

Psyche und Verdauungstrakt

Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigen, wie psychische Prozesse die Magen-Darm-Funktionen und die immunologischen Prozesse im Verdauungstrakt beeinflussen. So kann experimenteller Stress zu Veränderungen der Motilität des Dünn- und Dickdarms oder zur Verstärkung von Ösophaguskontraktionen führen. Zunehmend belegen kontrollierte Studien den Erfolg von psychotherapeutischen Interventionen. **Von Gabriele Moser***

Geschichtliches zur Forschung

Der Zusammenhang zwischen psychischen Faktoren und dem Gastrointestinaltrakt ist schon seit langem bekannt. Bereits 1833 berichtete der kanadische Chirurg Beaumont über seine Beobachtungen bei einem Patienten mit einer traumatisch verursachten gastrischen Fistel. Er beschrieb als einer der ersten die Durchblutungsänderung der Magenschleimhaut und Änderungen der Sekretionsaktivität in Reaktion auf psychologische und physiologische Reize. Sigmund Freud beschrieb 1895 die Wirkung von Angst auf Körpervorgänge und diskutierte ihre Bedeutung beim „Colon irritabile“, wobei er die Unterschiede der Symptombildung bei akuter Angst und bei chronischer Angst betonte. Die Assoziation zwischen gastrointestinalen Funktionen und Stimmungen wurde später von mehreren bekannten Forschern wie Iwan Pavlov, Walter Cannon, Tom Almy and Stewart Wolf beschrieben: Pavlov zeigte 1910 als erster bei seinen Hunden, dass Säure-Sekretion durch psychische Faktoren über den N. vagus vermittelt werden kann. Weitere Studien von Wolf haben an Patienten mit gastrischen Fisteln gezeigt, dass verschiedene Emo-

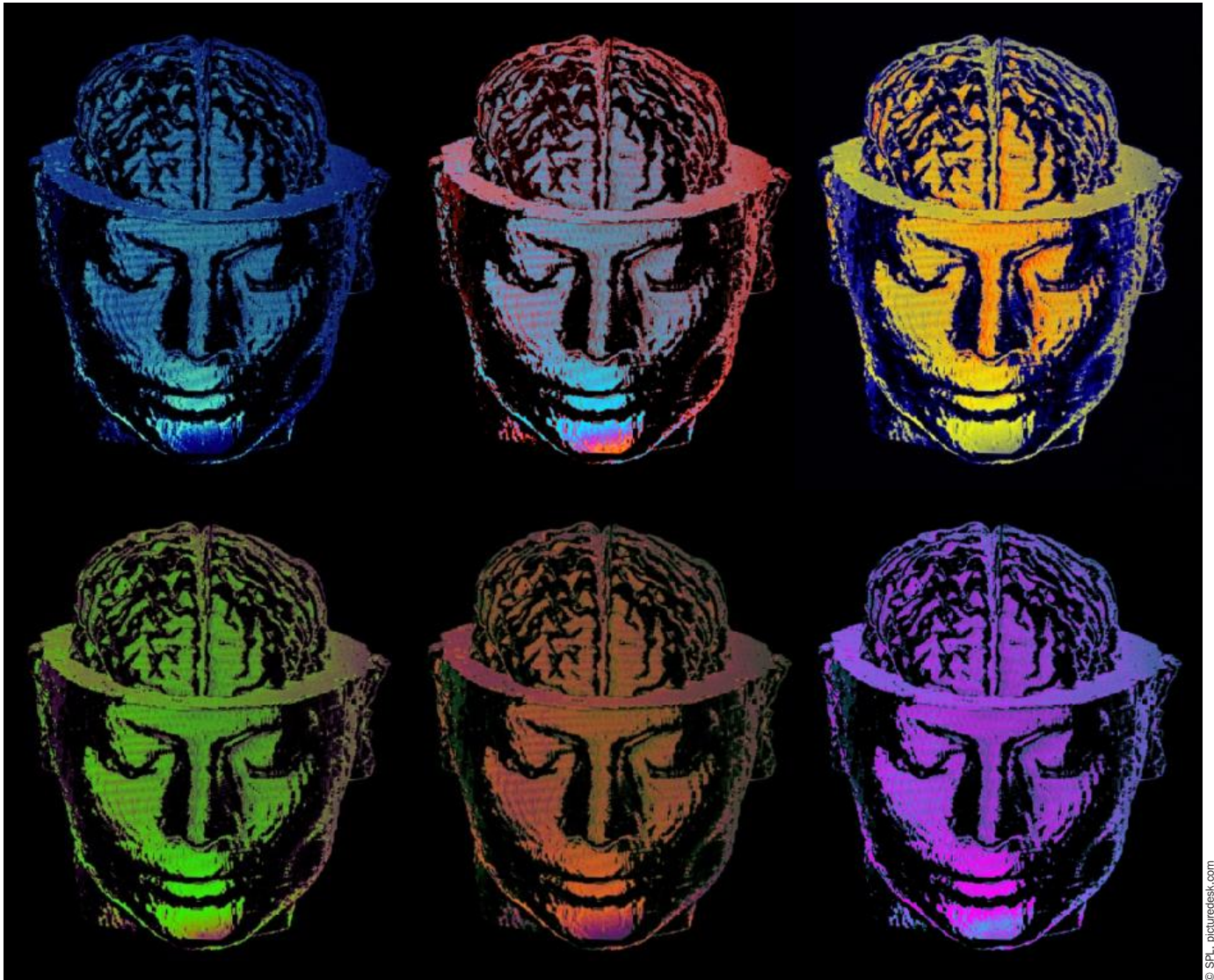
tionen unterschiedliche Veränderungen in der Magenfunktion bewirken können. Zorn, Aggression, aber auch intensives Wohlbefinden waren assoziiert mit einer stärkeren Schleimhautdurchblutung und einer gesteigerten Motilität sowie Sekretion. Umgekehrt war Furcht oder Depression wie zum Beispiel bei Trennung oder Vernachlässigung von Schleimhautblässe und einer verminderten Sekretion sowie Motilität begleitet.

