



16. Oktober 2013

Reizdarm –  
Pathomechanismen und Komorbiditäten

Dr. rer. nat. Katrin Huesker

## Definition Reizdarm-Syndrom

Mindestens 12 Wochen im vergangenen Jahr Bauchbeschwerden oder Schmerzen im Zusammenhang mit dem Stuhlgang  
- bei Ausschluss anderer Darmerkrankungen.

z.B.

- Laktoseintoleranz
- Fruktosemalabsorption
- Fruktoseintoleranz
- Zöliakie,
- Morbus Crohn
- Darmkrebs

# Ausschluss einer Laktose-Intoleranz bei wiederkehrenden Bauchschmerzen und Durchfall

## Laktose-Toleranztest

1. Glucosewert: nüchtern
- 2.-5. Glucosewert: 30, 60, 90, 120 Min. nach oraler Gabe von 50 g Laktose

Eine normale Funktion der Laktase in der Dünndarmmukosa liegt vor, wenn ein Blutglucoseanstieg von mehr als 25 mg/dl (1.37 mmol/l) in einem der Werte Nr. 2 bis 5 vorliegt.

Glucose i. Hämolysat (1. Wert)	82	mg/dl
Glucose i. Hämolysat (2. Wert)	110	mg/dl
Glucose i. Hämolysat (3. Wert)	102	mg/dl
Glucose i. Hämolysat (4. Wert)	91	mg/dl
Glucose i. Hämolysat (5. Wert)	77	mg/dl

Die Untersuchung ergab keinen Hinweis auf eine Laktoseintoleranz.

## Ausschluss einer Zöliakie mittels HLA-Genetik, da 99% der Zöliakie-Patienten eines der assoziierten Merkmale tragen

### Genetische Zöliakie-Prädisposition

negativ

Der Nachweis erfolgt durch allelspezifische PCR.

HLA-DQ2 (DQA1\*05:01/DQB1\*02:01)

-

HLA-DQ8 (DQA1\*03:01/DQB1\*03:02)

-

HLA-DQ7 (DQA1\*05:05/DQB1\*03:01)

-

### Interpretation der Zöliakie

Das Auftreten einer Zöliakie ist in diesem Fall sehr unwahrscheinlich, da die o. g. Prädispositionsallele eine nahezu zwingende Voraussetzung für die Entwicklung einer Zöliakie sind (99 % der Zöliakiepatienten tragen eines dieser HLA-Allele).

## Das Reizdarm-Syndrom kommt häufig vor und wird meist als psychosomatische Erkrankung eingestuft

- Anteil der Patienten mit Reizdarm in Allgemeinpraxen: 10-15% (geschätzt)
- in gastroenterologischen Praxen auf 25-50%

-> bei Diagnose Reizdarm:

Relativ harmlose Störung, doch Verminderung der Lebensqualität.

Bei Behandlung psychotherapeutische Ansätze, auch Antidepressiva.

## Doch ist das Reizdarm-Syndrom tatsächlich eine rein psychosomatische Erkrankung?

↔ wissenschaftliche Studien liefern Hinweise auf mehrere biologische Einflussfaktoren:

1. Entzündung
2. mikrobielle Fehlbesiedlung des Darms (auch des Dünndarms)
3. eine vermehrte periphere Serotonin-Produktion
4. Stress
5. Darm-Hirn-Achse ("brain-gut axis")
6. Genetik

Bei einem Teil der Reizdarm-Patienten tritt die Symptomatik in der Folge einer Gastroenteritis auf

bakteriologisch bestätigte  
Gastroenteritis



Reizdarm-Syndrom über  
mehrere nachfolgende Jahre

## Reizdarm wird mit einer mikrobiellen Fehlbesiedlung des Darms in Verbindung gebracht

Relative Abnahme der Bifidobakterien in der Darmflora

z.B. Malinen et al., Am J Gastroenterology 2005; 100: 373-382)

↔ Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit von Probiotika  
(Lactobacillen, Bifidobakterien)

Dai et al., Probiotics and irritable bowel syndrom. World Journal of Gastroenterology 2013; 19: 5973-5980

