviert.

Ein neuer Erklärungsansatz für die pathophysiologischen Vorgänge im Zusammenhang mit IBS rückt veränderte zentrale Stressmechanismen in den Fokus des Interesses. Hierbei beteiligt sind die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sowie der sympathische

Anteil des autonomen Nervensystems und deren Interaktion mit dem Immunsystem. In diesem Modell führen externe Stressoren bei Personen mit entsprechender Prädisposition zur Ausbildung sowohl gastrointestinaler als auch

“Das Immunsystem ist bei IBD aktiviert, und offensichtlich liegt eine reduzierte Fähigkeit vor, entzündliche Prozesse wieder zu stoppen. Das Gleiche gilt, wenn auch in geringerer Masse, für das IBS.”

extragastroenterologischer Symptome. Mithilfe dieses Ansatzes würde eine mögliche Erklärung für die signifikant erhöhte Koinzidenz von IBS und den oben angeführten psychischen Syndromen bestehen. Bei Patienten mit IBD scheinen diese Veränderungen etwas weniger wichtig zu sein. Allerdings gibt es auch hier Hinweise, dass Stressfaktoren eine ungünstige Auswirkung auf den Erkrankungsverlauf haben, und dass sogar Schübe durch Stress ausgelöst werden können. Diese Beobachtungen zeigen vor allem den engen Zusammenhang zwischen Immun- und Nervensystem.

Genetik

Bei beiden Erkrankungen, IBD und IBS, findet man Familien- und Zwillingsuntersuchungen, die auf eine genetische Prädisposition für diese Erkrankung hinweisen.

Im Gegensatz zum IBS, wo vor allem Polymorphismen im Serotonintransporter gefunden wurden, gibt es bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine Vielzahl von Kandidatengen.

Mutationen im NOD2 (Card15) waren die ersten Mutationen, die mit Morbus Crohn assoziiert wurden. Allerdings spielt diese Mutation in maximal 30 Prozent der Crohn-Fälle eine Rolle. Das Risiko, bei einer NOD2-Mutation einen Morbus Crohn zu entwickeln, ist etwa 40-fach erhöht. In Südostasien, wo die Prävalenz an Morbus Crohn ähnlich hoch ist wie in Westeuropa oder den USA, findet man diese Mutation nicht. In den letzten Jahren sind etliche weitere Kandidatengene identifiziert worden. Den meisten dieser Gene ist gemeinsam, dass sie den Umgang des Immunsystems mit Pathogenen kodieren. Man geht davon aus, dass die angeborene Immunität derart beeinträchtigt ist, dass es zu einer vermehrten Antigenpräsentation gegenüber dem systemischen Immunsystem kommt, was in der Folge zu einer überschießenden chronifizierten Immunreaktion führt. Allerdings können bis heute auch die

Vielzahl der genetischen Veränderungen nicht alle Fälle mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa erklären.

Bei IBS zeigte eine Mutationsanalyse im Bereich des Serotoninrezeptors eine neue Variante im Genabschnitt 5HT_{3E}:c.*76G>A bei Patienten mit IBS. Diese Mutation scheint überwiegend bei diarrhödominanter IBS bei Frauen vorzukommen.

Die Aussagekraft potenziell vielversprechender Studien zu genetischen Polymorphismen ist jedoch durch eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit und oft nur geringe Fallzahl limitiert. Basierend auf der aktuellen Datenlage, scheinen deshalb neben genetischen Faktoren vor allem auch Umwelteinflüsse, nicht zuletzt durch das elterliche Umfeld, von Bedeutung zu sein.

Immunsystem und Bakterienflora

Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist das Immunsystem aktiviert. Histologisch finden sich Infiltrate von Lymphozyten, Granulozyten und antigenpräsentierenden Zellen. Erhöhte Konzentrationen unterschiedlicher proinflammatorischer Zytokine wurden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gemessen, und offensichtlich liegt eine reduzierte Fähigkeit vor, entzündliche Prozesse wieder zu stoppen. Interessanterweise attackiert das Immunsystem die eigene bakterielle Flora. Dies wurde sowohl für T- als auch für B-Zellen gezeigt.

Bei Patienten mit IBS finden sich ganz ähnliche immunologische Charakteristika. Auch hier ist das Immunsystem aktiviert, wenn auch nicht in dem Ausmass wie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Insbesondere das postinfektiöse IBS zeigt eine Immunaktivierung. Auch hier scheint eine Unfähigkeit des Im-

“Wenn eine IBD mit geringer Entzündung vorliegt, kann die Differenzialdiagnose schwierig sein, und häufig bringt nur der Langzeitverlauf eine definitive Klärung.”

munsystems vorzuliegen, die überschießende Immunantwort herunterzuregulieren.