„Bauchhirn“ und intestinales Mikrobiom

Das enterale Nervensystem (ENS) wird auch das „Bauchhirn“ genannt. Außerdem gibt es eine Fülle von Neurotransmittern im Darm, die als Mediatoren vieler Stressreize fungieren und sowohl im Zentralnervensystem als auch im Gastrointestinaltrakt gefunden werden. Das intestinale Mikrobiom beherbergt 1×10^{13} bis 1×10^{14} Mikroorganismen, das sind zehn Mal mehr Zellen als die Anzahl der humanen Zellen im Körper und es besteht aus 150 x mehr Genen als das menschliche Genom. Darmbakterien funktionieren wie ein metabolisches Organ und spielen nicht nur eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung des angeborenen und

erworbenen Immunsystems sondern auch bei der Bereitstellung von Neurotransmittern wie zum Beispiel Tryptophan-/Serotonin-Metabolismus und Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) - siehe Grafik 1. Darmbakterien sind vermutlich auch von Geburt an bei der Gehirnentwicklung, der Myelinisierung und der synaptischen Vernetzung von Bedeutung.

Neuere Studien weisen darauf hin, dass es bei Störungen des intestinalen Mikrobioms in einem bestimmten Zeitfenster der Entwicklung auch zu Störungen der psychischen Entwicklung und Erkrankungen wie Autismus, Impuls-Kontrollstörungen, Angststörungen und Depressionen usw. kommen könnte. Tierversuche an keimfreien Mäusen haben gezeigt, dass auch die Entwicklung der Blut-Hirn-Schranke ein intaktes Mikrobiom benötigt. In Stuhltransplantationen bei Mäusen wurde nachgewiesen, dass mit der Transplantation der Darmkeime auch psychische Faktoren wie ängstliches Verhalten und Essverhalten „mittransplantiert“ werden können. Dass eine probiotische Modulation des intestinalen Mikrobioms auch beim Menschen eine Änderung der Aktivität von Hirnregionen, die Emotionen und Empfindungen kontrollieren, bewirken



© SPL, picturedesk.com

kann, zeigten Tillisch et al. 2013 in einer doppelblind randomisiert kontrollierten Studie mittels funktionellem Magnetresonanz-Imaging (fMRI) an gesunden Frauen.

