

**Diplomarbeit**

**Psychopharmaka als Therapieoption beim  
Reizdarmsyndrom**

eingereicht von

**Dominik Pölzer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Otto Loewi Forschungszentrum,**

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig**

Graz, 01.08.2022

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 01.08.2022*

*Dominik Pölzer eh*

## **Danksagungen**

Hiermit möchte ich mich herzlichst bei Frau Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschig für die schnelle und unkomplizierte Kommunikation bzw. Bereitstellung des Themas, die nette Betreuung und Unterstützung bedanken.

Allen voran möchte ich mich aber bei meiner Freundin Jovana für ihre motivierende Unterstützung und ihren Ansporn bedanken. Ohne dich und deinen Reizdarm wäre diese Diplomarbeit nicht möglich gewesen.

An meine Oma: du kannst jetzt endlich im Dorf erzählen, dass dein Enkel Arzt ist.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>2</b>
<b>Danksagungen</b> .....	<b>3</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungen und deren Erklärung</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>9</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>11</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>13</b>
1.1 Der Darm.....	13
1.1.1 Der Aufbau des Darms .....	13
1.1.2 Die Funktionen des Darms .....	14
1.2 Das Reizdarmsyndrom.....	16
1.2.1 Definition.....	16
1.2.2 Subtypen .....	17
1.2.3 Epidemiologie .....	18
1.2.4 Diagnostik und Differentialdiagnosen .....	19
1.2.5 Ätiologie und Pathophysiologie.....	20
1.2.6 Therapie des RDS .....	22
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>27</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>28</b>
3.1 Antidepressiva.....	28
3.1.1 Trizyklische Antidepressiva (TZA) .....	29
3.1.2 Tetrazyklische Antidepressiva .....	30
3.1.3 SSRI .....	30
3.1.4 SSNRI.....	31
3.2 Wichtige Kontraindikationen und Wechselwirkungen der Antidepressiva	32
3.3 Antidepressiva und Schmerz.....	33
3.4 Antidepressiva und das Reizdarmsyndrom .....	35
3.4.1 TZA.....	36

3.4.2	Tetrazyklische Antidepressiva .....	40
3.4.3	SSRI .....	41
3.4.4	SSRNI.....	43
3.4.5	Limitationen .....	45
4	Diskussion.....	49
	Literaturverzeichnis .....	52

## **Abkürzungen und deren Erklärung**

GLP-1 = Glucagon-like peptide 1

5-HT = 5-Hydroxytryptamin

CCK = Cholezystokinin

GIP = Gastric inhibitory Polypeptide

RDS = Reizdarmsyndrom

RDS-O = Reizdarmsyndrom mit Obstipation

RDS-D = Reizdarmsyndrom mit Diarrhö

RDS-M = Reizdarmsyndrom vom Mischtyp

CED = chronisch entzündliche Darmerkrankungen

FOODMAP = Fermentierbare Olige-, Di-, Monosaccharide und Polyole

AD = Antidepressiva

TZA = trizyklische Antidepressiva

SSRI = selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer

SNRI = selektive Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer

SSNRI = selektive Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer

MAO = Monoaminoxidase

KI = Kontraindikation

RSS = Reizdarmsyndrom-Symptom-Schweregrades

RCT = randomisiert kontrollierte Studie

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Anatomie des Darm - eigene Grafik.....	13
<b>Abbildung 2</b> Bristol-Stuhlformenskala (vgl. (14), Kyle Thompson, CC-BY-SA-2.5, ( <a href="https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Bristol_Stuhlformen_Skala.svg#filelinks">https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Bristol_Stuhlformen_Skala.svg#filelinks</a> )) .....	18
<b>Abbildung 3</b> Diagnostische Vorgehensweise bei Verdacht auf RDS (modifiziert nach (11)).....	20
<b>Abbildung 4</b> Vergleich der Studienergebnisse in der Behandlungs- und Placebogruppe (modifiziert nach (58)) .....	37
<b>Abbildung 5</b> Häufigkeit arzneimittelbedingter unerwünschter Wirkungen in Behandlungs- und Placebogruppe (modifiziert nach (53)) .....	40

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Gastrointestinale Motilität und Sekretion - wichtigste Neurotransmitter und Hormone (modifiziert nach (6), S.481, Tabelle 13.5).....	15
<b>Tabelle 2</b> Dosierung von TZA bei Depressionen und Schmerzen (modifiziert nach (30), S.284, Tab. 1) .....	30
<b>Tabelle 3</b> Wichtige Kontraindikationen und Wechselwirkungen der AD (vgl. (29), S.338, Tab.C-1.20).....	32
<b>Tabelle 4</b> Übersicht der Studien zur antidepressiven Therapie bei RDS und ihr Benefit .....	48



# Zusammenfassung

## EINLEITUNG

Das Reizdarmsyndrom (RDS), gekennzeichnet durch Stuhlunregelmäßigkeiten, Bauchschmerzen und Blähungen, gehört mit einer Prävalenz von ca. 11,2% zur häufigsten funktionellen intestinalen Störung. Meist sind Frauen von dieser Erkrankung betroffen.

Die Diagnose Reizdarmsyndrom wird, aufgrund fehlender aussagekräftiger Biomarker, nach Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen und typischer Anamnese gestellt. Viszerale Hypersensitivität, intestinale Dysbiose, durchgemachte Darminfekte, Motilitätsstörungen, erhöhte intestinale Permeabilität, Geschlechtshormone, genetische Prädisposition und erhöhte Stresslevel scheinen eine Rolle in der Pathogenese von RDS zu spielen. Angst- und depressive Störungen kommen bei RDS-Patient\*innen häufig vor. Eine Standardtherapie für RDS existiert aufgrund seiner Heterogenität nicht und orientiert sich, neben individuellen Maßnahmen, nach den subtyp-spezifischen Symptomen. Niedrigdosiert sollen verschiedene Wirkstoffgruppen wie trizyklische Antidepressiva (TZA), selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder selektive Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) zu einer Linderung der Symptome beitragen. Dennoch ist ihr Stellenwert bei RDS noch nicht zur Gänze geklärt.

## METHODEN

Eine Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Pubmed, UptoDate und Google Scholar durchgeführt, um die aktuelle Studienlage bezüglich des Einsatzes von Antidepressiva beim Reizdarmsyndrom beurteilen zu können.

## ERGEBNISSE

Antidepressiva stellen eine mögliche Therapieoption beim Reizdarmsyndrom dar. 6 Metaanalysen, 28 Studien, drei Fallberichte und insgesamt 2018 Proband\*innen wurden in dieser Arbeit analysiert. Die Studien beschäftigten sich mit TZA (n=14), SSRI (n=7), SSNRI (n=5) und Mirtazapin (n=2).

TZA: Bei 12 der 14 Studien (insgesamt 1398 Studienteilnehmer\*innen) konnte ein Therapieerfolg verzeichnet werden, wobei Amitriptylin (n=6) die am besten untersuchte Substanz darstellt. Besonders RDS-Patient\*innen mit Diarrhö kann diese Wirkstoffklasse empfohlen werden.

SSRI: 3 von 7 Studien (insgesamt 397 Studienteilnehmer\*innen) konnten einen Benefit auf die RDS-Symptomatik vorweisen. Paroxetin und Fluoxetin waren die wirksamsten Substanzen unter den SSRIs, während Citalopram als einzige Substanz dieser Arbeit keine positiven Effekte nachweisen konnte.

SSNRI: Alle 5 Studien, davon 4 (insgesamt 140 Proband\*innen) mit Duloxetin und eine mit Venlafaxin, erwiesen sich als wirksam. Die meisten Patient\*innen mit komorbiden Depressionen oder Angststörungen befanden sich in den SSNRI-Studien.

Mirtazapin: Neben seiner Funktion als Antidepressivum, spielt Mirtazapin auch als 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist, vor allem bei Patient\*innen mit RDS-Diarrhö eine Rolle. Diese positiven Wirkungen auf die psychopathologischen und gastrointestinalen Beschwerden konnten in zwei Studien mit 83 Teilnehmer\*innen bestätigt werden.

## DISKUSSION

Antidepressiva, allen voran TZA und SSNRIs, konnten einen positiven Effekt auf die Symptome des Reizdarmsyndroms erzielen. Die Effektivität der SSRIs scheint bei obstipationsdominanten RDS-Patient\*innen gegeben zu sein, wenn auch nur bedingt.

Dennoch werden weitere große randomisiert kontrollierte Studien benötigt, um den sicheren und wirksamen Einsatz der Antidepressiva, in Anbetracht ihrer Nebenwirkungen, in der Therapie des Reizdarmsyndroms gewährleisten zu können.

# Abstract

## INTRODUCTION

Irritable bowel syndrome (IBS), characterized by stool irregularity, abdominal pain, and bloating, is among the most common functional intestinal disorders, with a prevalence of approximately 11.2%. Mostly women are affected by this disorder.

The diagnosis of irritable bowel syndrome is made, due to the lack of significant biomarkers, after exclusion of relevant differential diagnoses and typical medical history. Visceral hypersensitivity, intestinal dysbiosis, previous intestinal infections, motility disorders, increased intestinal permeability, sex hormones, genetic predisposition and increased stress levels seem to play a role in the pathogenesis of IBS. Anxiety and depressive disorders are common in IBS patients. A standard therapy for IBS does not exist due to its heterogeneity and is based on the subtype-specific symptoms in addition to individual measures. Low doses of various drug groups such as tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) or selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SSNRI) are expected to help alleviate symptoms. Nevertheless, their role in IBS has not been fully elucidated.