Im Gegensatz zum IBS findet sich bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine vermehrte Präsentation intestinaler Antigene. Dies ist auf die bereits im Abschnitt Genetik beschriebenen Defekte im angeborenen (innate) Immunsystem zurückzuführen. Aufgrund dieser Defekte kommt es bei Morbus Crohn zu einer Dysbalance in der Immunregulierung,

sodass letztlich eine Überaktivierung des Th1- und Th17-Signalwegs vorliegt. Beim IBS wiederum könnte initial eine mukosale Entzündung vorliegen, die dann später überwiegend in der neuromuskulären Schicht weiterläuft. Auch im Bereich der Autoantikörper finden sich bei IBD und IBS gewisse Gemeinsamkeiten. Während es sehr krankheitsspezifische Antikörper, wie etwa gegen exokrines Pankreassekret, gibt, welche nur bei Morbus Crohn zu finden sind, weist ein kleiner Prozentsatz der Patienten mit IBS auch ASCA (Antikörper gegen Hefen [*Saccharomyces cerevisiae*]) im Serum auf, welche typisch für Morbus Crohn sind (IBS: 7% der Patienten, Morbus Crohn: 60% der Patienten mit ASCA). Auch An-

“IBS und IBD überlappen sowohl in ihrer klinischen Manifestation als auch in der Pathophysiologie.”

tikörper gegen Flagellin, einen wichtigen Bestandteil mancher intestinaler Bakterien, finden sich im Vergleich zu Gesunden sowohl bei Morbus Crohn als aber auch vermehrt bei IBS. Dies sind weitere Hinweise, dass ähnliche immunologische Mechanismen bei beiden Erkrankungen eine Rolle spielen können.

Wie kann zwischen IBS und IBD differenziert werden?

Gekennzeichnet ist das IBS durch chronisch rezidivierende abdominale Beschwerden, wobei Schmerzen, Missempfinden und Stuhlgangveränderungen führend sind. Bezeichnend für das IBS als funktionelle Erkrankung ist das gleichzeitige Fehlen einer erkennbaren organischen Ursache der vom Patienten angegebenen Beschwerden. Nachdem in der Vergangenheit eine Vielzahl von Definitionen für das IBS verwendet worden sind, werden derzeit die Rome-III-Kriterien für die Diagnose eines Reizdarmsyndroms benutzt. Diese verlangen für das Vorliegen eines IBS wiederkehrende abdominale Beschwerden über den Zeitraum von drei Monaten, wobei diese durch Defäkation eine Besserung erfahren und/oder deren Beginn mit Veränderungen der Stuhlgangfrequenz oder -beschaffenheit einhergeht. Grundsätzlich ist die Differenzierung zwischen beiden Syndromen nicht immer ganz einfach. Insbesondere wenn eine chronisch entzündliche Darmerkrankung in Remission vorliegt, kann es sehr schwierig sein, diese korrekt zu diagnostizieren. Neben der Anamnese und klinischen Untersuchung ist ein wesentliches Standbein der Diagnostik bei Verdacht auf IBD

die endoskopische Diagnostik in Form einer Koloskopie, ergänzt durch Gastroskopie inklusive Histologiegewinnung und gegebenenfalls weitere bildgebende Diagnostik des Dünndarms.

Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die in Remission sind, werden jedoch diese Untersuchungen häufig nicht richtungsweisend sein. Aus diesem Grund ist der Langzeitverlauf dieser Patienten sehr wichtig. Neben der klinischen und der endoskopischen Untersuchung sowie der Anamnese spielen heutzutage auch Stuhltests eine wichtige Rolle in der Differenzierung zwischen IBS und IBD. Stuhltests für Calprotectin oder Laktoferrin können insbesondere dann, wenn eine leichte Entzündungsaktivität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vorliegt, für die Differenzialdiagnose beider Syndrome sehr hilfreich sein. CRP und Leukozytenzahl sind in der Differenzialdiagnose weniger sensitive Parameter.

Zusammenfassung

IBS und IBD überlappen sowohl in ihrer klinischen Manifestation als auch in der Pathophysiologie. Insbesondere wenn eine IBD mit geringer Entzündung vorliegt, kann die Differenzialdiagnose schwierig sein. Häufig bringt nur der Langzeitverlauf eine definitive Klärung. Stuhlparameter wie Calprotectin oder Laktoferrin sind einfach anzuwendende spezifische Marker, die den Kliniker bei der Diagnostik unterstützen. Das IBS ist durch chronisch rezidivierende, abdominale Beschwerden charakterisiert, wobei Schmerzen, Missempfinden und Stuhlgangveränderungen führend sind. Bezeichnend für das IBS als funktionelle Erkrankung ist das gleichzeitige Fehlen einer erkennbaren organischen Ursache der vom Patienten angegebenen Beschwerden. Im Gegensatz zu der Vielzahl epidemiologischer Daten, welche heute eine Einordnung des IBS als gesundheitspolitisch und volkswirtschaftliche

bedeutsame Entität erlauben, sind die pathophysiologischen Mechanismen, welche zur Ausbildung eines Reizdarmsyndroms sowie zur Chronifizierung der IBS-assoziierten Beschwerden führen, nicht abschliessend geklärt. Wie bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen scheinen genetische, immunologische und Umweltfaktoren eine wesentliche Rolle zu spielen, wobei beim IBS Störungen im Bereich des enteralen Nervensystems eine wichtige Bedeutung zukommt. ♦

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Frank Seibold
Leitender Arzt
Klinik für viszerale Medizin und Chirurgie,
Gastroenterologie
Universitätsspital Bern, Inselspital
3010 Bern
E-Mail: frank.seibold@insel.ch

Potenzielle Interessenkonflikte: keine