Physiologische Reaktion auf Stress

Endokrine und immunologische Stressmediatoren im Lumen und in der Darmwand können über die Mastzelldegranulation auch die intestinale Permeabilität steigern. Dies ermöglicht die Penetration von Antigenen und gängigen Mikroben in die Lamina propria, was im Stressmodell beim Tierversuch eine Entzündung initiiert. Cortico-releasing-factor (CRF) und Substanz P können auch die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF-alpha stimulieren, die für den Beginn und die

Aufrechterhaltung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wichtig sind. Weiters werden durch Katecholamine das Wachstum und die Pathogenität von Gramnegativen Keimen stimuliert. Dadurch verändert sich das intestinale Mikrobiom und es kann zu einer Dysbalance der Keime im Sinn einer Dysbiose führen. Im Tierversuch wurden diese Stressreaktion und die mangelnde Entwicklung des intestinalen Mikrobioms bei Trennung von jungen Mäusen vom Muttertier nach der Geburt nachgewiesen. Bei Dysbiose ihres Mikrobioms zeigten die Mäuse im Erwachsenenalter ein gesteigertes Angstverhalten, Depressivität und eine inadäquat länger anhaltende Stressreaktion. Stress steigert neben der intestinalen Permeabilität und der Produktion von pro-inflammatorischen Cytokinen auch die intestinale Sekretion von Elektrolyten, Schleim und Wasser, was mit Durchfällen assoziiert sein kann.

Einfluss von Emotionen und Stress

Experimenteller Stress kann zu Veränderungen der Motilität des Dün- und Dickdarms oder zur Verstärkung von Ösophaguskontraktionen führen. So kann zum Beispiel experimentell induzierter Ärger oder Angst die Dickdarmmotorik steigern. Psychischer Stress aktiviert die Kolonmotilität und führt zu einer gesteigerten und prolongierten Aktivität. In Tiermodellen konnte dargestellt werden, dass psychischer Stress den Transit im Magen und Dünndarm hemmt, während er die Kolonmotilität stimuliert. Gorard et al. konnten nachweisen, dass eine Angststörung beim Menschen mit einer gesteigerten Transitzeit korreliert und depressive Patienten eine Tendenz zu einer Verlängerung der (gesamten und der orozökalen) Transitzeit zeigten. Signifikant ►►

» war in dieser Studie der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression (-scores) und der Transitzeit. Jiang et al. zeigten, dass sich in den Stuhlproben von (akut) Depressiven eine signifikant geringere Diversität von Bakterien befindet. Menschen mit funktionellen und entzündlichen gastrointestinalen Erkrankungen weisen großteils ebenso eine Dysbiose auf und sind besonders bei einem schweren Krankheitsverlauf häufiger depressiv, ängstlich, und zeigen eine viszerale Hypersensitivität auf normale Reize im Verdauungstrakt. Menschen, die an funktionellen Darm-Störungen leiden, zeigen im Vergleich zu Beschwerdefreien eine gesteigerte und qualitativ unterschied-

liche physiologische Reaktion auf Stress. Auch hier sind in der Anamnese häufig Antibiotika oder Infektionen Auslöser für ein Reizdarmsyndrom, das mit Dysbiose und Störung der Bauch-Hirn-Achse einhergeht (Grafik 2).

In den letzten Jahren wurde das Phänomen der viszeralen Hypersensitivität gegenüber physiologischen Reizen intensiv untersucht. In einer Studie wurde gezeigt, dass Stress auch die viszerale Perzeption im Ösophagus verändern kann: Zum Beispiel nehmen bis zu 60 Prozent der Patienten mit einer Refluxsymptomatik unter Stressbedingungen ihre Beschwerden verstärkt oder überhaupt erst wahr.