## METHODS

A literature research was performed in Pubmed, UptoDate, and Google Scholar databases to assess the current state of studies regarding the use of antidepressants in IBS.

## RESULTS

Antidepressants represent a potential therapeutic option in irritable bowel syndrome. 6 meta-analyses, 28 studies, three case reports and a total of 2018 subjects were analyzed in this work. The studies focused on TZA (n=14), SSRI (n=7), SSNRI (n=5), and mirtazapine (n=2).

TZA: Treatment success was recorded in 12 of the 14 studies (a total of 1398 study participants), with amitriptyline (n=6) being the best studied substance. This class of drugs can be recommended especially to IBS patients with diarrhea.

SSRI: 3 of 7 studies (total of 397 participants) showed a benefit on IBS symptoms. Paroxetine and fluoxetine were the most effective substances among the SSRIs, while citalopram was the only substance in this study that did not show any positive effects.

SSNRIs: All 5 studies, including 4 (140 subjects in total) with duloxetine and one with venlafaxine, proved effective. Most patients with comorbid depression or anxiety disorders could be found in the SSNRI trials.

Mirtazapine: In addition to its function as an antidepressant, mirtazapine also plays a role as a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, especially in patients with IBS diarrhea. These beneficial effects on psychopathological and gastrointestinal symptoms were confirmed in two studies with 83 participants.

## DISCUSSION

Antidepressants, most notably TCAs and SSNRIs, were shown to have a positive effect on IBS symptoms. The effectiveness of SSRIs seems to be present in obstipation-dominant IBS patients, although conditionally.

Nevertheless, further large randomized controlled trials are needed to ensure the safe and effective use of antidepressants, considering their side effects, in the treatment of IBS.

# 1 Einleitung

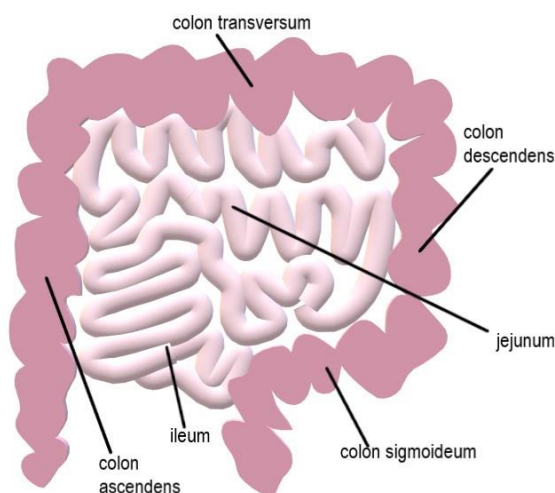
## 1.1 Der Darm

### 1.1.1 Der Aufbau des Darms

Der Darm besteht aus dem Dün- und Dickdarm. Zum Dünndarm gehören das Duodenum, Jejunum und das Ileum. Insgesamt hat der Dünndarm eine Länge von 4-7m und mithilfe der Zotten eine Resorptionsoberfläche von 200m<sup>2</sup> (1). Die arterielle Versorgung erfolgt durch die jeweiligen Äste der Arteria mesenterica superior. Die Schleimhautfalten des Dünndarms nennt man Plica circularis (Kerckring Falten), diese sind im Jejunum am ausgeprägtesten und daran lässt sich auch das Jejunum radiologisch erkennen (1, 2).

Den Übergang zum Dickdarm bildet die Ileozäkalklappe, auch Bauhin-Klappe genannt, die den Übertritt von Dickdarmbakterien in den Dünndarm verhindert (2). Der Dickdarm gliedert sich in das Zäkum inklusive dem Appendix vermiformis (Blinddarm mit Wurmfortsatz), dem Kolon (ascendens, transversum, descendens und sigmoideum), dem Rektum (Mastdarm) und dem Analkanal. Seine Länge beträgt ca. 1,5m (1, 2).

In der Dickdarmschleimhaut findet man anstatt Zotten tiefe Krypten (1). Durch die starke Ringmuskulatur im Colon entstehen Aussackungen, sogenannte Haustren. Luminal entsprechen den Haustren die Plicae semilunares (Ringfalten) (1, 2). Die Längsmuskulatur des Kolons wird durch Taenien (Bandstreifen) verstärkt.



**Abbildung 1 Anatomie des Darm - eigene Grafik**

### 1.1.2 Die Funktionen des Darms

Die Funktionen des Darms beinhalten u.a. die Motilität, Resorption, Sekretion, Abwehrfunktion und das Sicherstellen der Kontinenz durch Resorption von Wasser und Elektrolyten im Dickdarm.

Durch die Kontraktionen der Ring- und Längsmuskulatur entstehen Darmbewegungen, die den Darminhalt durchmischen und weitertransportieren (2). Das enterische Nervensystem moduliert über den Plexus myentericus und submucosus die motorischen und sekretorischen Funktionen (3). So wird die Peristaltik und die Dehnung des Darmlumens durch den Parasympathikus gefördert bzw. durch den Sympathikus gehemmt. Besonders der Dickdarm richtet seine Aktivität nach dem zirkadianen Rhythmus und ist somit vormittags am aktivsten (2, 3). Weiters regen die Hormone Cholezystokinin und Sekretin die Peristaltik v.a. im Duodenum und Jejunum an (4). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) scheint die Peristaltik zu beeinträchtigen. Bei obstipationsdominanten Reizdarmsyndrom-Patient\*innen fiel eine erhöhte Rezeptorexpression und Serumkonzentration des GLP-1 auf, während bei diarrhödominanten RDS-Patient\*innen ein Mangel festzustellen war (5).

Enterochromaffine Zellen des Verdauungstrakts produzieren etwa 95% des körpereigenen Serotonins, welches über verschiedene 5HT-Rezeptoren (in erster Linie 5HT<sub>3</sub> und 5HT<sub>4</sub>) die gastrointestinale Motilität, sowie Flüssigkeits- und Elektrolytensekretion beeinflussen (6). Im Dünndarm werden verschiedenste Nährstoffe wie zum Beispiel Kohlenhydrate als Monosaccharide (Glukose, Galaktose, Fruktose) aufgenommen. Außerdem werden noch ca. 90% der Fette und des Eiweiß, Elektrolyte und Spurenelemente wie Natrium, Kalzium, Magnesium oder Eisen sowie Vitamine und 6-7 Liter Flüssigkeit (Wasser, Verdauungssäfte) pro Tag resorbiert (1, 2). Im Dickdarm, hauptsächlich im proximalen Colon, wird die Hauptmenge des Wassers und der Elektrolyte resorbiert (4).

<b>Neurotransmitter/Hormone</b>	<b>Syntheseort</b>	<b>Wirkung</b>
<i>Acetylcholin</i>	Parasympathikus	Pankreassaftsekretion↑, Salzsäuresekretion↑
<i>Noradrenalin</i>	Sympathikus	Hemmt Darmmotorik
<i>Sekretin</i>	Duodenum	Pankreassekretion↑, Salzsäuresekretion↓
<i>Cholezystokinin(CCK)</i>	Duodenum	Kontraktion der Gallenblase, Pankreassekretion↑, Sättigungsgefühl
<i>Gastric inhibitory peptide (GIP)</i>	Duodenum/Jejunum	Insulinsekretion↑, Magenmotilität↓, Salzsäuresekretion↓
<i>Motilin</i>	Duodenum	Magenmotilität↑
<i>Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)</i>	Duodenum	Insulinfreisetzung↑, vermittelt Sättigungsgefühl
<i>Serotonin (5-Hydroxy-tryptamin)</i>	Duodenum	reflektorische Sekretomotorik↑

**Tabelle 1 Gastrointestinale Motilität und Sekretion - wichtigste Neurotransmitter und Hormone** (modifiziert nach (3), S.481, Tabelle 13.5)

In den Darmschleimhautzellen finden sich zahlreiche Abwehrzellen, die u.a. für die lokale Abwehrfunktion und orale Immuntoleranz zuständig sind (2). 70-80% der Immunzellen sind im Darm stationiert (7). Darmbakterien produzieren im Dickdarm beim Abbau von Faserstoffen ca. 1 Liter an Gasmischungen (Wasserstoff, Methan, Ammoniak, Schwefelverbindungen) (2).

## **1.2 Das Reizdarmsyndrom**

Das Reizdarmsyndrom (RDS) gehört zu den funktionellen Darmerkrankungen und ist durch abdominelle Schmerzen bzw. Unwohlsein, Stuhlnormmäßigkeiten und Meteorismus gekennzeichnet (2, 8). Das Reizdarmsyndrom hat eine Prävalenz von ca. 11,2% und gehört somit zur häufigsten funktionellen gastrointestinalen Störung. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (9). Außerdem berichten Betroffene häufig von einem hohen Leidensdruck (2). Das Fehlen von morphologischen und biochemischen Organveränderungen erschwert und verzögert die Diagnosestellung (2, 8), sodass zum Teil erst nach Monaten eine entsprechende Therapie eingeleitet werden kann.

