

Entzündliche Darmerkrankungen: Helfen Antidepressiva?

Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen oder einem Reizdarmsyndrom leiden häufig neben der Grunderkrankung zusätzlich an psychischen Erkrankungen wie Depressionen. Obwohl die Antidepressiva wirksam sind, erhalten nur rund 40 Prozent der Patienten mit komorbiden depressiven Störungen eine antidepressive medikamentöse Therapie. Unklar ist hingegen, ob die antidepressive Therapie auch bei nicht depressiven Patienten positive Effekte auf körperliche Symptome hat und ob der primäre Verlauf chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen durch sie positiv beeinflusst werden kann.

MARTIN SCHÄFER¹ UND PETER HOFFMANN²

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), bei denen neben dem Magen-Darm-Trakt auch andere Organe wie Leber, Bauchspeicheldrüse, Haut, Augen, das zentrale Nervensystem und das Muskel- und Skelettsystem mitbetroffen sein können. Die Inzidenz beträgt für Morbus Crohn etwa 6 bis 10 auf 100 000 Einwohner und für Colitis ulcerosa etwa 3 bis 15 auf 100 000 Einwohner. Es ist aktuell von einer Prävalenz von zirka 100 bis 120 auf 100 000 Einwohner auszugehen. CED können bis anhin nur symptomatisch behandelt werden, eine

kausale Therapie fehlt. Die leitlinienorientierte Basistherapie besteht aus Salizylaten, Cortisonpräparaten, Immunsuppressiva wie Azathioprin, Methotrexat oder Antikörpern gegen TNF- α wie Infliximab, Adalimumab oder Certolizumab. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa werden in der Regel bereits in jungen Lebensjahren (etwa 15. bis 30. Lebensjahr) klinisch manifest. Daraus ergibt sich eine erhebliche Belastung für die Betroffenen. Die Patienten leiden während des gesamten Erwerbslebens und darüber hinaus unter akuten Schüben der Erkrankungen und den Nebenwirkungen einer immunsuppressiven oder chirurgischen Therapie. Die Folgen sind eine hohe krankheitsbedingte Fehlrate in Schule oder Beruf und nicht selten ein frühes Ausscheiden aus dem Erwerbsleben durch Erwerbsunfähigkeit. Bis zu 15 Prozent der Erkrankten sind 15 Jahre nach Diagnosestellung berentet beziehungsweise nicht mehr arbeitsfähig.

Reizdarmsyndrom

Das Reizdarmsyndrom (RDS) umfasst eigentlich eine Gruppe funktioneller Darmerkrankungen mit sehr hoher Prävalenz und bis anhin weitgehend unklarer Ätiologie. Neben einer veränderten Darmkeimbiosiedlung werden veränderte Immunreaktionen, viszerale Perzeptionsstörungen, aber auch psychische Ursachen diskutiert. Neben Motilitätsstörungen findet sich unter anderem eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit. Die Therapie orientiert sich an den individuellen Konstellationen.

Pathophysiologie und Interaktionen mit dem ZNS

Bei den CED handelt es sich um polygenetische Erkrankungen. Einzelne dieser Gene kodieren für bestimmte Zytokine, sodass unter anderem eine gestörte T-Zell-Funktion im Rahmen der Entzündung beschrieben wird. Defekte der angeborenen Immunität erlauben das Einwandern von Darmbakterien in die Schleimhaut, wonach es dann zu einer vermutlich überschießenden und unregulierten Entzündung kommt. Proinflammatorische Mediatoren der Entzündungszellen führen zur Schädigung der Mukosa. Zusätzlich zur Genetik sind vermutlich Umweltfaktoren an der Entstehung beteiligt (z.B. zu hygienische Verhältnisse während der Kindheit). Es gibt zudem Hinweise auf ein Nord-Süd- und Ost-West-Gefälle mit gehäufterem Auftreten von M. Crohn in zivilisierteren Ländern.

Merksätze

- ❖ Das Risiko für Depressionen sowie Angsterkrankungen ist bei Patienten mit CED 2- bis 4-fach erhöht.
- ❖ Das Reizdarmsyndrom geht in 50 bis 90 Prozent der Fälle mit einer psychischen Begleiterkrankung einher.
- ❖ Weniger als 40 Prozent der CED-Patienten mit Depressionen erhalten eine antidepressive Therapie.
- ❖ Bis jetzt gibt es keine gesicherte Evidenz für eine Wirkung von AD oder Psychotherapie auf den direkten Verlauf chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen.