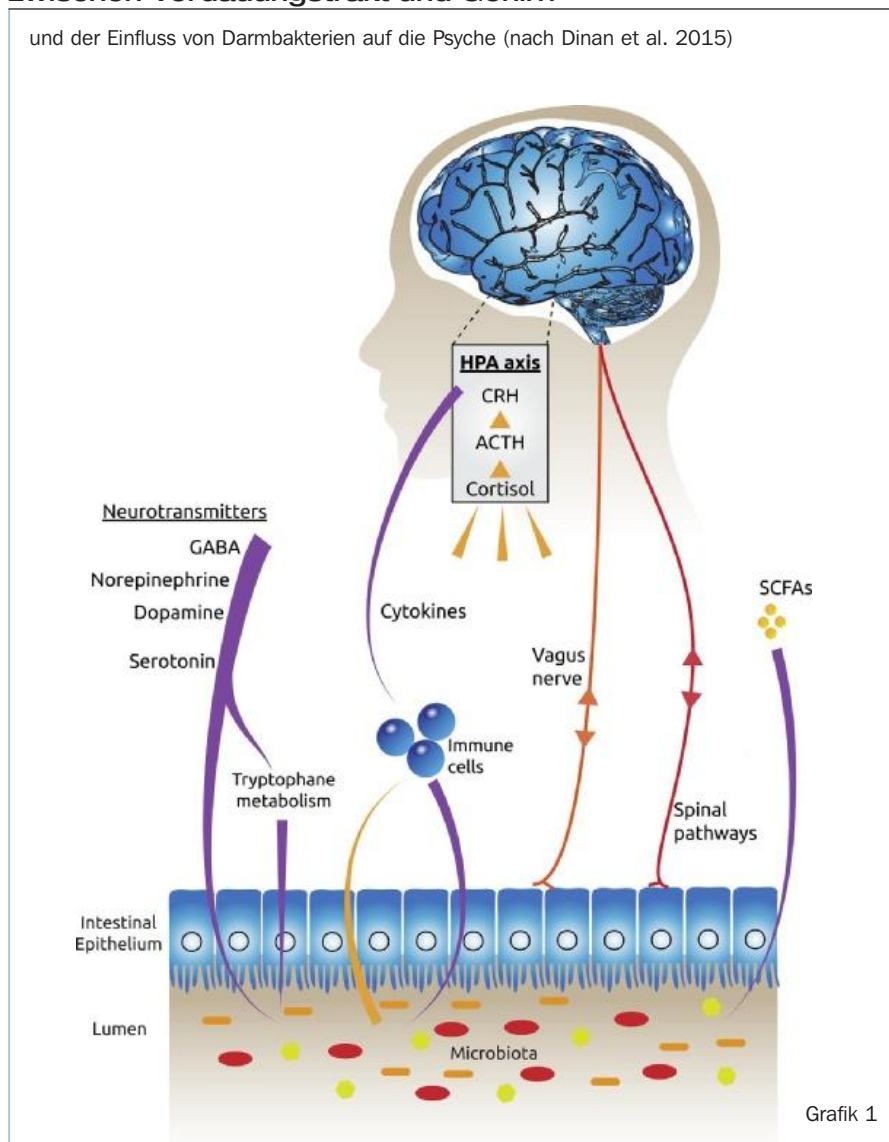
Mittlerweile ist gut belegt, dass Stress und affektive (emotionale) Störungen einen (zentral) modulierenden Effekt auf biologisch getriggerte entzündliche Erkrankungen wie auch auf funktionelle Störungen des Verdauungstraktes haben. Verschiedene Merkmale des Reizdarmsyndroms lassen eine Einbeziehung des (emotionalen) limbischen Systems vermuten. Die gleichzeitige Wirkung von Stress auf Motilität, Sekretion und Immunfunktion hängt teilweise von der Stimulation der CRF-Rezeptoren ab. Dies unterstützt die Hypothese, dass CRF in der Stress-abhängigen Auslösung von Symptomen des Reizdarmsyndroms und vermutlich auch bei der Exazerbation von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) eine Schlüsselrolle einnimmt. Bernstein et al. wiesen in einer prospektiven Studie an mehr als 550 Menschen mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung nach, dass das subjektive Stresserleben von allen bekannten Risikofaktoren für die Exazerbation der Erkrankung in diesem Kollektiv das höchste Risiko für einen Krankheitsschub darstellt.

Durch die Weiterentwicklung der Grundlagenforschung in der Neurogastroenterologie und Immunoneurophysiologie können nun viele klinische Phänomene, die als psychosomatische Reaktionen oder somatoforme Störungen bezeichnet werden, besser erklärt werden. Auch die Exazerbation von schweren organischen Erkrankungen durch psychischen Stress wird mit diesen Forschungsgebieten verständlicher erklärt.