## Histologischer Nachweis von Immunaktivierung in der Darmschleimhaut von Reizdarm-Patienten

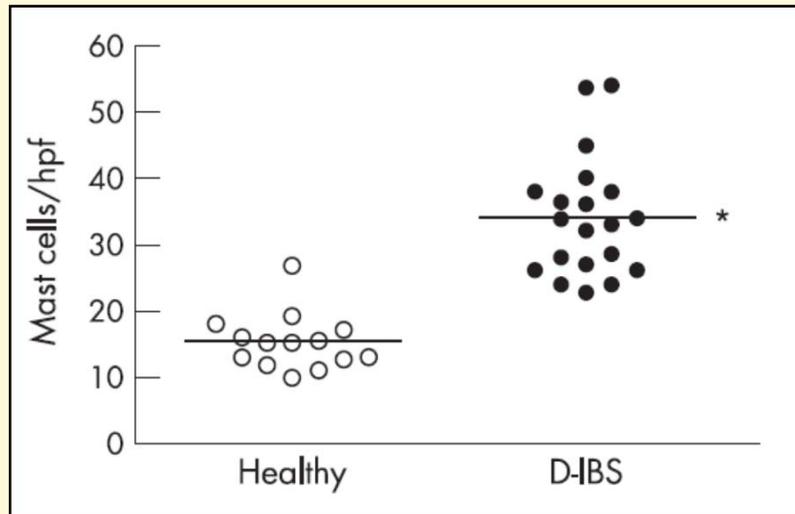
Histologische und immunhistologische Untersuchung von  
77 Reizdarm-Patienten,  
Vergleich mit 28 Kontrollprobanden):

38 / 77: interepitheliale Einwanderung von Lymphozyten

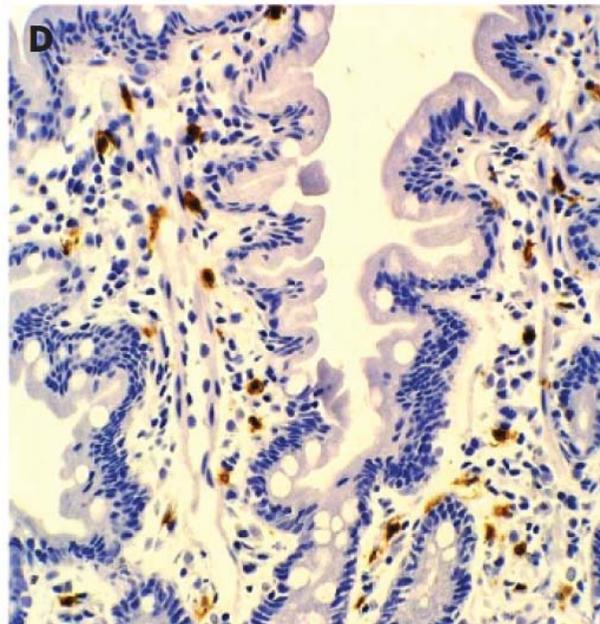
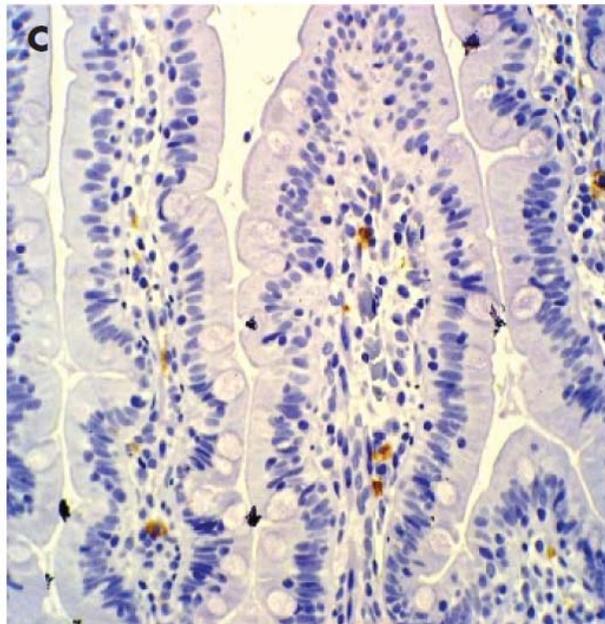
31 / 77: mikroskopische Anzeichen für Entzündung

