

Pathogenetic mechanisms in irritable bowel syndrome

Hans Törnblom

Gastrocentrum medicin
Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Datum: 2007-10-12

Opponent: Prof Peter Bytzer, Köpenhamns Universitet
Huvudhandledare: Greger Lindberg

Irritabel tarm (IBS) är den vanligaste funktionella mag-tarmsjukdomen. Diagnostiken bygger på symtom definierade enligt Rom-kriterierna samt en grundläggande medicinsk utredning där utfallet skall vara normalt. Frånvaron av objektiva sjukdomsmarkörer upplevs ofta som otillfredsställande av framförallt patienten, men även av många läkare. Vår dåliga förståelse för dessa sjukdomars utlösande orsaker (etiologi) och de mekanismer som sedan resulterar i sjukdom (patogenes) medför också att behandlingsmetoderna ännu är dåliga. Vi kan idag inte på ett tillförlitligt vis hjälpa de cirka 10% av befolkningen som i varje stund är drabbade. De fyra studier som ingår i denna doktorsavhandling har som gemensam nämnare att de värderar immunsystemets patogenetiska roll vid framförallt IBS.

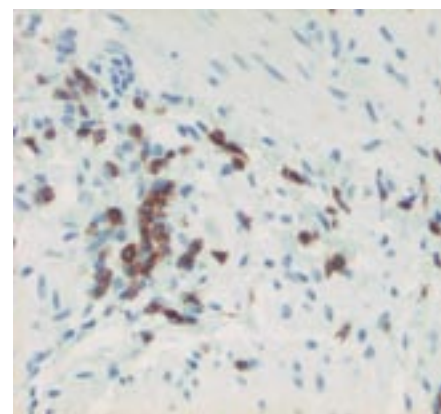
Studie I och II undersöker fulltjockleksbiopsier från jejunum erhållna via en laparoskopiskt assisterad operationsteknik hos patienter med svår IBS. Vi har därefter kunnat undersöka alla tarmens vägglager på ett unikt vis med konventionell histopatologi samt dessutom immunhistokemi.

Studie I, där 10 IBS-patienter undersöktes, indikerade att en diskret inflammatorisk reaktion i anslutning till plexus myentericus (ganglionit) med tecken till nervskador kunde vara en sjukdomsframkallande mekanism. Kontrollundersökning av tarmväggen från avlidna utan känd IBS i livet påvisade inte denna typ av fynd.

I studie II har en likadan undersökning utförts på ytterligare 7 IBS-patienter samt 10 stycken kontrollpatienter med morbid obesitas men utan IBS-symtom. Jejunumvävnad togs tillvara i samband med gastric by-pass-kirurgi i kontrollgruppen

och undersökande patolog var inte medveten om vilken patientkategori de olika vävnadsproverna kom från. Här kunde noteras att de fynd vi rapporterade i studie I, framförallt ganglionit, inte var unika för IBS och inte heller kunde kopplas till förekomst av IBS-symtom. Ytterligare en celltyp, den interstitiella Cajal-cellen som kan liknas vid tarmens pace-maker, har värderats i båda studierna. Svårigheter föreligger att definiera normalitet, men vi antyder att ett lågt antal Cajal-celler kan vara ytterligare en sjukdomsframkallande mekanism vid IBS i studie II.

I studie III har en annan immunologisk komponent undersökts, nämligen förekomst av antikroppar riktade mot jonkanaler på nervceller. Antikroppar är en naturlig del av vårt immunförsvar, men under olyckliga omständigheter kan antikroppar utvecklas som är riktade mot egen vävnad, så kallad auto-immunitet. I denna studie undersöktes förutom patienter med IBS även de med svårare sjukdomar, som t.ex. intestinal pseudo-obstruktion, enteral dysmotilitet samt slow-transit förstoppning. Den gemensamma nämnaren hos alla var att tidigare histopatologisk analys resulterat i ett fynd av visceral neuropati. Serum från 33 patienter analyserades och hos 2 patienter med IBS förekom antikroppar i låg koncentration riktade mot 2 olika typer av jonkanaler (spänningsreglerad K-jonkanal samt α_3 -subenheten hos atetylkinolinerceptorn). Båda dessa patienter insjuknade i vuxen ålder och hade inslag av inflammation liknande den i studie I och II utöver nervskadan. Vi kan idag inte avgöra om antikroppen orsakar IBS-symtomen eller om de endast bildats till följd av nervskadan och bara är ett oviktigt bifynd. Ytterligare studier som värderar antikropparnas effekter på tarmfunktionen kommer att behöva utföras.