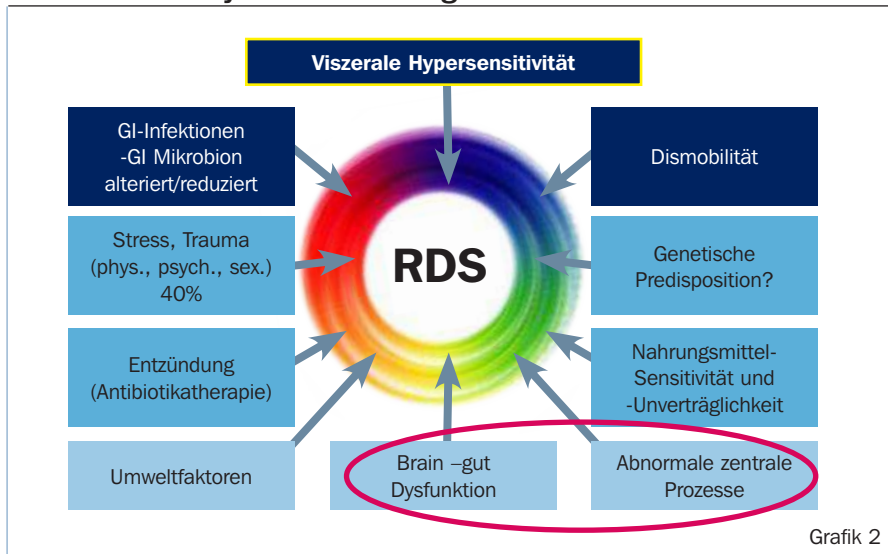
Funktionelle gastro-intestinale Störungen

Bei dieser beinahe größten Diagnosegruppe in der Gastroenterologie ist bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des Beschwerdebildes das Zusammenwirken von somatischen, psychischen und sozialen Komponenten besonders zu beachten. Die Betroffenen sind einem enormen Leidensdruck ausgesetzt. So ergab eine Untersuchung, dass 38 Prozent der Patienten mit einem Reizdarmsyndrom an einer gastroenterologischen Spezialambulanz („tertiäres Zentrum“) aufgrund ihrer körperlichen Beschwerden Suizidgedan-

Bidirektionale Kommunikation zwischen Verdauungstrakt und Gehirn



Faktoren, die zur Entstehung des Reizdarmsyndroms beitragen



ken hatten (Miller 2004). Die häufigsten Gründe dafür waren Hoffnungslosigkeit wegen der Schwere der Symptome, der inadäquaten Therapie sowie die Beeinträchtigung des täglichen Lebens. Psychosoziale Faktoren spielen eine wesentliche Rolle bei den Personen, die sich als Patienten präsentieren und einen großen Leidensdruck aufweisen.

Weltweit findet man bei rund 20 Prozent der Bevölkerung Symptome eines Reizdarms, wobei Frauen mit 60 bis 75 Prozent häufiger betroffen sind. Nur circa 20 bis 50 Prozent der Betroffenen suchen deswegen ärztliche Hilfe (zwölf Prozent der Patienten einer Allgemeinpraxis, 30 Prozent der Patienten einer gastroenterologischen Praxis).

Bei bis zu 60 Prozent der Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Störungen findet man in Studien psychische Störungen: Depression, Angst, somatoforme Störungen, Persönlichkeitsschwierigkeiten, Lebensstress oder chronisches Schmerzverhalten. In mehreren Studien aus verschiedenen Kontinenten konnte auch nachgewiesen werden, dass in der Anamnese von Patienten mit Reizdarmsyndrom physischer oder sexueller Missbrauch signifikant häufiger gefunden wird als bei solchen mit organischen Störungen. Missbrauch ist auch assoziiert mit Therapie-resistenten Symptomen, häufiger Inanspruchnahme von medizi-

nischen Institutionen, der Durchführung von wiederholten oder unnötigen invasiven Untersuchungen und operativen Eingriffen.