8 / 77: lymphozytäre Colitis

# In der Darmschleimhaut von Reizdarm-Patienten ist die Mastzellzahl signifikant erhöht

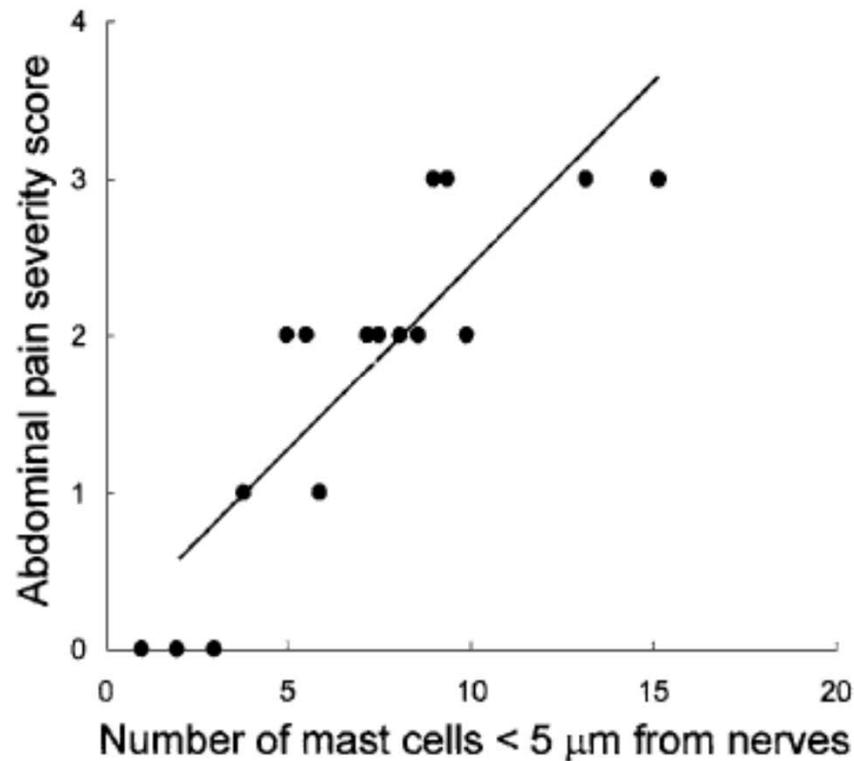


Guilarte et al., Gut 2007; 56: 203-209

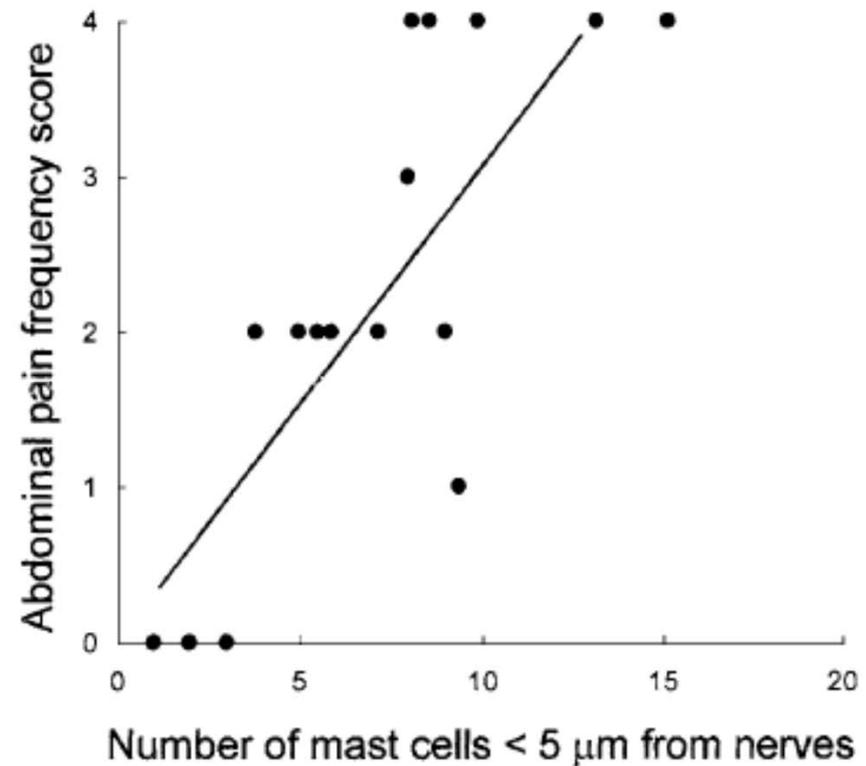


Aktivierte Mastzellen in der Nähe von Nervenfasern der Darmschleimhaut von Reizdarm-Patienten gehen mit abdominalem Schmerz einher

