

# **Funktionelle Dyspepsie**

Univ.-Prof. Dr. Peter Holzer

## **Dyspepsie: ein schwer fassbares Krankheitsbild**

Der Begriff Dyspepsie benennt ein Beschwerdebild, das vom Patienten auf den oberen Verdauungstrakt bezogen wird und Symptome wie Schmerz, Völlegefühl, Sodbrennen und Übelkeit umfasst. Epidemiologische Untersuchungen besagen, dass etwa 25 Prozent der Bevölkerung während eines Jahres an dyspeptischen Beschwerden leidet. Bei einem Teil der Patienten sind diese Symptome Folge einer organisch-strukturellen Läsion wie *Ulcus pepticum* oder Refluxkrankheit. Bei mehr als der Hälfte der Patienten findet sich jedoch keine organische Ursache für die Beschwerden. In diesem Fall wird das Beschwerdebild als funktionelle Dyspepsie (nichtulzeröse Dyspepsie, Reizmagen) bezeichnet.

Ein durch Ausschluß organischer Ursachen definierter Symptomkomplex ist ohne konzentrierte Diagnosekriterien schwierig zu fassen. Nach dem Rom-II-Konsensus liegt eine funktionelle Dyspepsie dann vor, wenn Schmerzen und Beschwerden im Oberbauchbereich ohne organisches Korrelat über mindestens 3 Monate im Jahr auftreten. Außerdem wurde zwischen einem Ulkustyp mit Nüchternschmerz, einem Dysmotilitätstyp mit frühzeitigem Völlegefühl und einem Refluxstyp mit Sodbrennen unterschieden. Diese Kategorisierung blieb jedoch von untergeordneter diagnostischer und therapeutischer Bedeutung, wenn man von der Erkenntnis absieht, dass mehr als ein Viertel der Patienten mit einer vermeintlichen funktionellen Dyspepsie in Wahrheit an einer Refluxkrankheit leidet, ohne dass sich eine erosive Refluxoesophagitis manifestiert.

## **Funktionelle Dyspepsie: eine Störung der "Gut-Brain-Axis"**

Die pathogenetischen Ursachen der funktionellen Dyspepsie sind multifaktoriell. Für das Verständnis des Dyspepsieschmerzes besonders wichtig ist die Beobachtung, dass viele Dyspepsiepatienten überempfindlich auf Magendehnung reagieren. Dies hat zur Hypothese geführt, dass dyspeptische Beschwerden vielfach auf einer Hypersensitivität der afferenten Innervation des oberen Verdauungstraktes beruhen. Neben einer sensorischen Überempfindlichkeit sind auch zentralnervöse Veränderungen an der Pathogenese der funktionellen Dyspepsie beteiligt. Dyspepsiebeschwerden können durch Stress ausgelöst werden, und es besteht eine beträchtliche Komorbidität mit psychiatrischen Krankheitsbildern wie Angststörungen und Depression.

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann die funktionelle Dyspepsie als eine Störung der afferenten "Gut-Brain-Axis" und der zentralen Schmerzsignalverarbeitung angesehen werden, die in besonderer Weise durch emotionale und kognitive Faktoren beeinflusst wird. Aufgrund dieser krankhaften Veränderungen könnten Dyspepsiebeschwerden auch ohne gastrointestinale Noxen auftreten, indem physiologische Vorgänge im oberen Verdauungstrakt vom Gehirn als Schmerzreize fehlinterpretiert werden.

## **Dyspepsieschmerz: Aufklärung der peripheren Ursachen**

Aus der somatischen Schmerzforschung ist bekannt, dass Entzündungsmediatoren afferente Neurone sensibilisieren, indem die Expression bestimmter exzitatorischer Rezeptoren und Ionenkanäle aufreguliert wird. Im Verdauungstrakt sind Entzündungen an der Tagesordnung, da die gastrointestinale Mukosa ständig mit Infektionserregern konfrontiert ist. Das Risiko, dyspeptische Beschwerden zu entwickeln, scheint nach einer Infektion mit *Helicobacter pylori* und anderen Keimen tatsächlich erhöht zu sein. Da außerdem in manchen Patienten eine

leichte Gastritis sowie eine erhöhte Anzahl mukosaler Mastzellen gefunden wurden, wird diskutiert, dass eine geringgradige Entzündung zur Aufrechterhaltung der sensorischen Überempfindlichkeit beiträgt.

Welche Stimuli im oberen Verdauungstrakt Dyspepsieschmerz auslösen können, ist nur fragmentarisch bekannt. Für die klinische Diagnose der Überempfindlichkeit wurden bisher fast ausschließlich Dehnungsreize verwendet. Experimentelle und klinische Befunde sprechen dafür, dass auch Magensäure, Nahrungsbestandteile wie Fett sowie Entzündungsmediatoren zu dyspeptischen Symptomen beitragen. Während die Magensäuresekretion unverändert ist, gibt es einige Hinweise, dass funktionelle Dyspepsie mit einer Säureüberempfindlichkeit einhergeht. Schließlich bewirkt eine antisekretorische Therapie mit Histamin H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpeninhibitoren eine moderate, jedoch signifikante Besserung.

### **Neue Angriffspunkte für eine wirksame Dyspepsietherapie**

Die medikamentöse Therapie der funktionellen Dyspepsie ist alles andere als befriedigend. Manche Patienten profitieren von einer antisekretorischen Therapie, andere von Prokinetika, trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin oder Neuroleptika wie Sulpirid. Insgesamt liegt bei diesen Medikamenten die Ansprechrate aber meist nur 10 - 15 % über der Placeborate, und vielen Dyspepsiepatienten kann medikamentös nicht effektiv geholfen werden, sodass auch Psychotherapie ihren Platz in der Dyspepsiebehandlung hat. Die neuen Konzepte zur Pathogenese der funktionellen Dyspepsie haben die gesamte "Gut-Brain-Axis" als Therapie-Angriffspunkt in den Blickpunkt gerückt. Trotzdem hat es bei der Entwicklung neuer Dyspepsietherapeutika zuletzt viele Enttäuschungen gegeben. So haben sich Motilide, 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten, peripher wirksame  $\mu$ -Opioidrezeptoragonisten und CCK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten als wenig wirksam erwiesen.

Diese Rückschläge sind nicht völlig unerwartet, fehlt doch noch immer ein klares Konzept, welche molekularen Angriffspunkte in der "Gut-Brain-Axis" bei der funktionellen Dyspepsie eine essentielle Rolle spielen. Die Hypothese einer sensorischen Überempfindlichkeit identifiziert nozizeptive Afferenzen als wichtigen Angriffspunkt neuer Therapieoptionen. Da eine Reihe von Rezeptoren und Ionenkanälen mehr oder minder exklusiv von sensiblen Neuronen exprimiert wird, ergibt sich die pharmakologische Möglichkeit, die Aktivität dieser Neurone selektiv zu manipulieren. Im Mittelpunkt des Interesses stehen dabei Nozिसensoren wie der Capsaicin-Rezeptor TRPV1 und das säuresensitive ASIC3, Ionenkanäle wie tetrodotoxinresistente Natriumkanäle, die zur Hyperexzitabilität afferenter Neurone beitragen, sowie Rezeptoren für Neuropeptide (Calcitonin Gene-Related Peptide und Substanz P), die im Rückenmark aus sensiblen Neuronen freigesetzt werden.