¹ Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Suchtmedizin; Kliniken Essen-Mitte

² Priv.-Doz. Dr. Peter Hoffmann, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Diabetologie, Kliniken Essen-Mitte

Neuere Thesen, insbesondere zur Entstehung und zu den Auswirkungen des Reizdarmsyndroms, beschäftigen sich mit der sogenannten «Brain-Gut-Axis». Dabei kommunizieren Darm und das zentrale Nervensystem (ZNS) über verschiedene Systeme miteinander, darunter der Vagusnerv, Zytokine, die Stress-Hormon-Achse und Neurotransmitter (1). Chronische Entzündungsprozesse können zu einer Veränderung der Darmbesiedelung und der Darmpermeabilität führen. Über das dadurch aktivierte vegetative Nervensystem kommt es zu einer Aktivierung der Stress-Hormon-Achse und proinflammatorischer Zytokine mit möglichen sekundären psychischen Veränderungen wie Schlafstörungen, einem Krankheitsgefühl (Sickness-Syndrom) bis hin zu depressiven Verstimmungen, was wiederum negative Auswirkungen auf die abdominale Motilität, das Schmerzempfinden und möglicherweise auch auf Immunprozesse im Darm und die Infektanfälligkeit hat (2).

CED, Reizdarmsyndrom und psychische Störungen

Clouse und Alpers beschrieben bereits 1986 bei Patienten mit psychischen Störungen eine erhöhte Inzidenz für einen M. Crohn und das Reizdarmsyndrom (3). CED und das Reizdarmsyndrom sind mit einer erheblichen Einschränkung der subjektiven Lebensqualität verbunden. Als Hauptrisikofaktoren hierfür gelten psychosozialer Stress, Konflikte in der Familie, Probleme in der Schule oder dem Arbeitsplatz sowie Schlafstörungen, Depressionen und chronische Schmerzen (4). Das Risiko, eine depressive Störung zu entwickeln, ist bei Menschen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) oder dem Reizdarmsyndrom mindestens 2-fach erhöht (5). Zwei grosse repräsentative kanadische Erhebungen, in denen Angaben von insgesamt über 4000 Teilnehmern ausgewertet wurden, welche seit mindestens 6 Monaten eine entzündliche Darmerkrankung wie M. Crohn oder Colitis ulcerosa hatten, erbrachten eine 12-Monats-Prävalenz für depressive Störungen von zirka 15 Prozent (6). Depressionen waren gehäuft bei Frauen, alleinstehenden Menschen, jüngeren Teilnehmern und Patienten mit chronischen Schmerzen und funktionellen Einschränkungen zu finden. 17 Prozent der Teilnehmer berichteten Suizidgedanken in den letzten 12 Monaten. 30 Prozent hatten davor schon zu irgendeinem Zeitpunkt an Suizid gedacht, wobei vor allem chronische Schmerzen das Risiko für Suizidalität erhöhen (7). Bei jüngeren Menschen mit Morbus Crohn (unter 18 Jahren) fand sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein fast 3-fach erhöhtes Risiko für eine Depression und ein 4-fach erhöhtes Risiko für Angststörungen (8). Beim Reizdarmsyndrom (RDS) rechnet man sogar in 50 bis 90 Prozent der Fälle mit psychiatrischen Begleiterkrankungen, darunter am häufigsten Depressionen (9, 10). Gemäss einer umfangreichen älteren Arbeit ist bei 8 bis 22 Prozent der Patienten mit Reizdarmsyndrom mit einer komorbiden Depression, bei 3 bis 24 Prozent mit einer Angsterkrankung und bei 15 bis 28 Prozent mit einer Somatisierungsstörung zu rechnen (3).

Komorbide psychische Störungen haben einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf, was sich unter anderem durch eine höhere Anzahl gastrointestinaler und psychischer Beschwerden, mehr Arztbesuche und Telefonanrufe, mehr Notfallkontakte, häufigere Medikamentenwechsel, einen höheren Benzodiazepinbedarf und mehr Fehltag bei der

Arbeit manifestiert (11). Als sehr wichtiger Faktor für Suizidgedanken bei Patienten mit CED gelten chronischen Schmerzen. Patienten mit Reizdarmsyndrom und chronisch abdominalen Schmerzen haben unabhängig von bestehenden psychischen Erkrankungen ein 2- bis 4-fach erhöhtes Risiko für suizidale Handlungen (7).