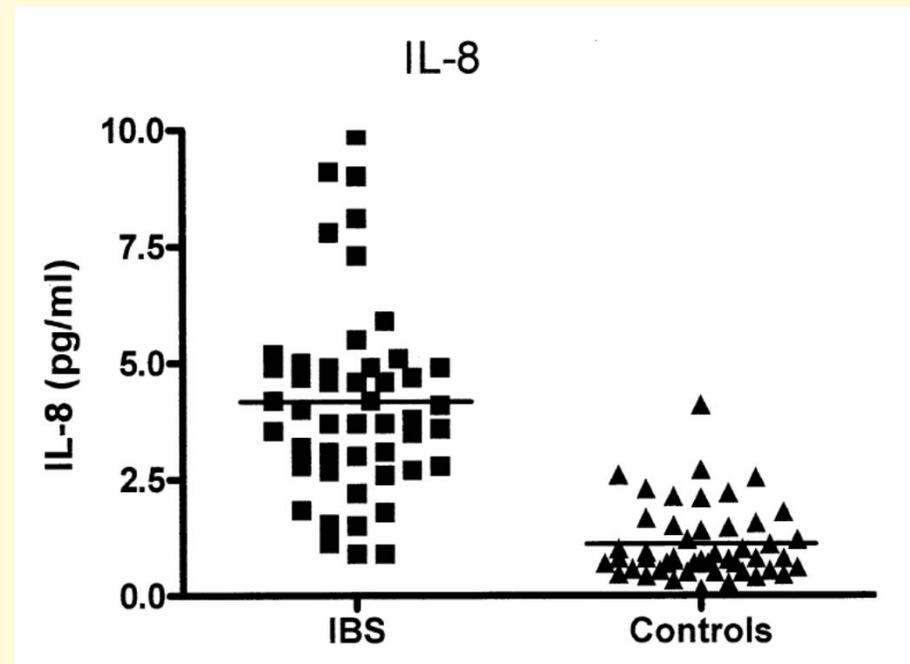
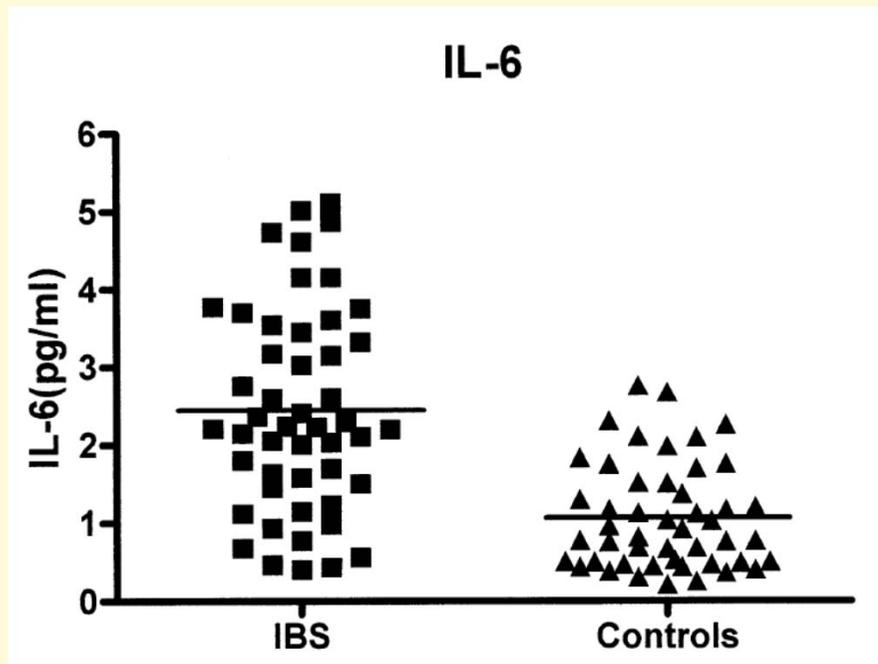
Intensität