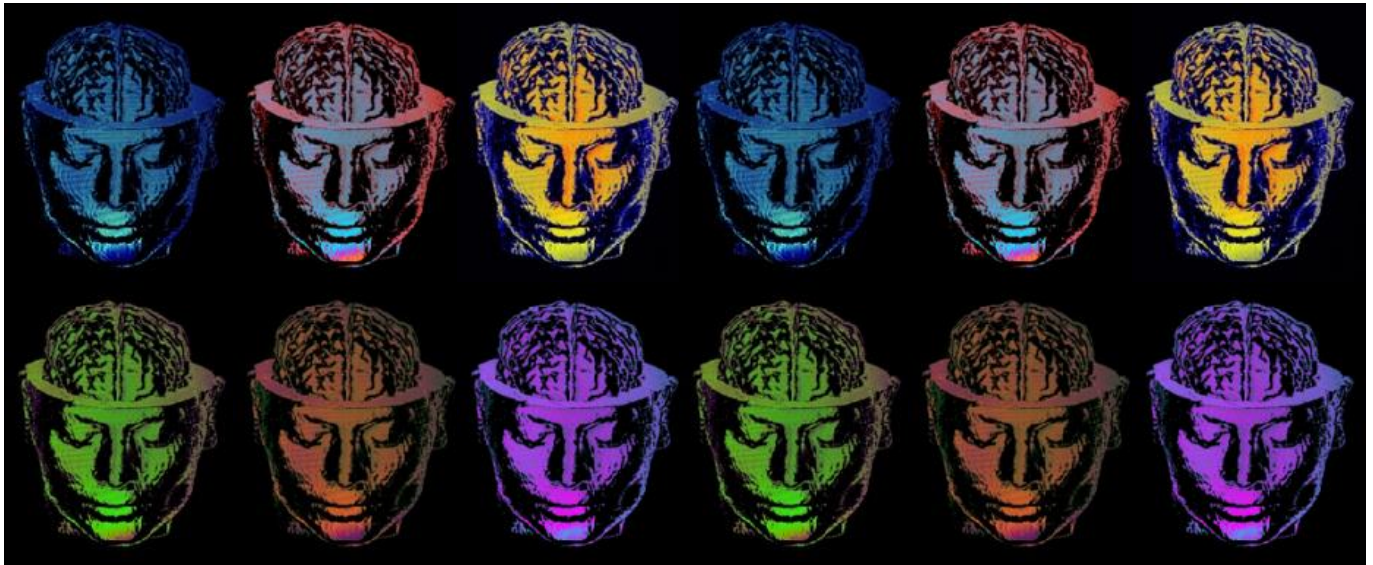
Psychotherapie

Ziel der psychotherapeutischen Behandlung ist die Symptominderung, die Verbesserung der Lebensqualität sowie des psychischen Befindens. In prospektiven und kontrollierten Studien haben sich Verhaltenstherapie, psychodynamische (interpersonelle) Therapie, Hypnose, Entspannungsmethoden oder eine Kombination von diesen Techniken bewährt. Sie zeigten eine Überlegenheit der Psychotherapie gegenüber herkömmlichen medikamentösen Therapien - auch im gesundheitsökonomischen Sinn. Creed et al. (2002) verglichen bei Betroffenen mit Reizdarmsyndrom in einer randomisiert kontrollierten Studie die individuelle Psychotherapie mit einer Therapie mit Paroxetin sowie mit Routinebetreuung (Symptom-orientierter Medikation). Psychotherapie (mit nur acht Sitzungen) und Paroxetin führten zu einer deutlichen Verminderung der Symptome und Besserung der Lebensqualität im Vergleich zu herkömmlicher Betreuung. Eine signifikante Kostenreduktion konnte nur für die Psychotherapie nachgewiesen werden. Ein wesentlicher Faktor zu Beginn der Behandlung ist das Setzen von realistischen Zielen.

Nicht „Heilung“ oder „Beschwerdefreiheit“ sondern Verminderung der Beschwerden oder eine Besserung der Lebensqualität beziehungsweise Kontrolle über die Symptome sollte als erreichbares Ziel angestrebt werden. In den meisten randomisiert-kontrollierten Studien wurde bei schwerem Reizdarmsyndrom (RDS) Psychotherapie mit „herkömmlichen“ (symptomatisch-medikamentösen) Behandlungen verglichen. Dabei zeigte die Psychotherapie auch in den Langzeit-Nachuntersuchungen einen deutlich besseren Erfolg. Positives Ansprechen auf die Psychotherapie ist wahrscheinlich, wenn a) Stress die Symptome verstärkt oder auslöst, b) milde Angst und Depression vorhanden ist, c) das vorherrschende Symptom Schmerz und Durchfall und nicht Verstopfung ist, d) der Schmerz sich mit Nahrungsaufnahme, Defäkation oder Stress verändert und nicht konstant vorhanden ist und e) das Beschwerdebild noch relativ kurz andauert. Letzteres gilt nicht für die Bauch-gerichtete Hypnosetherapie, da diese auch noch bei langbestehenden Beschwerden einen deutlichen Langzeiterfolg zeigt (Moser et al. 2013). Guthrie et al. (2004) konnten nachweisen, dass bei Patienten mit schwerem Reizdarmsyndrom nach einer Psychotherapie die Veränderung der Toleranz auf eine Ballondehnung des Rektums mit der Veränderung des psychischen Status korreliert.