### **1.2.1 Definition**

Das Reizdarmsyndrom wird anhand der international anerkannten Rom-IV-Kriterien definiert. Demnach liegt ein Reizdarmsyndrom vor, wenn abdominelle Schmerzen an mindestens einem Tag pro Monat in den letzten 3 Monaten aufgetreten sind, wobei der Symptombeginn mindestens 6 Monaten zurückliegen und zusätzlich mindestens 2 der 3 folgenden Merkmale erfüllt werden müssen (10):

- a) Assoziation mit Defäkation
- b) Veränderung der Stuhlfrequenz
- c) Veränderung der Stuhlkonsistenz

Im Vergleich dazu wurden bei den Rom-III-Kriterien, die bis 2016 herangezogen wurden, auch abdominelle Schmerzen und ein Unwohlsein an mindestens 3 Tagen pro Monat in den letzten 6 Monaten zur RDS-Definition herangezogen (2, 10, 11).

Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) hingegen definiert das Reizdarmsyndrom als vorliegend, wenn folgende Punkte erfüllt sind (11):










- „1. Es bestehen chronische, d. h. länger als 3 Monate anhaltende oder rezidivierende Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen), die von Patienten und Arzt auf den Darm bezogen werden und in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen.
2. Die Beschwerden sollen begründen, dass der Patient deswegen Hilfe sucht und/oder sich sorgt, und so stark sein, dass die Lebensqualität dadurch relevant beeinträchtigt wird.
3. Voraussetzung ist, dass keine für andere Krankheitsbilder charakteristischen Veränderungen vorliegen, die wahrscheinlich für diese Symptome verantwortlich sind.“ (11)

### **1.2.2 Subtypen**

RDS-Patient\*innen werden in verschiedene Subtypen unterteilt. Die Unterteilung erfolgt auf Grundlage der prädominierenden Stuhlgewohnheiten (Diarrhö oder Obstipation). Somit kann auch symptomspezifisch therapiert werden. Folgende Subtypen werden beschrieben:

- RDS mit Obstipation (RDS-O)
- RDS mit Diarrhö (RDS-D)
- RDS mit gemischten Stuhlverhalten (RDS-M)
- RDS ohne Subtypisierung (RDS-U)

Anhand der Bristol-Stuhlformenskala (Abbildung 2) können die Stuhlformen klassifiziert werden (12). Die ersten beiden Stuhltypen auf der Skala werden mit Verstopfung in Zusammenhang gebracht, während die Subtypen 6 und 7 mit Durchfall assoziiert werden. Dabei gilt, dass mindestens 25% der Stuhlgänge diesen Subtypen entsprechen müssen, um einem RDS-Subtyp zugeordnet werden zu können (10). Nebenbei gilt die Stuhlformenskala auch als grober Indikator für die Darmpassage (13).

Typ 1		Einzelne, feste Kügelchen (schwer auszuscheiden)
Typ 2		Wurstartig, klumpig
Typ 3		Wurstartig mit rissiger Oberfläche
Typ 4		Wurstartig mit glatter Oberfläche
Typ 5		Einzelne weiche, glattrandige Klümpchen, leicht auszuscheiden
Typ 6		Einzelne weiche Klümpchen mit unregelmäßigem Rand
Typ 7		Flüssig, ohne feste Bestandteile

**Abbildung 2 Bristol-Stuhlformenskala** (vgl. (14), Kyle Thompson, CC-BY-SA-2.5, ([https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Bristol\\_Stuhlformen\\_Skala.svg#filelinks](https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Bristol_Stuhlformen_Skala.svg#filelinks)))

### 1.2.3 Epidemiologie

Die globale Prävalenz wird anhand der Rom-III-Kriterien mit 11,2% beschrieben (9, 11). Im Jahr 2020 zeigte eine Metaanalyse anhand der aktualisierten ROM-IV-Kriterien basierend auf sechs Studien, durchgeführt in 34 Ländern, eine Gesamtprävalenz von 3,8%. Jedoch zeigen sich hier hohe geographische Abweichungen von 0,2% in Indien bis 21,2% in den USA (14). Die unterschiedlichen Subtypen treten in folgender Prävalenz auf (14):

- RDS-M 33,8% (Rom-III-Kriterien) → 26,4% (Rom-IV-Kriterien)
- RDS-D 27,8% (Rom-III-Kriterien) → 31,5% (Rom-IV-Kriterien)
- RDS-O 20% (Rom-III-Kriterien) → 29,3% (Rom-IV-Kriterien)
- RDS-U 14,1% (Rom-III-Kriterien) → 11,9% (Rom-IV-Kriterien)

Frauen sind vom Reizdarmsyndrom deutlich häufiger betroffen. Im Alter zwischen 20 und 30 Jahren wird ihnen die Diagnose doppelt so häufig gestellt wie Männern. Die Länge der Krankengeschichte bestimmt unter anderem die Prognose des RDS, d.h. je länger die Krankengeschichte, umso geringer die Wahrscheinlichkeit der Besserung. Ein weiterer beeinträchtigender Faktor für die Prognose ist Stress. Zudem wurde bei dieser Erkrankung auch eine familiäre Häufung beobachtet (11).

## 1.2.4 Diagnostik und Differentialdiagnosen

Da es noch immer keine aussagekräftigen Biomarker für RDS gibt, basiert die Diagnostik vor allem auf einer genauen Anamnese und einem Ausschluss relevanter Erkrankungen mit RDS-ähnlichen Symptomen.

Eine detaillierte Anamnese beinhaltet eine Reiseanamnese, Stuhlanamnese (Frequenz, Konsistenz), Ernährungsanamnese und eine psychosoziale Anamnese (11). Bei der Ernährungsanamnese versucht man zu klären ob die Beschwerden im zeitlichen Zusammenhang mit der Nahrungseinnahme auftreten oder ob spezifische Nahrungsmittel Beschwerden auslösen bzw. verschlimmern. Auf psychosozialer Ebene wird der Stress in unterschiedlichen Lebensbereichen, die psychische Gesundheit, der Leidensdruck sowie die Lebensqualität analysiert (11). Weiters soll nach speziellen Alarmsymptomen wie Blut im Stuhl, Gewichtsverlust, Anämie und Fieber bzw. Entzündungszeichen gefragt werden (2, 11).

Im Ausschluss potenzieller differentialdiagnostischer bzw. kausaler Erkrankungen soll allen voran auf maligne und entzündliche Krankheiten geachtet werden. Wichtige Differenzialdiagnosen in diesem Zusammenhang sind: Kolorektales Karzinom, Ovarialkarzinom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), mikroskopische Kolitis und Zöliakie. Zu den möglichen ursächlichen Krankheiten gehören u.a. die bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms, symptomatische Lactose-/Fructose-Malabsorption, Gallensäuren-Malabsorption und Motilitätsstörungen (Slow Transit Constipation, Pseudoobstruktionen etc.) (11).

Zur Basisdiagnostik gehören neben der Anamnese, eine körperliche Untersuchung, Basislabor inkl. Zöliakie Antikörper, Stuhluntersuchung, Abdomen Sonographie und bei Frauen eine gynäkologische Abklärung (2, 11). Je nach Ernährungsanamnese kann auf spezielle Unverträglichkeiten wie gegen Fructose, Lactose oder Histamin getestet werden. Falls notwendig können weiterführende Untersuchungen veranlasst werden, die bei diarrhödominanten Patient\*innen eine endoskopische Untersuchung mit Biopsieentnahme sowie eine mikrobielle Stuhldiagnostik beinhalten können (11). Die weiterführende Ausschlussdiagnostik hängt von den individuellen Beschwerdekongstellationen und vom Patient\*innenwunsch ab und ist in der Praxis nicht bei jedem/jeder Patient\*in standardmäßig durchzuführen. Nach Ausschließung der relevanten

Differentialdiagnosen und typischer Anamnese kann die Diagnose Reizdarmsyndrom als gesichert betrachtet werden (11).

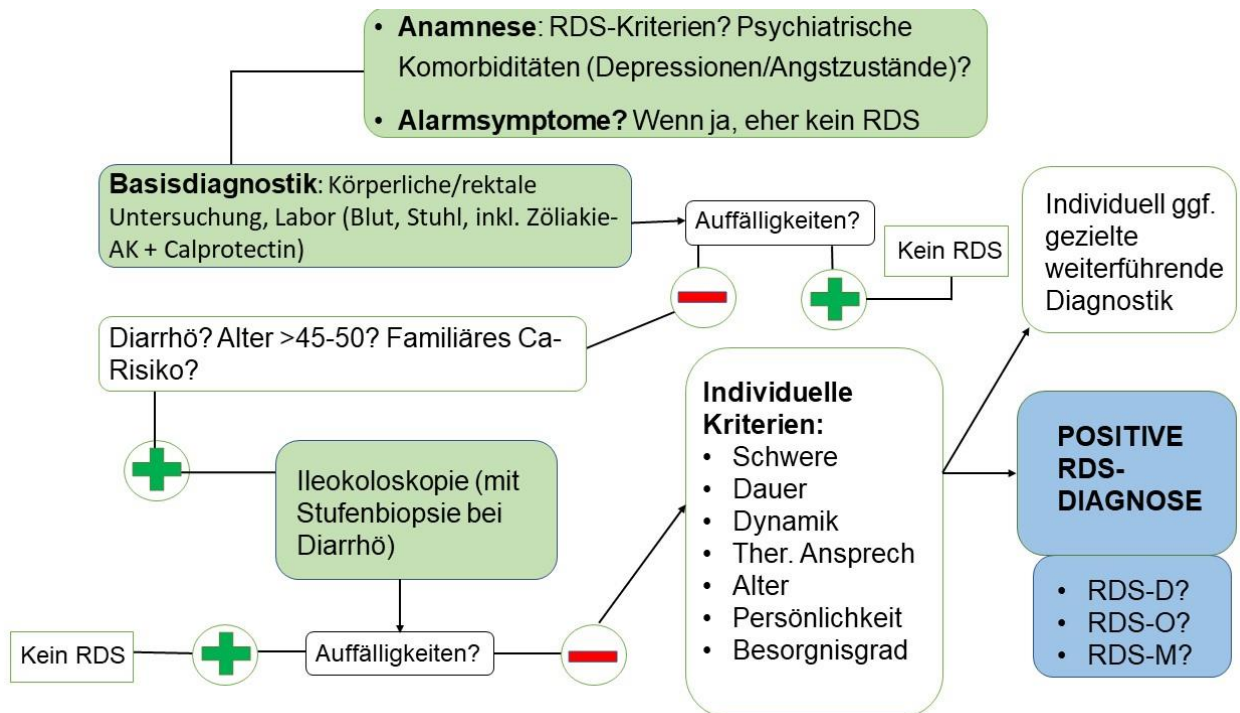


Abbildung 3 Diagnostische Vorgehensweise bei Verdacht auf RDS (modifiziert nach (11))