Antidepressive Therapie bei CED oder Reizdarmsyndrom

Nur zirka 40 Prozent der an Depressionen erkrankten Menschen mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung erhalten eine antidepressive Behandlung (6). Neben dem antidepressiven Effekt nutzt man symptomatisch die schmerzlindernden, teilweise die anticholinergen oder auch spasmolytischen Effekte verschiedener Antidepressiva wie Fluoxetin, Citalopram, Amitriptylin oder Duloxetin. Der *Kasten* zeigt sowohl physiologische als auch psychosoziale Ansatzpunkte für symptomatische Interventionen bei Patienten mit chronischen Darmerkrankungen. Eine wichtige, aber bis jetzt unzureichend geklärte Frage ist, inwieweit eine psychopharmakologische (antidepressive) Therapie oder auch eine psychotherapeutische Intervention positive Auswirkungen auf den primären somatischen Krankheitsverlauf haben kann.

Kasten:

Mögliche Zielsymptome psychopharmakologischer und psychotherapeutischer Interventionen bei Patienten mit CED oder Reizdarmsyndrom

physiologisch

- ❖ Reduktion der neuronalen Sensitivierung (peripher und zentral)
- ❖ Reduktion der Darmmotilität
- ❖ Änderung der zentralen Schmerzverarbeitung
- ❖ Modifikation der HPA-Achse (Reduktion Cortisol und der hypothalamischen Freisetzung vom «corticotropin-releasing-factor»)

psychosozial

- ❖ Stressreduktion
- ❖ Förderung von Coping-Strategien
- ❖ Optimierung gesundheitsfördernder Lebensführung (Bewegung, Ernährung, Rauchen, Alkohol etc.)
- ❖ Abbau psychosozialer Konfliktherde
- ❖ Reduktion psychiatrischer Begleitsymptome (Ängste, Depressionen etc.)
- ❖ Reduktion Somatisierung

Beim Reizdarmsyndrom fanden sich unabhängig von einer antidepressiven Wirkung positive Effekte von zum Beispiel Fluoxetin, Citalopram und trizyklischen Antidepressiva (AD) auf abdominale Symptome (Schmerzen, Blähungen, Missempfindungen), auf Darmbewegung, Diarrhö und Stuhlkonsistenz sowie auf die allgemeine Lebensqualität (9, 12, 13). Gegenüber Placebo waren trizyklische Antidepressiva vor allem bei abdominalen Schmerzen signifikant effektiver als Placebo (Odds Ratio: 4,2; Number Needed to Treat (NNT): 3,2 [14]). Empfohlen werden unter anderem Amitriptylin 10 bis 100 mg oder Duloxetin 30 bis 90 mg/Tag (11). Allerdings ist derzeit die Datenlage noch sehr heterogen. Während Antidepressiva beim Reizdarmsyndrom zumindest auch auf einzelne Symptome der Grunderkrankung positive Effekte haben, ist die Datenlage zu Antidepressiva bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa oder M. Crohn sehr schlecht. In einer aktuell von uns durchgeführten Literatursuche in Pubmed fanden sich ein systematisches

Review (15), welches aber nur Fallbeispiele oder kleine Fallserien zusammentragen konnte, sowie eine aktuelle retrospektive Studie (16). Diese erste umfangreichere Studie untersuchte die Auswirkungen einer Antidepressivagabe zur Behandlung begleitender affektiver Störungen auf den primären Krankheitsverlauf chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (16). Die Autoren fanden eine Reduktion der Rezidivrate, der Steroidgabe und der Endoskopiehäufigkeit in der Gruppe der mit Antidepressiva behandelten Patienten gegenüber nicht depressiven und daher nicht antidepressiv behandelten Kontrollen. Keinen Einfluss hatten die Antidepressiva hingegen auf den Einsatz anderer Medikamente zur Behandlung der CED sowie auf die Zahl ambulanter Termine und stationärer Aufnahmen. Diese erste retrospektive Studie kann allerdings keine Aussage darüber treffen, wie sich eine antidepressive Therapie bei CED-Patienten ohne Depressionen auf den Verlauf der Erkrankung oder einzelne Krankheitssymptome auswirkt. Hierfür würden neue prospektive Studien benötigt.

Psychotherapie bei CED oder Reizdarmsyndrom?

