

Irritabel tarm-syndrom – et mikrobielt perspektiv

Irritabel tarm-syndrom er et hyppig forekommende symptomkompleks med ukjent årsak. Tilstanden preges av mageproblemer, men ledsages ofte av plager fra flere organsystemer. Forstyrrelser i tarmfloraen kan tenkes å ligge bak, og denne muligheten bør utforskes videre, ikke minst som grunnlag for behandling.

Jørgen Valeur
jorgen.valeur@lds.no
Arnold Berstad

Irritabel tarm-syndrom er den vanligste funksjonelle mage-tarm-lidelsen og forekommer hos om lag 10 % av befolkningen (1). Tilstanden kjennetegnes av smerter, gassplager og avføringsforstyrrelser. Den ble første gang beskrevet i et vitenskapelig tidsskrift i 1818 (2). Diagnostikken er basert på en kombinasjon av eksklusjon og inklusjon: Organiske sykdommer må utelukkes ved adekvat utredning (3), og det er utarbeidet internasjonalt aksepterte symptomkriterier som må oppfylles for å kunne stille diagnosen (ramme 1) (4).

Årsaken til irritabel tarm-syndrom er ikke kjent, men siden lidelsen ble omtalt i Tidsskriftet i 2002 (5) har det skjedd en betydelig utvikling i synet på tilstandens patofysiologi (6). I denne fremstillingen vil vi peke på mulige mikrobielle mekanismer bak symptomene.

En strategisk posisjon

Patofysiologien ved irritabel tarm-syndrom er åpenbart kompleks, men man har lenge hatt mistanke om at avvik i ett eller flere av mage-tarm-kanalens kontrollsystemer er involvert i symptomutviklingen. En av de mest utbredte forklaringene er en forstyrrelse i samspeillet mellom hjernen og tarmen (7).

Allerede på 1800-tallet beskrev den amerikanske militærlegen William Beaumont (1785–1853) hvordan humøret påvirket fordøyelsen til den kanadiske pelsjegeren Alexis St. Martin (1794–1880), som hadde utviklet en gastrokutan fistel etter en skuddskade i buken (8).

Moderne stressforskning har senere avdekket en rekke signalveier fra sentralnervesystemet til mage-tarm-kanalen, både nevralt (det autonome nervesystemet) og humoralt (hypotalamus-hypofyse-binyrebark-aksen). Det er liten tvil om at aktivitet i denne hjerne-tarm-aksen påvirker tarmens atferd. Mage-tarm-kanalen er likevel i stor

grad selvstyrt, takket være omfattende stedegne kontrollsystemer: det enteriske nervesystemet, det enteroendokrine systemet og tarmens immunsystem. Disse komponentene interagerer med hverandre og videregiver informasjon til hjernen, både som nerveimpulser, hormoner og cytokiner. Signaler fra tarmen påvirker dermed hjernens funksjon, kanskje spesielt aktiviteten i det limbiske system (9), men vi vet foreløpig lite om konsekvensene av dette.

Tarmfloraen står i nær kontakt med tarmveggens kontrollsystemer, og denne posisjonen muliggjør mikrobiell påvirkning av verten, inkludert sentralnervesystemet (10). I et slikt perspektiv kan forstyrrelser i tarmfloraen tenkes å forklare en rekke symptomer, både intestinale og ekstraintestinale. Men har vi holdepunkter for å hevde at mikrobielle mekanismer er involvert i patofysiologien ved irritabel tarm-syndrom?

I det følgende vil vi belyse dette spørsmålet ved å fremheve to vesentlige kliniske momenter: at plagene kan oppstå etter infeksjoner i mage-tarm-kanalen og at symptomene ofte forverres etter inntak av visse matvarer.

Postinfeksiøse problemer

Erkjennelsen av at irritabel tarm-syndrom kan oppstå etter infeksjoner, er relativt ny, selv om fenomenet ble beskrevet allerede i 1950-årene (11). Vedvarende mageproblemer kan utvikles etter både virale, bakterielle og parasittære gastroenteritter (12). Denne såkalte postinfeksiøse undergruppen av irritabel tarm-syndrom utgjør anslagsvis 10 % av totalt antall tilfeller (13). I forskningssammenheng er dette en attraktiv entitet å studere fordi infeksjonen kan betraktes som en slags intervensjon i et naturlig eksperiment.