### 1.2.5 Ätiologie und Pathophysiologie

Obwohl Patient\*innen mit veränderten Stuhlverhalten, Meteorismus und abdominellen Beschwerden bereits von Hippokrates beschrieben wurden und Ende der 1920er Jahre erstmalig ein „irritables Colon“ erwähnt wurde, sind die Ursachen und Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms bis heute nicht zur Gänze geklärt. Symptome des RDS sind nicht spezifisch für diese Erkrankung und erschweren somit eine klare Ursachenfindung (11).

Verschiedene Faktoren scheinen eine Rolle in der Entstehung des RDS zu spielen, jedoch kann man nicht klar sagen, ob sich diese als Ursache oder Folge präsentieren. RDS-Patient\*innen zeigen eine veränderte Kolontransitzeit mit Verkürzung bei RDS-D und Verlängerung bei RDS-O was mit Motilitätsstörungen im Zusammenhang steht (11). Verzögerte Reaktion distaler Areale auf proximale Dehnung und geringere Kolonrelaxation nach Rektumdehnung, wobei der Ruhetonus der Kolonmuskulatur bei RDS-O höher ist als bei RDS-D (15). Dies

erschwert auch den intestinalen Gastransport. Für den schnellen Kolontransit kann bei RDS-D Patient\*innen ein Überschuss an Gallensäuren im Rahmen einer Störung des Gallensäuremetabolismus verantwortlich sein. RDS-O-Patient\*innen hingegen zeigen geringere Gallensäurekonzentrationen im Stuhl (11). Eine erhöhte Permeabilität des Darmepithels konnte bei RDS-Patient\*innen festgestellt werden. Dies führt zur Aktivierung des enterischen Immunsystems durch die erleichterte Schleimhautpassage der Antigene und wird folglich mit einer viszeralen Hypersensitivität assoziiert. Die Darmdurchlässigkeit kann weiters durch eine Immunsystemaktivierung verstärkt werden (11).

Ein weiterer möglicher Auslöser eines RDS sind bakterielle oder virale gastrointestinale Infektionen. Die Symptome können auch Jahre nach der durchgemachten Gastroenteritis auftreten. Dies ist aber fast ausschließlich beim RDS-D Subtyp der Fall. Zu den häufigsten Erregern gehören Campylobacter, E.coli, Salmonellen und Shigellen, deren Toxine zu einer Immunantwort und folglich u.a. zu Motilitätsstörungen führen können (11). Bei den postinfektiösen RDS-Patient\*innen sind eine erhöhte Immunzell-dichte und/oder -aktivität sowie erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine identifiziert worden. Durch die permanente Immunaktivierung kommt es zur Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme und somit zu erhöhten Serotoninkonzentrationen im Darm, womit sich die diarrhödominanten Symptome bei postinfektiösen RDS-Patient\*innen erklären lassen könnten. Jedoch kann auch bei RDS-Patient\*innen ohne vorangegangene Infektion eine verstärkte Aktivierung und Antwort des Immunsystems auftreten (11).

Eine erhöhte Schmerzwahrnehmung, auch viszerale Hypersensitivität genannt, konnte bei RDS-PatientInnen, unabhängig vom Subtyp, beobachtet werden (11). Mertz et al. beschreiben, dass RDS-Patient\*innen eine Rektumdehnung mittels geblähten Ballons früher als schmerzhaft empfanden als Teilnehmer\*innen der gesunden Kontrollgruppe (16). Gestörte Mechanorezeptoren, die anatomische Nähe und Interaktion von Mastzellen und afferenten Nervenendigungen in der Darmsubmukosa scheinen u.a. der abnormen Schmerzmodulation zugrunde zu liegen (17, 18).

Weiters fiel bei RDS-Patient\*innen eine Überaktivierung des sympathischen Nervensystems auf, die möglicherweise durch erhöhte Stresslevel bedingt war. Bei RDS-D-Patient\*innen wurde ein erhöhter, bei RDS-O-Patient\*innen hingegen ein herabgesetzter Parasympathikus-Tonus vermerkt (19).

Für die höhere Prävalenz des RDS bei Frauen könnten Sexualhormone verantwortlich sein. Die Arbeitsgruppe von Mulak beobachtete eine Assoziation zwischen reduzierter Darmmotilität und höheren Östrogenspiegeln, sowie einer östrogenbedingten Schmerzüberempfindlichkeit (20). Meleine und Mitarbeiter berichten über Immunaktivierung oder Störung der Darmbarrierefunktion durch östrogenabhängige Hyperreagibilität gegenüber Stress (21).

Eine genetische Prädisposition wurde anhand multipler RDS-assoziiertes, gastrointestinaler Genpolymorphismen zu denen u.a. Serotoninrezeptortypen, Serotonintransporter, Tight-Junction-Proteine etc. zählen, erfasst (11). Verschiedene Umweltfaktoren können die Korrelation der Epigenetik in Bezug auf die Pathogenese des RDS begünstigen. Hierzu zählen u.a. Dysbiose, physischer und psychischer Stress (v.a. chronische Stressbelastung), psychische Komorbiditäten sowie Persönlichkeitsstrukturen wie z.B. Krankheitswahrnehmung und -verhalten, Neurotizismus oder Hypochondrie. Mit dem Schweregrad der gastrointestinalen Beschwerden und dem daraus folgenden zum Teil intensiven Leidensdruck korrelieren insbesondere die letzten drei genannten Faktoren (11).

### **1.2.6 Therapie des RDS**

Die Therapie des RDS ist vielfältig und orientiert sich, neben individuellen Maßnahmen, nach den subtyp-spezifischen Symptomen. Eine Standardtherapie des RDS existiert aufgrund seiner Heterogenität nicht und muss in Rücksprache mit dem/der Patienten\*in individuell ausprobiert und angepasst werden. Die Ernährung, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Stress und psychische Komorbiditäten gehören zu den individuellen Triggern, die mit einer Symptomaggravation einhergehen können. Ebenso können sie Beschwerden verbessern, wenn sie gezielt in die Behandlung miteinbezogen werden (11).

Um bei der Ernährung symptomrelevante Trigger herauszufiltern, sollte ein Ernährungstagebuch geführt werden. Demnach könnte eine Eliminationsdiät bzw. je nach Relevanz ein Atem- und/oder Bluttest auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten wie Laktose, Fructose, Histamin oder Gluten durchgeführt werden (11). Die Low-FOODMAP-Diät ist die einzige evidenzbasierte langfristige Eliminationsdiät, die bei RDS empfohlen werden kann. FOODMAP steht für fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole (11). Da diese Gruppe an schlecht absorbierbaren kurzkettigen Kohlenhydraten vor allem im Dickdarm fermentiert werden, bilden sich Blähungen, Bauchschmerzen und weicher, voluminöser Stuhl. Aus diesem Grund ist die Empfehlung der Low-FOODMAP-Diät bei Reizdarmsyndrom-Patient\*innen mit Diarrhö stark. Ein Verzicht bzw. eine Reduktion dieser Nahrungsmittel kann auch bei obstipationsdominanten RDS-Patient\*innen hilfreich sein. Bei Letzteren sollten allgemein wasserlösliche Ballaststoffe supplementiert werden (11).

Im Falle simultan vorliegender Depressionen oder Angststörungen kann ihre Mitbehandlung einen positiven Effekt auf das Reizdarmsyndrom selbst haben. Psychotherapie, allen voran kognitive Verhaltenstherapie und Psychodynamik, bieten nicht nur bei den zuletzt genannten Erkrankungen eine gute Behandlungsmöglichkeit, sondern können allgemein bei der Krankheits- sowie Stressbewältigung nützlich wirken (22).

Da Stress jeglicher Art mit einer Exazerbation der Symptome einhergeht, könnte Stressvermeidung oder gute Strategien hierfür, mit leichteren Symptomen bzw. einem besseren Umgang mit solchen in Verbindung gebracht werden (11).