Im Gegensatz zur begleitenden Therapie mit Antidepressiva liegen zahlreiche, methodisch hochwertige Studien zur Psychotherapie bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vor. Eine umfangreiche Metaanalyse von 21 Studien zeigte bei Adoleszenten unabhängig von der Art der durchgeführten Psychotherapie nur kurzfristig positive Wirkungen auf depressive Symptome und die Lebensqualität (17). Bei Erwachsenen hatte eine begleitende Psychotherapie (egal welcher Art) keinen Effekt auf die Lebensqualität nach zirka 12 Monaten, den emotionalen Status (depressive Symptome) oder den Anteil der Patienten ohne Remission. Eine weitere systematische Übersicht kommt jedoch zu dem Schluss, dass Psychotherapie und Stressmanagement positive Auswirkungen auf Müdigkeit, Diarrhö, Verstopfung und abdominelle Schmerzen sowie Ängstlichkeit, Stress und Depressivität haben und zudem allgemeine Bewältigungsstrategien verbessern können (18).

Schlussfolgerungen

Trotz der hohen psychischen Symptombelastung, der massiv herabgesetzten Lebensqualität und der häufigen Komorbidität mit psychischen Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen und Somatisierungsstörungen finden sich nur wenig Daten zur Wirkung von Antidepressiva auf psychiatrische Störungen sowie einzelne Symptome (Schmerzen, Motilitätsstörungen etc.) oder auf den primären Krankheitsverlauf der entzündlichen Darmerkrankungen. Antidepressiva werden bei Patienten mit CED oder Reizdarmsyndrom vor allem zur Behandlung psychischer Begleiterkrankungen wie Depressionen eingesetzt. Beim Reizdarmsyndrom haben Antidepressiva zusätzliche nachgewiesene positive Wirkungen auf verschiedene einzelne somatische Krankheitssymptome wie Schmerzen und Darmmotilitätsstörungen sowie auf die Lebensqualität. Erste Daten weisen jedoch auch auf eine mögliche Verbesserung des Verlaufes der CED hin. Prospektive Studien werden dringend benötigt, um mögliche positive Einflüsse von Antidepressiva auf den Verlauf der CED zu untersuchen. ❖

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Martin Schäfer

Direktor der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie
und Suchtmedizin

Kliniken Essen-Mitte

Henricistrasse 92

D-45136 Essen

E-Mail: m.schaefer@kliniken-essen-mitte.de

Literatur:

- Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG: Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011; 2: 94.
- Katiraei P, Bultron G: Need for a comprehensive medical approach to the neuro-immuno-gastroenterology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2011; 17(23): 2791–2800.
- Clouse RE, Alpers DH: The relationship of psychiatric disorder to gastrointestinal illness. *Annu Rev Med* 1986; 37: 283–295.
- Karwowski CA, Keljo D, Szigethy E: Strategies to improve quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(11): 1755–1764.
- Graff LA, Walker JR, Bernstein CN: Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(7): 1105–1118.
- Fuller-Thomson E, Sulman J: Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(8): 697–707.
- Spiegel B, Schoenfeld P, Naliboff B: Systematic review: the prevalence of suicidal behaviour in patients with chronic abdominal pain and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(2): 183–193.
- Loftus EV, Jr., Guerin A, Yu AP, Wu EQ, Yang M, Chao J et al.: Increased risks of developing anxiety and depression in young patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(9): 1670–1677.
- Friedrich M, Grady SE, Wall GC: Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression. *Clin Ther* 2010; 32(7): 1221–1233.
- Garakani A, Win T, Virk S, Gupta S, Kaplan D, Masand PS: Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review. *Am J Ther* 2003; 10(1): 61–67.
- North CS, Hong BA, Alpers DH: Relationship of functional gastrointestinal disorders and psychiatric disorders: implications for treatment. *World J Gastroenterol* 2007; 13(14): 2020–2027.
- Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P: Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58(3): 367–378.
- Vahedi H, Merat S, Rashidioon A, Ghoddoosi A, Malekzadeh R: The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(5): 381–385.
- Mertz HR: Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349(22): 2136–2146.
- Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM, Holtmann GJ: Antidepressants and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Pract Epidemiol Health* 2006; 2(1): 24.
- Goodhand JR, Greig FI, Koodun Y, McDermott A, Wahed M, Langmead L et al.: Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(7): 1232–1239.
- Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Rucker G, Jantschek G, Moser G: Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD006913.
- von Wietersheim J, Kessler H: Psychotherapy with chronic inflammatory bowel disease patients: a review. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(12): 1175–1184.

Erstpublikation in «Psychiatrie & Neurologie» 1/2013