Häufigkeit



Reizdarmpatienten haben meist erhöhte Serumspiegel von Entzündungsmarkern (IL-6, IL-8)



Erhöhte IL-6 und IL-8 Serumwerte sind typisch,  
aber nicht spezifisch, für Reizdarm

### Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
Eingang	<b>07/10/13</b>	Ausgang	<b>10/10/13</b>	Material: <b>Serum</b>	

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	7.5	pg/ml	< 8.1
Interleukin 6 i.S.	<b>12.3</b>	pg/ml	< 9.7
Interleukin 8 i.S.	<b>17.9</b>	pg/ml	< 15
CRP hoch sensitiv i.S.	2.88	mg/l	< 3.0
Hinweis auf moderate systemische Entzündung.			

## Wirken antientzündliche Therapieansätze bei Reizdarm?

### Therapeutischer Effekt von Curcumin:

Gupta et al., Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. AAPS J. 2013; 15: 195-218

### Vorstellung einer klinischen Studie mit Mesalazin, einem immunsuppressiven Derivat der Salicylsäure:

Leighton et al., Efficacy and mode of action of mesalazine in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2013; 14: 10

## Die Bedeutung des Serotonin-Stoffwechsels für das Reizdarm-Syndrom

- > Reizdarm geht einher mit einer vermehrten Bildung enterochromaffiner Zellen = Syntheseort eines Großteils des körpereigenen Serotonins
- > erhöhte Serotonin-Serumspiegeln

Ärztlicher Befundbericht			
Patient	Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220
Eingang	24.06.13	Ausgang	28.06.13
<b>Untersuchung</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>Einheit</b>	<b>Referenzbereich</b>
Serotonin i.S.	320.8	µg/l	80 - 400
Interleukin 6 i.S.	10.1	pg/ml	< 9.7
Zonulin i.S.	46.5	ng/ml	< 38