Eine weitere nicht medikamentöse therapeutische Option stellt die Bauchgerichtete Hypnose dar. Acht bis zwölf Sitzungen sollten zu einer mittleren Symptombesserung führen (23, 24). Bei moderaten RDS-Beschwerden zeigte Pfefferminzöl eine gute Wirkung in Bezug auf Blähungen und Bauchschmerzen. Bei diarrhödominanten RDS-Patient\*innen konnte eine Beschwerdebesserung bei Einnahme von Rifaximin beobachtet werden (25). Allerdings wird die Einnahme von Probiotika, Präbiotika und speziellen Verdauungsenzymen bezüglich einer Beschwerdelinderung kontrovers diskutiert (11).

## **1.2.6.1 Symptomorientierte, medikamentöse Therapie**

### ***1.2.6.1.1 Diarrhö***

Bei RDS-D-Patient\*innen kommt Loperamid, ein  $\mu$ -Opioid Rezeptoragonist, als Therapie der ersten Wahl zum Einsatz (8, 11). Das Symptom der Diarrhö wird durch die Verlängerung der Darmtransitzeit verbessert. Unerwünschte zentrale Wirkung halten sich in Grenzen, da Loperamid die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet (8).

Bei therapierefraktärem RDS-D können 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten wie Ondansetron eingesetzt werden. Diese bewirken eine gesteigerte Flüssigkeits- und Elektrolytresorption im Dünndarm und verzögern im unteren gastrointestinalen Trakt die Transitzeit (6), womit die Diarrhö und Bauchschmerzen positiv beeinflusst werden können.

Aufgrund ihrer Wirkmechanismen ist Obstipation die häufigste Nebenwirkung dieser Wirkstoffgruppen (8, 11).

Wenn eine Gallensäurenmalabsorption vorliegt, die für die Durchfälle bei RDS verantwortlich ist, können sich Gallensäurebinder wie Colestyramin oder Colesevelam als wirksam erweisen (11, 26).

### ***1.2.6.1.2 Obstipation***

Im Falle einer Obstipation wird oft zunächst zu Laxantien gegriffen. Macrogol-Präparate, als iso-osmotisches Laxans, sind bei RDS-D zu bevorzugen, da sie einen Wasser- und Salzverlust verhindern und den Darm nicht reizen. Hydragoge Laxantien wie Bisacodyl oder Natriumpicosulfat wirken über eine Resorptionshemmung von Natrium bzw. Wasser. Jedoch gehen sie oft mit krampfartigen Bauchschmerzen und einer Darmwandreizung einher und sollten deshalb nur für kurzzeitige Behandlungen eingesetzt werden (11).



Sollten Laxantien unzureichend wirken oder nicht vertragen werden, kann der 5-HT<sub>4</sub>-Agonist Prucaloprid Hilfe verschaffen. Über die Stimulation des intestinalen peristaltischen Reflexes (6) wird die Darmmotilität gefördert (6, 8). Bauchschmerzen und Blähungen sollen durch Prucaloprid auch gelindert werden (11).

Eine weitere Option bei therapierefraktärer Obstipation stellen Sekretagoga wie Linaclotid oder Plecanatid dar, die als Guanylatzyklase-C-Agonisten wirksam sind. Die Flüssigkeitssekretion im Darm wird über Chlorid und Bikarbonat-Sekretion angeregt. Wie bei den 5-HT<sub>4</sub>-Agonisten wird auch bei den Sekretagoga eine analgetische Wirkung über die Modulation der Nozizeptoren im Dickdarm beobachtet (8). In Österreich ist derzeit nur Linaclotid zugelassen. Die Zulassung für Plecanatid beschränkt sich momentan auf die USA.

#### ***1.2.6.1.3 Bauchschmerzen***

Spasmolytika sind die Therapie der Wahl, wenn es um Bauchschmerzen geht. Spasmen der glatten Muskulatur sind zum Teil für das Schmerzempfinden ursächlich. Spasmolytika führen zu einer Entspannung der glatten Muskulatur, indem sie die Bindung von Acetylcholin an den Muskarinrezeptor an der neuromuskulären Verbindung hemmen. Ihr bekanntester Vertreter ist Butylscopolaminiumbromid (Buscopan®). Aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung kann diese Substanzgruppe auch eine Obstipation begünstigen. Eine weitere Option zur analgetischen Therapie ist, wie oben bereits erwähnt, Pfefferminzöl (8, 11).

Als weitere schmerzlindernde Therapiemöglichkeit werden niedrigdosierte Antidepressiva (AD) in Betracht gezogen. Unabhängig von einer vorliegenden Depression, haben Antidepressiva einen positiven Einfluss auf die gastrointestinale Motilität und chronisch funktionelle Schmerzstörungen (11). Besonders bei RDS-Patient\*innen, bei denen eine krampflösende Therapie nicht ausreichend anspricht, wäre eine Behandlung mit Antidepressiva eine mögliche Alternative. Der analgetische Einsatz der AD bei RDS gilt allerdings noch immer

als „Off-Label-Use“. Mit dieser Arbeit soll der analgetischen Wirkmechanismus und die Wirksamkeit der Antidepressiva als Therapieoption bei RDS erläutert werden.

## 2 Material und Methoden

Um einen Überblick über den aktuellen Wissenstand bezüglich des Einsatzes von Antidepressiva in der Therapie vom Reizdarmsyndrom zu geben, wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Es wurden die Datenbanken PubMed, UptoDate und Google Scholar verwendet. Weiters wurden medizinische bzw. pharmakologische Fachbücher für die Literatursuche herangezogen.

In den oben genannten Datenbanken wurde nach folgenden Schlagworten gesucht: „irritable bowel syndrom“, „functional gastrointestinal disorders“, „gut disorders“, „gastrointestinal physiology“, „pain“, „abdominal pain“, „gut motility“, „antidepressants“, „antidepressants for ibs“, „psychopharmacological therapy ibs“, „mechanism of action antidepressants“, „analgesic mechanisms antidepressants“, „TCA ibs“, „SSRI ibs“, „SSNRI ibs“, „ibs pain therapy“ und „efficacy antidepressants ibs“.

Bei der Recherche wurde ausschließlich Literatur auf Deutsch und Englisch berücksichtigt. Das Ziel dieser Literaturübersichtsarbeit ist die Erörterung der Effektivität und Sinnhaftigkeit von Antidepressiva als analgetische Therapieoption bei RDS.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Antidepressiva

Antidepressiva sind eine Gruppe der Psychopharmaka die primär bei depressiven Zuständen jeglicher Genese zur Anhebung der Stimmungslage eingesetzt werden. Sie entfalten ihre Wirkung vor allem über Hemmung der Wiederaufnahme von Neurotransmittern wie Noradrenalin und/oder Serotonin bzw. als histaminerge, cholinerge oder  $\alpha$ 2-Adrenozeptor-Antagonisten (27).

Während der antidepressive Effekt mit einer Latenz und nur bei depressiven Patient\*innen eintritt, zeigen Antidepressiva in entsprechender Dosis bei nicht-depressiven Menschen eine akute Wirkung in Form einer Sedierung und zentralen Dämpfung, was zur Besserung von Schlafstörungen und innerer Unruhe (27) sowie zur Schmerzmodulation beiträgt (28). Nach einigen Wochen treten die antidepressiven Eigenschaften in den Vordergrund und die Patient\*innen verspüren eine gehobene Stimmungslage, sowie meist eine Antriebssteigerung.

Neben ihrem stimmungsaufhellenden Effekt können sie je nach Neurotransmitteraffinität auch antriebssteigernd oder -dämpfend wirken.

Die Dosierung bei Depressionen und der Schmerzbehandlung unterscheidet sich jedoch grundlegend, da beim analgetischen Einsatz meist niedrigere Dosen als bei der antidepressiven Therapie ausreichen.

Antidepressiva werden in verschiedene Substanzklassen unterteilt und je nach chemischer Struktur und pharmakologischen Angriffspunkten unterschieden (27). Sie werden in folgende Wirkungsklassen unterteilt (29) :

- Tri- und tetrazyklische Antidepressiva
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
- Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)
- Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)
- Monoaminoxidase-Hemmer (MAO)

In der Rolle der analgetischen Antidepressiva kommen hauptsächlich tri- und tetrazyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Noradrenalin-

Wiederaufnahmehemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zum Einsatz, weshalb nur diese vier Gruppen näher beschrieben werden.

### **3.1.1 Trizyklische Antidepressiva (TZA)**

Diese Subklasse der AD zeigt ihre primäre Wirksamkeit in der Blockade des neuronalen Reuptakes von Serotonin und Noradrenalin. Weiters hemmen sie cholinerge und histaminerge postsynaptische Rezeptoren (30). Besonders letzteres kann in der Anfangsphase zu einer zentralnervösen Dämpfung führen (27). TZA stellen die am häufigsten verwendeten Antidepressiva bei chronischen Schmerzen dar (31). Die Leitsubstanz dieser Gruppe ist Amitriptylin.

Sie weisen jedoch aufgrund ihrer anticholinergen und antihistaminergen Wirkung eine Reihe an Nebenwirkungen auf (28). Zu diesen gehören in der akuten Behandlung u.a. Benommenheit, orthostatische Hypotension, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Mundtrockenheit und Blasenentleerungsstörungen. In der Dauerbehandlung können Sehstörungen, Gewichtszunahme, die durch eine Appetitsteigerung über die Antagonisierung zentraler H<sub>1</sub>- und 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren ausgelöst wird, Tremor, delirante Zustände, Libidoverlust, Miktionsstörungen und Obstipation auftreten (27, 29, 32). Beim obstipationsdominanten RDS sollte eine analgetische Therapie mit TZAs aufgrund der Verstopfung als Nebenwirkung nur nach eingehender Nutzen-Risiko Analyse in Erwägung gezogen werden.