„Bauch-gerichtete-Hypnosetherapie“

Der Einsatz einer spezifisch auf den Bauch („gut-directed“) gerichteten Hypnose zur Behandlung von funktionellen gastrointestinalen Störungen – speziell des Reizdarmsyndroms – wurde von einer Arbeitsgruppe um Peter Whorwell in Manchester entwickelt (1984 und 1987). Ein Überblick über die Forschung zu Hypnose beim Reizdarmsyndrom weist darauf hin, dass die Wirkung der Hypnose sowohl über die Veränderung der Psyche als auch der Physiologie zu erklären ist. In wissenschaftlichen Studien mit standardisierten Methoden konnte nachgewiesen werden, ►►



» dass sich gastrointestinale Funktionen unter dem Einfluss von Hypnose verändern. So kann bei Gesunden die oro-zonale Transitzeit ebenso verändert werden wie die Kontraktionsamplituden des Kolons bei Menschen, die am Reizdarmsyndrom leiden.

Die Arbeitsgruppe um Whorwell zeigte unter anderem, dass sich die viszerale Hypersensitivität bei Reizdarmsyndrom unter Hypnose modulieren lässt. Eine Normalisierung der viszeralen Wahrnehmung und zentralen Verarbeitung von Dehnungsreizen im Darm ließ sich bei Patienten vor und nach Hypnosetherapie auch mittels fMRI nachweisen. Die spezifische „gut-directed-hypnosis“ zeigt nicht nur bei Patienten mit therapieresistentem Reizdarmsyndrom eindrucksvolle therapeutische Langzeiterfolge, sondern auch bei solchen mit funktioneller Dyspepsie und Kindern mit funktionellen Bauchschmerzen. Die Erfahrung der Arbeitsgruppe in Manchester hat ergeben, dass zwölf einstündige Sitzungen einmal wöchentlich über circa drei Monate hindurch als erfolgreichste Dauer dieser Kurztherapie festzulegen ist, damit der gewünschte Langzeiterfolg erreicht wird. In fast alle Studien erhielten die Betroffenen auch eine Audioversion (Kassette, CD oder mp3), um während der aktiven Therapiedauer und

auch danach Selbsthypnose zu Hause zu üben.

Die Hypnosetherapie wurde auch erfolgreich bei Patienten mit Colitis ulcerosa eingesetzt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren Betroffene mit Hypnosetherapie länger in Remission (68 Prozent vs. 40 Prozent); sie konnten in einem Jahr die Remission um 78 Tage verlängern. Jones et al. zeigten beim Non-Cardiac-Chest-Pain eine signifikante Verminderung des Brustschmerzes und Verbesserung des Allgemeinbefindens unter Hypnosetherapie.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigen durch neue Untersuchungsmethoden nicht nur beeindruckend, wie psychische Prozesse die Magen-Darm-Funktionen und die immunologische Prozesse im Verdauungstrakt beeinflussen. Mittlerweile werden auch die Bedeutung der bidirektionalen Kommunikation und der Einfluss des intestinalen Mikrobioms auf Emotionen, Verhalten, die Entwicklung des Gehirns und psychische Störungen beleuchtet. Weiters belegen zunehmend kontrollierte Studien einen Erfolg von psychotherapeutischen Interventionen bei gastroenterologischen Erkrankungen.

Angesichts der - verglichen zur Pharmaforschung - relativ geringen Forschungsmittel für psychosomatische Interventionsforschung ist auf Basis der bisherigen Erkenntnisse der Bauch-Hirn-Achse für die Zukunft auf ein stärkeres Engagement in dem Forschungsfeld zu hoffen. Die Integration der psychosomatisch-psychotherapeutischen Forschung und Versorgung in die Gastroenterologie ist daher entscheidend für die weitere Entwicklung klinischer Behandlungsmethoden in diesem neuen Wissensgebiet. ◀◀

Literatur bei der Verfasserin

**) Univ. Prof. Dr. Gabriele Moser, Universitätsklinik für Innere Medizin III/ Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien; Tel.: 01/40 400/47410, E-Mail: gabriele.moser@meduniwien.ac.at*

Lecture Board

*Priv. Doz. Dr. Christine Kapral
Allgemein öffentliches Krankenhaus
Elisabethinen, Linz/Innere Medizin IV
Prof. Dr. Herbert Tilg
Medizinische Universität Uni Innsbruck/
Universitätsklinik für Innere Medizin I*

*Ärztlicher Fortbildungsanbieter
Österreichische Gesellschaft
für Innere Medizin (ÖGIM), Wien*