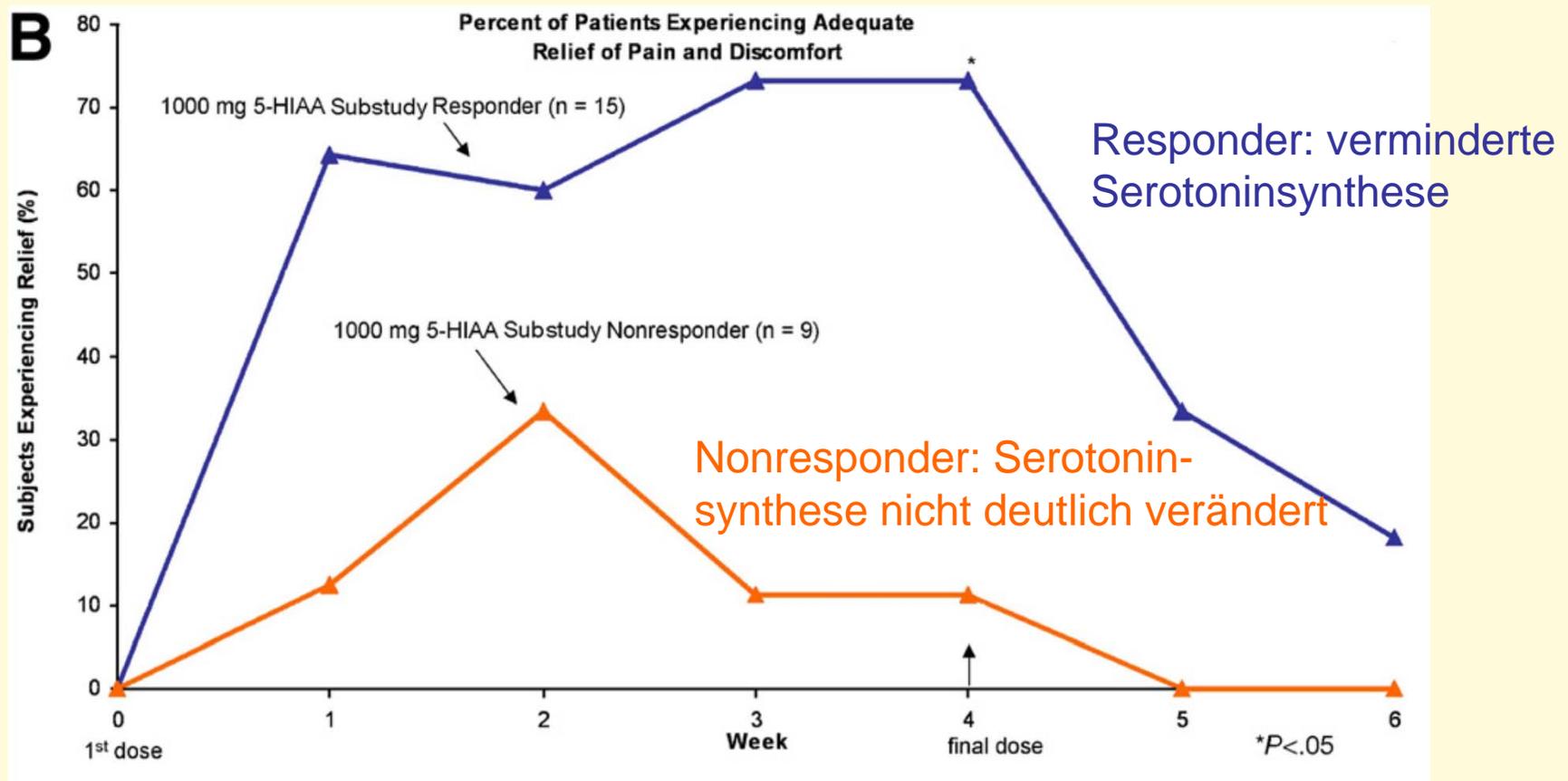
-> Unspezifischer Hinweis auf Reizdarm

Houghton et al., Gut 2003; 52:663-670

Camilleri, Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009; 16: 53–59.

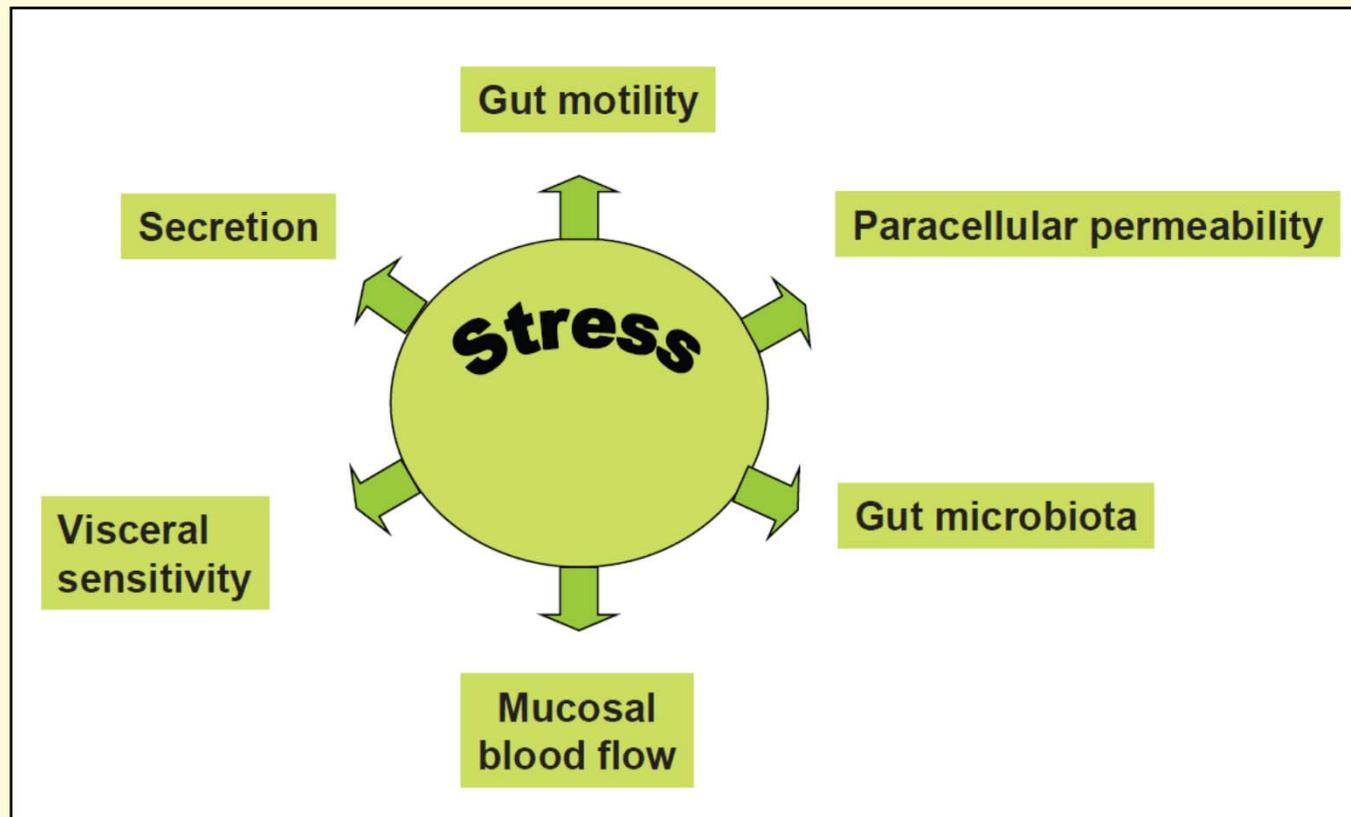
## Die vermehrte Serotonin-Bildung könnte eine ursächliche Rolle im Pathomechanismus spielen