Figur. Lymfocytinfiltration i plexus myentericus hos patient med IBS (CD3 immunhistokemi).

Studie IV värderar förekomsten av kvarstående mag-tarmbesvär 5 år efter en genomgången tarminfektion hos tidigare friska personer, så kallad post-infektiös funktionell tarmsjukdom. Vi utgick från en stor grupp patienter, 851 stycken, som utreddes och behandlades vid infektionskliniken på dåvarande Huddinge sjukhus under tidsperioden hösten 1996 till hösten 1997. De utreddes då extensivt avseende mikrobiologiskt agens (bakterier, virus, parasiter) som orsak till infektiös diarré hos vuxna. Av de ursprungliga deltagarna var 717 stycken fortfarande möjliga att nå med en enkät år 2002 som 508 stycken fyllde i och returnerade. Av dessa kunde 333 identifieras som friska innan tarminfektionen och 41 (12%) av dem angav mag-tarmbesvär i mer än 3 månader efter infektionen. Under de 5 år som passerat tillfrisknade 9 av dem medan 32 fortfarande hade kvarstående mag-tarmbesvär 2002.

Vid telefonintervju ställdes symtom-baserad diagnos hos de 40 patienter som gick att nå. IBS var vanligast, men 1 av 3 hade symtom förenliga med annan funktionell tarmsjukdom. Vi kunde visa att virusinfektioner medförde samma risk

som bakterieinfektioner för långdragna symtom vilket tidigare inte varit känt. Fyndet av att även de utan påvisbar orsak till sin diarré löpte samma risk att drabbas av en funktionell tarmsjukdom indikerar att andra faktorer än den infektiösa orsaken kan vara inblandad i sjukdomsuppkomsten.

Här måste man ändå vara försiktig i tolkningen då vi vet att många mikrobiologiska orsaker till diarré idag inte kan odlas eller på annat sätt påvisas. Slutligen fanns en mängd data som gick att analysera för att värdera faktorer som ökade risken att drabbas av långdragna mag-tarmbesvär. Kvinnligt kön samt behandling med antibiotika i samband med den akuta sjukdomsperioden visade sig vara oberoende signifikanta riskfaktorer.

Sammantaget bidrar denna studie med ny kunskap avseende virus som orsak till så kallad post-infektiös funktionell tarm-

sjukdom. Samtidigt pekar den mot att det är den immunologiska provokationen i sig mer än den specifika mikrobiologiska orsaken till diarré som är av vikt vid utvecklingen av post-infektiös funktionell tarmsjukdom. Individspecifika riskfaktorer, där kvinnligt kön idag är mest känd, kan vara av större vikt att utreda i kommande studier.

Sammantaget kan denna doktorsavhandling inte övertygande föra hypotesen om immunologiska mekanismer som orsak till IBS eller annan funktionell tarmsjukdom i bevisning. Sammanfogat med pusslet av tidigare publikationer bidrar den med viktig ny kunskap framförallt när det gäller tecken till diskret inflammation i de djupa delarna av tarmväggen. Definitionen av normalitet behöver ytterligare utforskas innan dessa data till fullo kan värderas.

1. Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:1972-9.
2. Tornblom H, Nyberg B, Wirén M, Lundqvist P, Veress B, Lindberg G. Full-thickness biopsy of the jejunum in irritable bowel syndrome, a single blinded validation study. Submitted for publication
3. Tornblom H, Lang B, Clover L, Knowles CH, Vincent A, Lindberg G. Autoantibodies in patients with gut motility disorders and enteric neuropathy. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1289-93.
4. Tornblom H, Holmvalld P, Svenungsson B, Lindberg G. Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: a five-year follow-up in a Swedish cohort of adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:461-4.