

Neurogastroenterologie

Der Darm und sein Gefühl im Hirn

WIEN – Der Darm hat ja bekanntlich ganz schön viele Nerven. Weniger bekannt ist, wie viel das enterale Nervengeflecht mit Stimmungen, Emotionen und Gemütslagen und in Folge natürlich auch mit psychischen und psychiatrischen Erkrankungen zu tun hat. Und dies lässt sich mittlerweile auch experimentell nachweisen.

Der zentrale Aspekt der Neurogastroenterologie ist die Darm-Gehirn-Achse. „Diese Achse ist eine bidirektionale Angelegenheit“, erläutert Univ.-Prof. Mag. Dr. PETER HOLZER, Medizinische Universität Graz, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie. Im Wesentlichen gibt es drei verschiedene Info-Kanäle, die einerseits von der Peripherie zum Gehirn ziehen: Nervenimpulse (über sensible Neuronen), Hormone (über Blutweg, beeinflussen z.T. aber auch die Nervenimpulse) und Zytokine (über Blutweg, können ebenfalls die Innervation beeinflussen). Diese Signale können nun eine Vielzahl von Funktionen im Gehirn beeinflussen, wie etwa die Appetitkontrolle, jedoch auch Schmerz, Emotionen, Stimmung und kognitive Prozesse. Umgekehrt kann das Gehirn über die gleichen Info-Kanäle die Funktionen im Darm beeinflussen.



Univ.-Prof.
Mag. Dr.
Peter Holzer

In den letzten 15 Jahren hat sich die Neurogastroenterologie laut Prof. Holzer vornehmlich mit einem bestimmten Komplex von Krankheiten, nämlich den funktionellen gastrointestinalen Schmerzsyndromen, beschäftigt. Das sind Krankheiten mit Symptomen ohne organische Ursachen, wie z.B. die funktionelle Dyspepsie bzw. das Reizdarmsyndrom (IBS = Irritable Bowel Syndrome). „Sehr auffällig ist, dass der Großteil der Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Syndromen auch psychiatrische Komorbiditäten hat“, berichtet der Neurogastroenterologe.

Viszeraler Schmerz ist emotionaler

Nach einem kleinen Exkurs ins viszerale Schmerzsystem – chronisch viszeraler Schmerz ist typisch für IBS-Patienten – fasst der Experte zusammen, dass sich die Schmerz-Matrix (wo Schmerzsignale im Gehirn verarbeitet werden) eines somatischen Schmerzes leicht, aber doch von einer Schmerz-Matrix eines viszeralen Schmerzes unterscheidet. „Bei viszeralem Schmerz



Depressionen werden heute mit dem Darm in Zusammenhang gebracht.

wird die emotionale Komponente wesentlich stärker aktiviert“, informiert Prof. Holzer, was sicher auch z.T. mit den Verschaltungsverhältnissen zusammenhänge. Interessant ist weiters, dass es bei diesen funktionellen Störungen, bei denen man eigentlich keine organische Ursachen findet, sehr wohl eine geringgradige Entzündung in der Darmwand gibt, die in Biopsien nachweisbar ist. In Folge können (durch eine erhöhte Darmpermeabilität) die immunologischen und entzündlichen Mediatoren ihrerseits die afferenten Nervenendigungen sensibilisieren.

Zurück zu den psychiatrischen Komorbiditäten. Je nach Studie erfüllen 54 bis 94 Prozent der IBS-Patienten die Kriterien für zumindest eine primäre psychiatrische Diagnose, darunter am häufigsten Angsterkrankungen, Depressionen, Somatisierungsstörungen oder Neurotizismus. Die Frage ist nun, ob diese Komorbiditäten von vornherein bestehen und die Ausbildung funktioneller Darmstörungen begünstigen. Oder könnte es doch umgekehrt sein, dass also verschiedenste Signale des Gastrointestinaltraktes ins Gehirn gelangen und für diese Komorbiditäten auslösend sind?

Milde Gastritis macht Mäuse ängstlich

Um das zu beantworten, machten der experimentelle Neurogastroenterologe und sein Team Tests an Mäusen. Sie wollten herausfinden, ob eine geringgradige Entzündung zu Veränderungen im Sinne einer Angsterkrankung oder Depression führen kann. Das Ergebnis: „Sowohl wenn wir eine milde Gastritis als auch wenn wir eine milde Colitis induzieren, kommt es zu einer Verstärkung der Ängstlichkeit der Tiere“, unterstreicht der Leiter der Grazer Forschungseinheit für Translationale Neurogastroenterologie. Interessant war, dass es bei diesen Versuchen mit der milden Gastritis/Colitis zu keiner Änderung in ein depressionsartiges Verhalten kam. Diese Resultate wurden inzwischen durch klinische Befunde bestätigt. So zeigten Patienten mit funktioneller Dyspepsie eine erhöhte Ängstlichkeit, aber keine vermehrte Depression.