Eine klinische Phase 2-Studie bestätigt die Wirksamkeit eines Inhibitors der peripheren Tryptophan Hydroxylase



## Stress wirkt als Auslöser und verschlechtert die Symptomatik

- Chronischer Stress erhöht das Risiko für Reizdarm
- Akuter Stress kann Schübe auslösen







Das Reizdarm-Syndrom ist mit bestimmten  
Gen-Polymorphismen assoziiert:

-> Polymorphismen in Zytokin-Genen: **TNF-alpha, IL-6, IL-10**

-> Serotonin-Transporter-Polymorphismus

## Reizdarm-Patienten tragen signifikant häufiger eine proentzündliche genetische Prädisposition

Risiko-Genotypen:

TNF $\alpha$  -308 A/A  
IL-6 -174 G/G

Eine mögliche Abhängigkeit der IL-1 und IL-1RN-Genotypen wurde bisher nicht in Studien untersucht.

Barkhordari et al., J Clin Immunol 2010; 30: 74-79

Gonsalkorale et al., Gut 2003; 52: 91-93

Van den Veek et al., Am J Gastroenterology 2005; 100: 2510-2516

# Genetische Prädisposition für Reizdarm bei Trägern der Risiko-Genotypen in TNF-alpha und IL-6

## Molekulardiagnostik/-Genetik

TNFa-Genotyp (G-308A)

A/A

Der Patient ist homozygoter Träger der veränderten Variante AA. Diese Genkonstellation geht mit einer erhöhten Freisetzung des proentzündlichen Zytokins TNFa einher.

Interleukin-6 C-174G Genotyp (PCR)

G/G

Der Patient ist homozygoter Träger der veränderten Variante G/G. Diese Genkonstellation geht mit einer erhöhten Freisetzung des proentzündlichen Zytokins IL-6 einher.

Interpretation Reizdarm:

-----

Die nachgewiesenen TNFa- und IL-6-Genotypen sind mit einem gehäuften Auftreten des Reizdarm-Syndroms assoziiert.

## Die genetisch verminderte Expression des Serotonin-Transporters verdoppelt das Risiko für Reizdarm-Syndrom

Genotype	Controls	dIBS cases
s/s	77 (17.2%)	61 (31.4%)
l/s	214 (47.8%)	62 (31.9%)
l/l	138 (30.8%)	63 (32.5%)
Odds ratio (95% CI) for s/s v non-s genotypes: 2.23 (1.51–3.31)		