Postinfeksiøst irritabel tarm-syndrom synes å være en klart mikrobeutløst tilstand, men mekanismene bak symptomene er ikke kjent. Så langt har forskningen stort sett konsentrert seg om immunologiske forhold, og det er beskrevet en rekke avvik i celletall og cytokinnivåer i tarmbiopsier og blodprøver fra pasienter med vedvarende mageproblemer etter ulike infeksjoner (14). I langt

mindre grad har man forsøkt å undersøke tarmfloraens betydning. Det burde man gjøre, for infeksiøse gastroenteritter rammer ikke bare verten, men også vertens mikrober (15, 16).

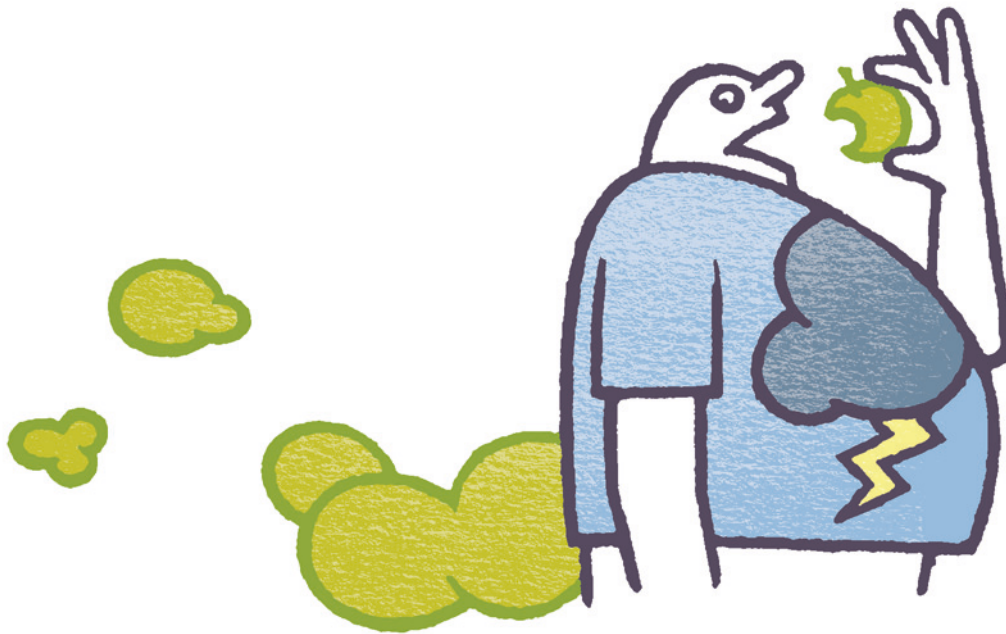
I 2004 var det et stort utbrudd av gastroenteritt i Bergen som viste seg å være forårsaket av forurenset drikkevann, der parasitten *Giardia lamblia* ble påvist. Det er anslått at rundt 2 500 personer ble behandlet for giardiasis (17). 1 252 personer fikk påvist parasitten i avføringsprøver. Etter tre år ble disse bedt om å fylle ut et spørreskjema (18). Av de 817 som svarte oppga 46,1 % symptomer forenlig med irritabel tarm-syndrom, 46,1 % oppga symptomer forenlig med kronisk utmattelse og 28,6 % hadde symptomer forenlig med begge deler.

Etter fem år ble de som anga kronisk utmattelse tilbudt en grundig tverrfaglig utredning. Av de 53 som stilte opp til en slik utredning, ble 22 diagnostisert med kronisk utmattelsessyndrom (19). Muligheten for at en infeksjon som i utgangspunktet begrenser seg til øvre deler av tynntarmen kan utløse slike alvorlige systemiske symptomer, er et helt nytt aspekt.

Immunologiske mekanismer kan være involvert, og Hausken og medarbeidere har nylig beskrevet økt antall CD20-positive celler i duodenalbiopsier fra personer som har gjennomgått *Giardia*-infeksjon (20). Dette er, interessant nok, samme cellepopulasjon som hemmes av rituximab, et antistoff som kan ha positive effekter i behandlingen av kronisk utmattelsessyndrom (21). Forstyrrelser i tarmfloraen er en annen mulig forklaring (22).