Die Forscher wussten aber, dass Depression etwas mit dem Gastro-

intestinaltrakt zu tun hat. Daher gingen sie einer anderen These nach, nämlich der nicht mehr so jungen Zytokin-Hypothese der Depression. Diese besagt, dass Zytokine, die im Entzündungsgeschehen durch Akti-

vierung des Immunsystems ausgeschüttet werden, zu einer Depression beitragen. Dieses Konzept habe mittlerweile eine Erweiterung erfahren, erzählt Prof. Holzer. Demzufolge führen Entzündungen und/oder Stress zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Darmschleimhaut – es kommt quasi zu einem lecken Darm („leaky gut“).

„Durch diese erhöhte Permeabi-

Explizit

„Sehr auffällig ist, dass der Großteil der Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Syndromen auch psychiatrische Komorbiditäten hat.“

Prof. Peter Holzer

lität gelangen vermehrt bakterielle Bestandteile, z.B. Endotoxine wie Lipopolysaccharide (LPS), in die Darmwand, aktivieren dort das lokale Darmimmunsystem, was zur Zytokinausschüttung und dann in

weiterer Folge zu einer Signalübertragung an das Gehirn führt“, erklärt der Biologe und Biochemiker. Dadurch kann es dann im Gehirn – dafür gibt es mittlerweile klinische Beobachtungen – zur Depression oder auch zum chronischen Erschöpfungssyndrom kommen. Ein anderer Hinweis, der für die Zytokin-Hypothese der Depression spricht: Werden Zytokine therapeutisch verwendet, z.B. Interferon- α , entwickeln etwa 30 bis 40 Prozent der Patienten eine Depression.

Rolle der Endotoxine

Prof. Holzer und seine Mitarbeiter vermuteten schließlich, dass Bestandteile des Darmmikrobioms an der Auslösung einer Depression beteiligt sein könnten. Dabei konzentrierten sie sich auf das LPS, da bei Patienten mit Depression erhöhte

milie hat mehrere zentrale und periphere Mitglieder, gehört zu den am weitest verbreiteten Neuropeptiden im Gehirn, spielt bei der Stressresistenz, aber auch bei Ängstlichkeit eine Rolle. Zudem hat das NPY ein paar Verwandte, darunter das Darmhormon Peptid YY (PYY, vermutlich ein Sättigungshormon).

Ausgekockte Darmhormone

„Wir haben an Knockout-Tieren, denen dieses Schwesternpeptid fehlt, eine sehr überraschende Entdeckung gemacht“, schildert der experimentelle Neuropharmakologe, „diese Tiere weisen einen wesentlich verstärkten depressiven Phänotyp auf.“ Fehlt also das PYY, führt das zu einem depressionsartigen Verhalten. Das passt laut Prof. Holzer durchaus in eine ansteigende Liste von Darmhormonen, von denen die Forscher bereits wissen, dass sie Einflüsse auf das emotional-affektive Verhalten haben. Dazu gehört z.B. Ghrelin (kann Ängstlichkeit und Depression reduzieren), Melatonin (kann Depression reduzieren), Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1, kann Ängstlichkeit erhöhen), GLP-2 (hat einen antidepressiven Effekt) oder das bereits erwähnte PYY (kann Depression reduzieren).

Gefühl über das Innere des Körpers

Abschließend stellt Prof. Holzer das erst seit wenigen Jahren bekannte Konzept der Interozeption vor. Dieses besagt, dass im Gehirn, v.a. im emotional-affektiven Gehirn, alle Signale aus allen Körperorganen zusammenkommen und dann sozusagen ein physiologisches Gefühl, also über den physiologischen Zustand unseres Körpers, vermitteln. „Das kann durchaus positiv sein und Wohlbefinden bedeuten. Das kann aber auch umgekehrt – wenn die Signale pathologisch sind – eine negative Stimmungslage auslösen.“ Gro

Kongress „Menopause, Andropause, Anti-Aging 2010“, Wien, Dezember 2010

Fachkurzinformation auf Seite 22

Packende Fakten zum Darm

- ▶ Länge: 7 – 9 m
- ▶ innere Oberfläche: 200 – 300 m² (Tennisfeld)
- ▶ 10¹³ – 10¹⁴ Mikroorganismen (= Darmmikrobiom; zirka zehnmal mehr als Körperzellen)
- ▶ 80 Prozent aller Immunoglobulin-produzierenden Zellen befinden sich im Darm.
- ▶ Der Darm ist ein endokrines Organ: Mehr als 20 Hormone sind mittlerweile bekannt, die von endokrinen Zellen in der Mukosa produziert werden.
- ▶ Das enterale Nervensystem hat mit ungefähr 108 die gleiche Anzahl von Neuronen wie das Rückenmark.