Yeo et al., Gut 2004;  
53: 1452-1458

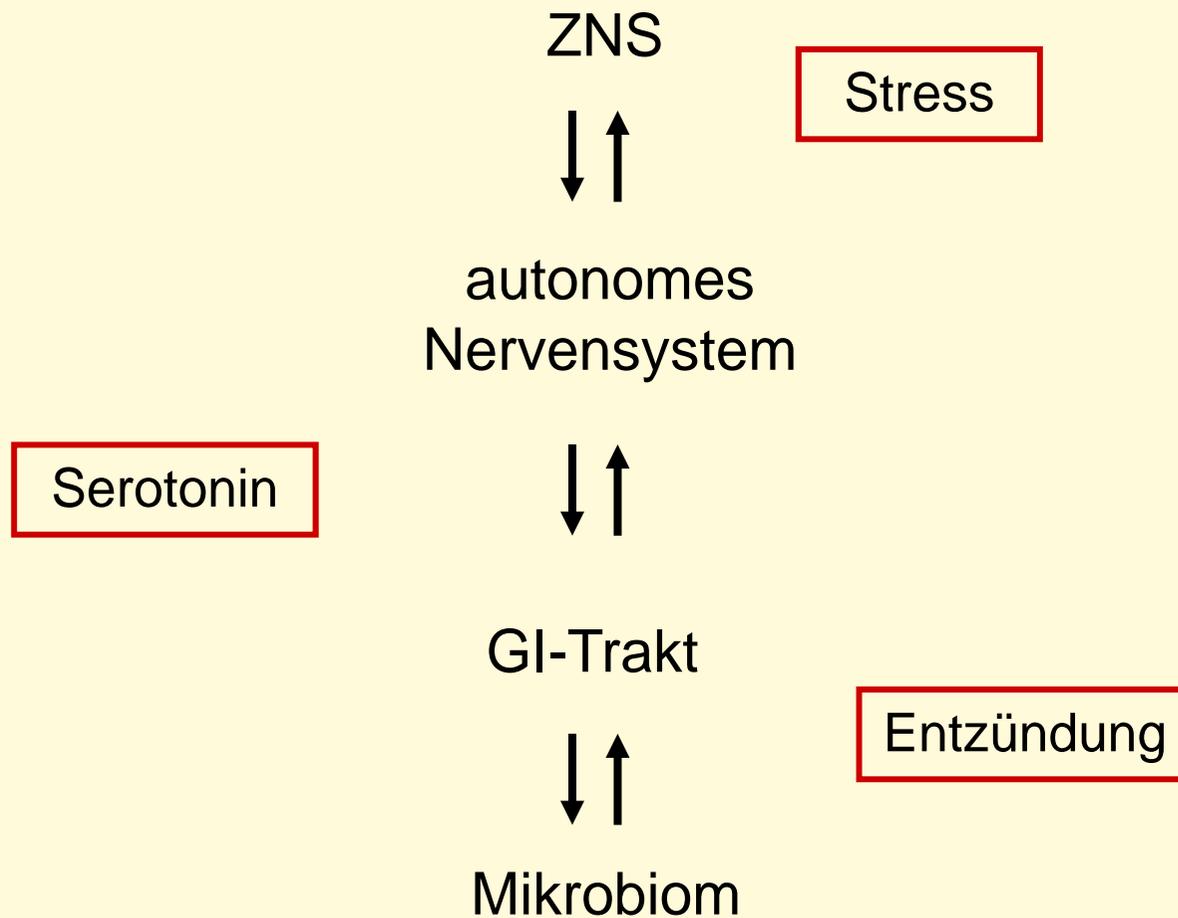
### Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]	Tagebuch-Nr. 4521669	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220
Eingang 16.09.13	Ausgang 19.09.13	Material: EDTA-Blut	

**Serotonintransporter-Promoter PCR: Genotyp K/K**

Diese genetische Konstellation korreliert mit einer verminderten Expression des Serotonin-Transporters. Studien belegen ein erhöhtes Risiko, ein Reizdarm-Syndrom zu entwickeln.

# Reizdarm – eine neuro-endokrino-immunologische Störung der Hirn-Darm-Mikrobiom-Achse?!



## Auch die Komorbiditäten des Reizdarms spiegeln die Störung des neuro-endokrino-immunologischen Gleichgewichts wieder

Basierend auf der Auswertung von knapp 100 000 Patienten, erhöht Reizdarm das Risiko für

- Depression (x 1,4)
- Fibromyalgie (x 1,8)
- Migräne (x 1,6)

## Stellt Reizdarm eine Vorstufe zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar?

- > überlappende Symptomatik
  - > entzündliche Genese auch des Reizdarm-Syndroms
  - > lymphozytäre Colitis auch bei diagnostiziertem Reizdarm
- => Fließender Übergang zwischen den Erkrankungen??