Wie bei allen Psychopharmaka sollte ein abruptes Absetzen einer langandauernden antidepressiven Therapie vermieden werden, da Entzugssymptome auftreten können (27).

Die Dosierung trizyklischer Antidepressiva gestaltet sich wie in Tabelle 2 dargestellt (28, 32).

Wirkstoff	Dosierung	Dosierung
	Depression	Schmerztherapie
Amitriptylin	75-300mg	20-150mg
Imipramin	75-300mg	25-150mg
Clomipramin	75-300mg	10-50mg

**Tabelle 2 Dosierung von TZA bei Depressionen und Schmerzen** (modifiziert nach (28), S.284, Tab. 1)

### 3.1.2 Tetrazyklische Antidepressiva

Die tetrazyklischen Antidepressiva zeigen eine pharmakologische Ähnlichkeit zu den trizyklischen AD. Zu ihren Vertretern gehören Maprotilin, Mianserin und Mirtazapin, wobei vor allem letzteres in der Schmerztherapie Einsatz findet (27).

Mirtazapin hemmt vornehmlich präsynaptische  $\alpha_2$ -Rezeptoren und erhöht somit die noradrenerge und serotonerge Freisetzung. Weiters wirkt Mirtazapin stark antihistaminerg (32) sowie antagonistisch auf 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren, wodurch die erhöhte Serotoninfreisetzung am antidepressiven 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor seine Wirkung entfalten kann. Die Blockade des 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptors hat gastroenterologische Effekte, da esantiemetisch wirkt und bei diarrhödominantem RDS verschrieben werden kann. Die analgetische Dosierung beträgt 15-45mg, während für die antidepressive Therapie 30-60mg notwendig sind (28). Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen die Sedierung über H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonismus, Appetit- und Gewichtszunahme via 5-HT<sub>2c</sub>-Rezeptor-Antagonismus und Mundtrockenheit. Sexuelle Funktionsstörungen treten bei Mirtazapin, im Gegensatz zu trizyklischen AD und SSRIs, kaum auf (32).

### 3.1.3 SSRI

Diese Gruppe der AD hemmt selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin und erhöht somit dessen Konzentration im synaptischen Spalt. Sie wirken stimmungsaufhellend und antriebssteigernd (27). Bei der Schmerzbehandlung spielen SSRIs nur eine untergeordnete Rolle (31, 33). Sie sind im Falle

psychiatrischer Komorbiditäten wie Depressionen und Angstzuständen gute Behandlungsalternativen, da die genannten psychiatrischen Erkrankungen Schmerzen, sowie gastrointestinale Symptome bei RDS verstärken können (33). Ferner zeigen SSRIs im Gegensatz zu TZAs ein besseres Nebenwirkungsprofil (27, 29). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen u.a.:

- Übelkeit und Durchfälle durch die Aktivierung von 5-HT<sub>3</sub>- und 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoren das zu einer Steigerung der gastrointestinalen Motilität führt
- Appetitlosigkeit durch Aktivierung von zentralen 5-HT<sub>2c</sub>-Rezeptoren und die unterschwellige Übelkeit
- Zentralnervöse Störungen wie z.B. Schlafstörungen, Unruhe oder Kopfschmerzen

Zudem setzen SSRIs die Blutaggregationsfähigkeit herab, sodass bei bereits antikoagulierten Patient\*innen SSRIs eine zusätzliche Blutungsneigung darstellen, welche bei der Verabreichung nicht außer Acht gelassen werden sollte. Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin sind die wichtigsten Vertreter dieser Substanzklasse (27).

### **3.1.4 SSNRI**

Diese Gruppe hat eine duale Wirkung, indem sie selektiv die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin hemmt. Im Vergleich zu den TZAs haben SSNRIs keine nennenswerte Affinität zu adrenergen, cholinergen oder histaminergen Rezeptoren. Diese Tatsache ist für ihr geringes Nebenwirkungsspektrum verantwortlich (29, 32). Auch in der Schmerztherapie hat sich diese Gruppe als hilfreich präsentiert. Törnblom et al. berichten über eine Besserung von Bauchschmerzen unter SSNRI. Besonders bei RDS-O-Patient\*innen ist die Wirkstoffklasse zu bevorzugen, da das Risiko einer Verstopfung aufgrund der fehlenden anticholinergen Wirkung signifikant geringer ist (33). Die zwei wichtigsten SSNRI-Vertreter sind Venlafaxin und Duloxetin.

Venlafaxin kann als „Off-Label-Use“ bei Schmerzen in einer Dosierung von 75-150mg pro Tag, im Gegensatz zu 75-375mg täglich bei Depressionen, verschrieben werden (28, 32). Ein Review aus dem Jahre 2021 von Törnblom et al. berichtet über Venlafaxin-Dosierungen von 225mg/Tag bei IBS-bezogenen

Bauchschmerzen (33). In niedriger Dosierung (75mg) hemmt es bevorzugt die Serotonin-, in höheren Dosen zusätzlich die Noradrenalin-Wiederaufnahme (32). Duloxetin wird offiziell bei diabetischen, polyneuropathischen Schmerzen verschrieben. Somit konnte mit Duloxetin auch bei anderen Schmerzsyndromen Erfolge erzielt werden. Der analgetische Dosisbereich liegt bei 60-120mg täglich, was zudem der antidepressiven Dosis gleicht (28, 32).

Neben trizyklischen Antidepressiva werden SSNRIs aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit als zweithäufigste AD in der Schmerzbehandlung eingesetzt.

### 3.2 Wichtige Kontraindikationen und Wechselwirkungen der Antidepressiva

Wirkstoff	Kontraindikation (KI) /Wechselwirkung
TZA/SSRI/SSNRI	KI: Kombination mit MAO-Inhibitoren → Gefahr eines Serotoninsyndroms
TZA	Alkohol oder sedierende Pharmaka → zentraldämpfende Wirkung ↑
TZA	KI: Akuter Harnverhalt
TZA	KI: paralytischer Ileus
TZA	Neuroleptika-Plasmaspiegel ↑
SSRI/SSNRI	Risiko des Serotoninsyndroms bei Kombination mit anderen serotonergen AD, Tramadol, Tryptophan, Johanniskraut
SSRI/SSNRI	↑ Blutungsrisiko bei Kombination mit oralen Antikoagulantien/COX-Hemmstoffen
SSRI	KI: Schwangerschaft und Stillzeit
SSRI	↑ Risiko von Krampfanfällen bei Kombination mit TZA, Neuroleptika
Duloxetin	KI: Pat. mit unkontrolliertem Hypertonus

**Tabelle 3 Wichtige Kontraindikationen und Wechselwirkungen der AD** (vgl. (27), S.338, Tab.C-1.20)



### **3.3 Antidepressiva und Schmerz**

Ein Schmerzreiz, zum Beispiel eine Gewebeschädigung, setzt Schmerzmodulatoren frei, die wiederum spezifische Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) stimulieren (29). Unter Nozizeptoren versteht man nicht myelinisierte periphere Nervenendigungen der primären afferenten A-Delta/C-Fasern. Nach der Stimulation der Nozizeptoren werden Schmerzsignale umgewandelt und über afferente Nervenfasern, die A-delta- bzw. C-Fasern, zum Hinterhorn des Rückenmarks weitergeleitet. Von dort aus gelangen die Schmerzimpulse, via Glutamat als synaptischen Hauptüberträgerstoff, zum Thalamus und schließlich an die Großhirnrinde. Dieser Teil der Schmerzverarbeitung wird auch das aufsteigende nozizeptive Neuronensystem genannt (29).

Im Rahmen einer homöostatischen Schmerzregulation werden Schmerzimpulse durch absteigende Schmerzfasern aus dem Hirnstamm auch wieder gehemmt. In diesem Prozess übernehmen Opioidpeptide, Serotonin und Noradrenalin die Rolle der Neurotransmitter (29). Eine Störung dieser kann das antinozizeptive System beeinträchtigen. Dies könnte zum Teil den Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und Depressionen erklären. Weiters repräsentiert es den Verbindungspunkt zwischen Schmerzen und ihrer Behandlung mit Antidepressiva (31).

Die Literatur zeigt, dass Antidepressiva auch bei Fehlen eines depressiven Zustands eine analgetische Wirkung haben (34-36). Im Gegensatz zur antidepressiven Wirkung, die sich erst nach Wochen entfaltet, setzt die schmerzhemmende Funktion der Antidepressiva bereits nach einigen Tagen ein. Wie bereits erwähnt, hemmen Antidepressiva die Wiederaufnahme der Neurotransmitter, Noradrenalin sowie Serotonin, und erhöhen somit deren Konzentration im synaptischen Spalt. Der schmerzlindernde Effekt entsteht über Aktivierung des absteigenden antinozizeptiven Neuronensystems, hauptsächlich über die Noradrenalin-Bindung an  $\alpha 2$ -Adrenozeptoren im Hinterhorn des Rückenmarks (29). Dies blockiert im weiteren Verlauf die Freisetzung der exzitatorischen Neurotransmitter aus den primären afferenten Fasern und setzt die

Schmerzimpulsübertragung herab, indem die Erregbarkeit der postsynaptischen Hinterhornzellen verringert wird (35). Ferner scheint die Blockade der Natriumkanäle der nozizeptiven Nervenfasern durch trizyklische Antidepressiva die Schmerzweiterleitung zu unterdrücken. Dies erwies sich vor allem bei neuropathischen Schmerzen als nützlich (37).