Gjensyn med gjæringsdyspepsien

Tarmfloraens sammensetning er blitt undersøkt ved hjelp av avanserte molekylærbiologiske metoder i en rekke studier, og den synes gjennomgående å være endret hos pasienter med irritabel tarm-syndrom sammenliknet med friske personer (23). Funnene er imidlertid forholdsvis subtile og skuffende inkonsistente, og det er uklart om de påviste forandringene er primære eller sekundære til forstyrrelser i tarmfunksjonen. I et patofysiologisk perspektiv gir



Illustrasjon © Superpop

slike studier av tarmfloraens struktur uansett relativt begrenset informasjon – det er langt viktigere å undersøke hva mikrobenes gjør enn hvem de er.

Tarmfloraens hovedfunksjon er å bryte ned næringsemner som verten ikke klarer å fordøye selv (24). Fødemidler som absorberes dårlig i tynntarmen, først og fremst tungt fordøyelige karbohydrater, fortsetter til tykktarmen, der de gjennomgår mikrobiell fermentering eller gjæring. Besnærende nok er det nettopp slik mat som ofte gir symptomer hos pasienter med irritable tarm-syndrom (25). Denne matoverfølsomheten har lenge vært neglisjert, men er nå i ferd med å bli tatt på alvor, eksemplifisert

RAMME 1

Diagnostikk av irritable tarm-syndrom etter Roma III-kriteriene (4). Pasienten skal være plaget med tilbakevendende magesmerter eller ubehag i mer enn seks måneder. I tillegg skal plagene ha vært til stede minst tre dager per måned i tre måneder. Samtidig må minst to av følgende forhold være til stede:

Plagene lindres i forbindelse med avføring

Forandring i avføringsfrekvens ved symptomdebut

Forandring i avføringens konsistens ved symptomdebut

ved at det anerkjente tidsskriftet *American Journal of Gastroenterology* nylig viet et helt nummer til en gjennomgang av problemstillingen (26).

Inntak av mat med høyt FODMAP-innhold (fermenterbare oligosakkarider, disakkarider, monosakkarider og polyoler) ser ut til å spille en sentral rolle i symptomutviklingen (27). Helsedirektoratet anbefaler nå redusert inntak av slike karbohydrater, som finnes i store mengder i blant annet epler, fruktjuice, hvete, brokkoli, bønner, melk og honning, til personer med irritable tarm-syndrom (28).

Interessant nok ble tilsvarende råd gitt på begynnelsen av 1900-tallet, i behandlingen av gjæringsdyspepsi (29). Denne diagnosen brukes ikke lenger, men det er verdt å merke seg at denne gamle betegnelsen for irritable tarm-syndrom uttrykker et vesentlig aspekt ved tilstandens patofysiologi, nemlig at gjæringsprosesser synes å være involvert. Vi vet ennå lite om hvorfor fermentering fremkaller symptomer hos personer med irritable tarm-syndrom (30), men vi mistenker at mikrobielle metabolitter kan ha betydning (31). Kanskje dette kan forklare både mageproblemen og de assosierte helseplagene (32)?

Sluttkommentarer

Mikrobielle mekanismer ser altså ut til å være involvert i patofysiologien ved irritable tarm-syndrom. Så langt er dette stort sett blitt undersøkt gjennom deskriptive studier av tarmfloraens sammensetning og utprøving av ulike typer antibiotika

og probiotika (33). Vi må ta innover oss at tarmfloraen er et aktivt metabolsk organ og i langt større grad vektlegge undersøkelser av mikrobenes funksjoner.

Forsøk på å endre tarmfloraen med antibiotika og probiotika er et interessant behandlingsprinsipp ved irritable tarm-syndrom, men vi har ennå ikke oversikt over virkningsmekanismene og langtidseffektene, og iblant kan slik terapi slå uheldig ut (34, 35).

Jørgen Valeur (f. 1979)

er ph.d., assistentlege og forsker ved Klinikk for medisin og Unger-Vetlesens institutt ved Lovisenberg Diakonale Sykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar for arbeid med faglige råd for Shire og Almirall og leder et forskningprosjekt som har mottatt støtte fra Genetic Analysis AS.