Im Gegensatz dazu, scheint Serotonin eine geringere Rolle bei der Analgesie zu spielen. Im Hinterhorn des Rückenmarks werden sowohl inhibitorische als auch exzitatorische 5-HT-Rezeptoren aktiviert, welche zur Schmerzmodulation beitragen. (35) Die Schmerzbehandlung mit SSRIs wird kontrovers betrachtet. Dementsprechend geben mehrere Arbeitsgruppen keine Empfehlung für den analgetischen Einsatz von SSRIs ab (31, 38-40). Andererseits berichtete Patetsos in seinem Review über verschiedene SSRIs bei der Behandlung unterschiedlicher chronischer Schmerzen und fand, dass in 25 der 36 untersuchten Studien eine signifikante Schmerzbesserung unter einer SSRI-Therapie eintrat. Die größten Erfolge konnten mit Fluoxetine, Fluvoxamine und Escitalopram beobachtet werden. Jedoch muss erwähnt werden, dass viele dieser Studien mit einem großem Biasrisiko einhergehen: (i) kleine Studienteilnehmer\*innenzahlen, (ii) unterschiedliche Studiendauer (2-36 Wochen), (iii) keine einheitliche Messung des Schmerzverhaltens und (iv) verschiedene Schmerzsyndrome (chronische Kopfschmerz, Fibromyalgie, diabetische Neuropathie, somatoforme Schmerzen, nicht kardiale Brustschmerz) (41). Da es sich bei den beschriebenen Symptomen um chronische Schmerzsyndrome handelt, steigt bei diesen Patient\*innen die Wahrscheinlichkeit einer komorbiden Depression. Damit stellt sich die Frage, ob der Therapieerfolg auf die Besserung der Depression oder auf den tatsächlichen analgetischen Effekt der SSRIs zurückzuführen ist.

Eine weitere Hypothese stellt die synergetische Wirkung von Serotonin auf Noradrenalin in der Analgesie dar. Ein Tierversuch zeigte, dass die gleichzeitige Verabreichung von Noradrenalin- und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ein stärkeres schmerzlinderndes Ergebnis lieferte als eine Monotherapie mit Serotonin bzw. Noradrenalin (42). Dies deutet auf einen verstärkenden serotoninbedingten antinozizeptiven Effekt des Noradrenalins hin, jedoch hat Noradrenalin allgemein eine größere Rolle als Analgetikum als

Serotonin. Somit scheint ein Antidepressivum, welches die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin hemmt, eine stärkere analgetische Wirkung zu haben als ein Medikament, das selektiv die Wiederaufnahme nur eines der genannten Neurotransmitter blockiert (35).

### **3.4 Antidepressiva und das Reizdarmsyndrom**

Obwohl Antidepressiva noch keine offizielle Zulassung für das Reizdarmsyndrom haben, stellen sie trotzdem eine therapeutische Option hierfür dar. Besonders bei Nicht-Ansprechen der Standardtherapie bzw. bei Bauchschmerzen als Leitsymptom, können Antidepressiva eingesetzt werden. Sie können peripher ihre analgetische Wirkung über den Einfluss auf die Schmerzverarbeitung und -weiterleitung ausüben, sowie die Motilität und Sekretion im Magen-Darm-Trakt über cholinerge, serotonerge und noradrenerge Signalwege beeinflussen (43). Zusätzlich muss auch das primäre Einsatzgebiet der Antidepressiva, nämlich psychiatrische Komorbiditäten wie Depressionen und Angststörungen, erwähnt werden. Das Reizdarmsyndrom wird oft von diesen Erkrankungen begleitet, die sich häufig gegenseitig beeinflussen. So können RDS-Symptome eine Angststörung oder Depression verstärken und vice versa. Aus diesem Grund kann die Mitbehandlung dieser einen positiven Nebeneffekt auf die RDS-Symptome zeigen, weshalb Studien, die Patient\*innen mit Angststörungen und/oder Depressionen inkludieren mit Vorsicht interpretiert werden sollten, da die Besserung der RDS-Symptome nicht unabhängig von den zentralen Wirkungen der AD gedeutet werden kann (43, 44).

Neben schmerzlindernden Effekten konnte auch eine Besserung der Lebensqualität und eine allgemeine Symptomlinderung, mitunter auch die Reduktion von Blähungen und die Normalisierung des Stuhlverhaltens, beobachtet werden. (23, 43, 45-47)

In der Regel werden trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer in der RDS-Behandlung eingesetzt. Xie et al. (47) berichten in ihrer Metaanalyse, dass SSRIs im Vergleich zu den TZAs eine geringere Symptombesserung aufzeigen konnten. Bundeff et al. lieferten in Bezug

auf die Effektivität der SSRIs widersprüchliche Ergebnisse (43). Vereinzelt gibt es auch zu SSRIs, wie Duloxetin und Venlafaxin, positive Berichte in der RDS-Therapie (44, 48-51). Weiters zeigte sich auch Mirtazapin als tertiäres Antidepressivum bei diarrhödominanten RDS-Patient\*innen wirksam (52-54).

Die Wahl des Antidepressivums beim RDS sollte einerseits nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung und andererseits je nach Beschwerdebild bzw. IBS-Subtyp erfolgen. Eine Verlängerung der Darmtransitzeit wurde unter TZAs vermerkt, während SSRIs die Darmtransitzeit zu verkürzen scheinen (23, 55). Daraus könnte man schließen, dass Patient\*innen mit diarrhödominantem Reizdarmsyndrom eher von TZAs und solche mit obstipationsdominanten RDS eher von SSRIs profitieren würden (23).

Obgleich sich Antidepressiva in der Behandlung von RDS als wirksam bewiesen haben, sollten sie aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nur bei Patient\*innen eingesetzt werden, die auf die Standardtherapie nicht ansprechen oder bei Vorliegen psychiatrischer Komorbiditäten (55).

### **3.4.1 TZA**

Trizyklische Antidepressiva werden nicht nur in der Behandlung von chronischen Schmerzen am häufigsten verwendet, sondern hierfür existieren auch die meisten Studien bezüglich der Wirkung von AD beim RDS. Insgesamt wurden 16 Studien mit folgenden Wirkstoffen: Imipramin (56, 57), Desipramin (58, 59), Trimipramin (60), Amitriptylin (61-66), Nortriptylin und Doxepin (66-69) analysiert, wobei Amitriptylin in 6 Studien untersucht wurde und somit den am besten untersuchten Wirkstoff dieser Gruppe darstellt.

#### **3.4.1.1 Imipramin**

**Talley** und Kollegen (56) untersuchten in ihrer randomisiert kontrollierten Studie (RCT) 34 Teilnehmer\*innen (RDS-D und RDS-O) über 12 Wochen. 18 Teilnehmer\*innen erhielten in den ersten zwei Wochen 25mg Imipramin täglich,

welches ab der dritten Woche auf 50mg pro Tag erhöht wurde. In der Placebogruppe befanden sich 16 Teilnehmer\*innen. Als Outcome wurden eine „angemessene Linderung der RDS-Schmerzen und Beschwerden“ und „die Teilnehmer\*innenzahl, die in mehr als 50% der 12 Wochen eine angemessene Erleichterung verspürt hatte“ festgelegt. In beiden Punkten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Imipramin- und der Placebogruppe festgestellt werden (56).

**Abdul-Baki et al.** (57) zeigten in ihrer Studie, dass Imipramin im Vergleich zu Placebo über 12 Wochen zu einer signifikanten allgemeinen Symptomlinderung (80,6% Imipramingruppe vs. 48% Placebogruppe) und zur Verbesserung der Lebensqualität führte. Die Studie beinhaltete insgesamt 107 Teilnehmer\*innen (42% Frauen) und Depressionen waren ein Ausschlusskriterium. Die Behandlungsgruppe (n=59) erhielt in der ersten Woche 25mg Imipramin täglich und ab der zweiten Woche 50mg/Tag bei unzureichendem Ansprechen (57).

### 3.4.1.2 Desipramin

Die Arbeitsgruppe von **Heefner** (58) verglichen die Auswirkungen einer täglichen Einnahme von 150mg Desipramin (n=14) vs. Placebo (n=17) über zwei Monate und konnten feststellen, dass sich Bauchschmerzen, der Stuhlgang und die Beeinträchtigung des täglichen Lebens unter Desipramin verbesserten (58).

Symptome	Behandlungsgruppe	Placebogruppe
	Patient*innenanzahl	
	14	17
<b>Depression</b>		
anwesend bei	10 (71%)	11 (65%)
gebessert bei	6 (60%)	7 (64%)
<b>Bauchschmerzen</b>		
anwesend bei	14 (100%)	17 (100%)
gebessert bei	12 (86%)	10 (59%)
<b>Stuhlgang</b>		
gestört bei	10 (71%)	12 (71%)
gebessert	8 (80%)	9 (75%)
<b>Einfluss auf das tägliche Leben</b>		
anwesend bei	13 (93%)	15 (88%)
gebessert bei	12 (92%)	9 (60%)

**Abbildung 4 Vergleich der Studienergebnisse in der Behandlungs- und Placebogruppe** (modifiziert nach (58))

**Drossmann** und Mitarbeiter (59) konnten keinen signifikanten Benefit im allgemeinen Wohlbefinden nach 12 Wochen Behandlung unter 150mg Desipramin täglich (n=135) im Vergleich zu Placebo (n=66) aufweisen.