Arnold Berstad (f. 1940)

er tidligere professor ved Universitetet i Bergen og seksjonsoverlege ved Haukeland universitetssykehus. Han er nå seniorforsker ved Unger-Vetlesens institutt ved Lovisenberg Diakonale Sykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712–21, e4.
2. Powell R. On certain painful afflictions of the intestinal canal. *Med Trans Royal Coll Phys* 1818; 6: 106–17.
3. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2812–9.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480–91.
5. Blomhoff S, Diseth TH, Jacobsen MB et al. Irritabel tarm-syndrom multifaktoriell lidelse hos barn og voksne. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1213–7.
6. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 1626–35.
7. Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med* 2011; 62: 381–96.
8. Wolf S. The psyche and the stomach. A historical vignette. *Gastroenterology* 1981; 80: 605–14.
9. Berntson GG, Sarter M, Cacioppo JT. Ascending visceral regulation of cortical affective information processing. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 2103–9.
10. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701–12.
11. Stewart GT. Post-dysenteric colitis. *BMJ* 1950; 1: 405–9.
12. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136: 1979–88.
13. Longstreth GF, Hawkey CJ, Mayer EA et al. Characteristics of patients with irritable bowel syndrome recruited from three sources: implications for clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 959–64.
14. Öhman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 163–73.
15. Fujita K, Kaku M, Yanagase Y et al. Physicochemical characteristics and flora of diarrhoeal and recovery faeces in children with acute gastroenteritis in Kenya. *Ann Trop Paediatr* 1990; 10: 339–45.
16. Barman M, Unold D, Shifley K et al. Enteric salmonellosis disrupts the microbial ecology of the murine gastrointestinal tract. *Infect Immun* 2008; 76: 907–15.
17. Nygård K, Schimmer B, Søbstad O et al. A large community outbreak of waterborne giardiasis-delayed detection in a non-endemic urban area. *BMC Public Health* 2006; 6: 141.
18. Wensaas KA, Langeland N, Hanevik K et al. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study. *Gut* 2012; 61: 214–9.
19. Mørch K, Hanevik K, Rivenes AC et al. Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 28.
20. Hausken T, Dizdar V, Hanevik K et al. Duodenal mucosal lymphocyte subgroups in patients with persisting abdominal symptoms after *Giardia lamblia* infection. *Abstrakt. Neurogastroenterol Motil* 2012; 24 [suppl 2]: 172.
21. Fluge O, Bruland O, Risa K et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS ONE* 2011; 6: e26358.
22. Frémont M, Coomans D, Massart S et al. High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Anaerobe* 2013; 22: 50–6.
23. Salonen A, de Vos WM, Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. *Microbiology* 2010; 156: 3205–15.
24. Valeur J, Berstad A. Hvorfor har vi tykktarm? *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 1298–300.
25. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 765–71.
26. Chey WD. The role of food in the functional gastrointestinal disorders: introduction to a manuscript series. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 694–7.
27. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 252–8.
28. *Kosthåndboken. Veileder i ernæringsarbeid i helse- og omsorgstjenesten.* Oslo: Helsedirektoratet, 2012: 189–90.
29. Svartz N. *Colitis fermentiva.* Nordisk Lærebog i Intern Medicin. Bd. 2. København: Gyldendalske Boghandel – Nordisk Forlag, 1945.
30. Valeur J, Morken MH, Norin E et al. Carbohydrate intolerance in patients with self-reported food hypersensitivity: comparison of lactulose and glucose. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1416–23.
31. Campbell AK, Matthews SB, Vassel N et al. Bacterial metabolic 'toxins': a new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome. *Toxicology* 2010; 278: 268–76.
32. Berstad A, Undseth R, Lind R et al. Functional bowel symptoms, fibromyalgia and fatigue: a food-induced triad? *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 914–9.
33. Bonfrate L, Tack J, Grattagliano I et al. Microbiota in health and irritable bowel syndrome: current knowledge, perspectives and therapeutic options. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 995–1009.
34. Maxwell PR, Rink E, Kumar D et al. Antibiotics increase functional abdominal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 104–8.
35. Ligaarden SC, Axelsson L, Naterstad K et al. A candidate probiotic with unfavourable effects in subjects with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 16.

Mottatt 12.9. 2013, første revisjon innsendt 19.9. 2013, godkjent 30.9. 2013. Redaktør Matilde Risopatron Berg.

 *Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no.*