### 3.4.1.3 Trimipramin

**Myren et al.** (60) unterteilten in ihrer Trimipramin-Studie die 428 Teilnehmer\*innen (212 Männer, 216 Frauen) in 5 Gruppen: A) erhielt 50mg Trimipramin nachts, B) 10mg morgens und 40mg abends, C) 35mg abends, D) 3x täglich 10mg und E) erhielt Placebo. Nach einem Beobachtungszeitraum von 6 Wochen konnte eine Verbesserung der Bauchschmerzen und Depression in den Behandlungsgruppen beobachtet werden, jedoch ohne wesentlichen Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen A-D (60).

### 3.4.1.4 Amitriptylin

**Mertz et al.** (64) konnte bei einer kleinen Teilnehmer\*innenzahl von sieben Personen nach vier Wochen Amitriptylin 50mg täglich eine Besserung von gastrointestinalen Beschwerden erfassen. Jedoch handelt es sich bei dieser Studie um funktionelle gastrointestinale Erkrankungen und nicht spezifisch um das Reizdarmsyndrom (64).

**Rajagopalan et al.** (62) registrierten eine signifikante Überlegenheit von Amitriptylin im Vergleich zu Placebo in Bezug auf das allgemeine Wohlbefinden, Verringerung der Bauchschmerzen und eine gesteigerte Zufriedenheit mit den Stuhlgängen nach 12 Wochen Behandlung. Von insgesamt 22 Teilnehmer\*innen erhielten 11 eine tägliche Einnahme von initial 25mg Amitriptylin, welches in der zweiten Woche auf 50mg und ab der dritten auf 75mg gesteigert wurde (62).

Weiters konnten **Morgan** und Mitarbeiter (63) bei 19 Frauen über 4 Wochen eine Reduktion rektaler Schmerzen nach Rektaldehnung unter täglicher 50mg Amitriptylin nachweisen (63).

**Vahedi** und Kollegen (61) konnten bereits mit 10mg pro Tag Amitriptylin bei IBS-D-Patient\*innen (n=27 vs. N=27 Placebo) nach zwei Monaten eine Verringerung

der Häufigkeit von Diarrhö und des Gefühls einer unvollständigen Defäkation beobachten (61).

Die Arbeitsgruppe von **Li** (65) unterteilte 170 Personen mit refraktärer RDS-Diarrhö in zwei Gruppen. Die erste Gruppe (n=85) bekam täglich Lactobacillus acidophilus und 25mg Amitriptylin, während die zweite Gruppe (n=85) nur Lactobacillus acidophilus einnahm. Nach vier Wochen konnte in der ersten Gruppe ein signifikanter Benefit verzeichnet werden. Es kam zur Reduktion des RDS-Symptom-Schweregrades (RSS) und zur Linderung von Hauptsymptomen wie Bauchschmerz (89,7% vs. 32,4%) und Diarrhö (81,8% vs. 24,3%) (65).

**Forootan et al.** (66) verglichen die Wirkung einer täglichen Einnahme von 25mg Nortriptylin, 25mg Amitriptylin und 20mg Fluoxetin (SSRI). Alle RDS-Subtypen (n=173) waren in der Studie inkludiert. Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung der Bauchschmerzen, der Blähungen und der allgemeinen Leistungsfähigkeit in allen Untergruppen. Die Häufigkeit des Stuhlgangs wurde durch Amitriptylin und Nortriptylin beim durchfalldominanten RDS vermindert und beim verstopfungsdominanten Reizdarmsyndrom gesteigert. Fluoxetin war nur beim RDS-O durch die Erhöhung der Stuhlgangsfrequenz effektiv (66).

#### **3.4.1.5 Doxepin und Nortriptylin**

**Ghadir et al.** (68) beschäftigen sich mit der Wirkung von Doxepin und Nortriptylin auf RDS-D-Patient\*innen. 75 Studienteilnehmer\*innen wurden in drei Gruppen unterteilt mit einer täglichen Einnahme von: 1) 10mg Doxepin 2) 10mg Nortriptylin und 3) Placebo. Nach zwei Monaten war die Reduktion von Blähungen und Bauchschmerzen in der Doxepin-Gruppe signifikant höher als in den anderen zwei Gruppen, jedoch besserte sich der Durchfall in der Nortriptylin-Gruppe am signifikantesten (68).

**Boerner et al.** (69) und **Vij et al.** (67) konnten mit 50mg Doxepin täglich in acht Wochen und mit 75mg Doxepin in 6 Wochen einen positiven Effekt auf allgemeine RDS-Symptome erzielen. Diese allgemeinen RDS-Symptome wurden nicht näher definiert (67, 69).

Die meisten beschriebenen Nebenwirkung in den TZA-Studien waren Mundtrockenheit, Verstopfung, Schläfrigkeit und Herzklopfen (23, 47, 55).

## 3.4.2 Tetrazyklische Antidepressiva

### 3.4.2.1 Mirtazapin

Bisher gibt es nur eine randomisiert kontrollierte Studie zur Wirkung von Mirtazapin auf RDS (53), eine Open-Label-Studie (54) und drei Fallberichte (52, 70, 71). Mirtazapin ist sowohl als Antidepressivum, als auch als 5-HT<sub>3</sub> Rezeptorantagonist bekannt. Letzteres macht es besonders für RDS-Patient\*innen mit Diarrhö interessant, da 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten u.a. die Transitzeit im unteren Gastrointestinaltrakt verlängern (6).

**Sanagapalli et al.** (54) konnten bei 16 Patient\*innen (alle RDS-D) über 12 Wochen unter einer täglichen 15mg Mirtazapin-Therapie eine Reduktion des Schweregrades der RDS-Symptome (Bauchschmerzen, Blähungen, Diarrhö), Depression und Ängstlichkeit erreichen (54).

**Khalilian et al.** (53) inkludierten in ihrer RCT 67 Teilnehmer\*innen mit RDS-D und behandelten 34 Personen mit 30mg Mirtazapin täglich und den Rest mit Placebo. Nach acht Wochen wurden eine Reduktion der täglichen Stuhlgänge, Bauchschmerzen, Angstzustände und eine Steigerung der Lebensqualität vermerkt (53).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (%)		
	Mirtazapin (n=34)	Placebo (n=33)
Schläfrigkeit	35,30%	9,10%
Benommenheit	17,60%	6,10%
Übelkeit	14,70%	6,10%
Mundtrockenheit	26,50%	6,10%
Müdigkeit	29,40%	6,10%
Kopfschmerzen	11,80%	3,00%
Gesteigerter Appetit	32,40%	6,10%
Gewichtszunahme	23,50%	3%

**Abbildung 5 Häufigkeit arzneimittelbedingter unerwünschter Wirkungen in Behandlungs- und Placebogruppe (modifiziert nach (53))**



In den Fallberichten von **Thomas et al.** (35-jährige Patientin, RDS-Subtyp unbekannt), **Spiegel et al.** (66-jährige Patientin, RDS-M) und **Akama et al.** (52-jährige Patientin, RDS-D) wurde auch ein positiver Effekt von Mirtazapin auf RDS-Symptome beobachtet. Ebenso kam es zu einer Besserung der psychopathologischen Symptome wie Depressionen und Angstzustände der Patientinnen (52, 70, 71).

All diese Studien und Berichte beinhalten Patient\*innen mit psychiatrischen Komorbiditäten. Demnach kann man den Benefit von Mirtazapin nicht eindeutig den peripheren oder zentralen Wirkungen zuschreiben.

### **3.4.3 SSRI**

In dieser Arbeit wurden acht SSRI-Studien mit den Wirkstoffklassen Fluoxetin, Citalopram und Paroxetin erörtert. Patient\*innen mit psychiatrischen Komorbiditäten wurden aus diesen Studien ausgeschlossen, was eine Limitation darstellt.

#### **3.4.3.1 Fluoxetin**

**Kuiken et al.** (72) untersuchten in Form einer RCT mit 40 Teilnehmer\*innen, die alle RDS-Subtypen inkludierte, die Auswirkung auf Bauchschmerzen, allgemeine Symptomlinderung und Schmerzen während einer Rektaldehnung unter einer täglichen Fluoxetin (20mg) Therapie. Nach 6 Wochen der Behandlung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Fluoxetin und Placebo festgestellt werden (72). Im Gegensatz dazu beschränkte sich die Arbeitsgruppe um **Vahedi** (73) in ihrer Studie auf Patient\*innen mit obstipationsdominanten RDS (n=44). 20mg Fluoxetin täglich über 12 Wochen wiesen einen positiven Effekt auf Bauchschmerzen, Blähungen, Häufigkeit und Konsistenz des Stuhls auf (73).

Zum einen könnten die widersprüchlichen Ergebnisse dieser zwei Studien durch die unterschiedliche Studiendauer (6 vs. 12 Wochen) erklärt werden, da sechs Wochen möglicherweise zu kurz sind, um die positiven Effekte von Fluoxetin

beobachten zu können. Zum anderen inkludierten Vahedi et al. in ihrer Studie RDS-O-Patient\*innen, bei denen SSRIs aufgrund des prokinetischen Effekts nachweislich besser wirken als bei anderen RDS-Subtypen (73). Ähnliche Ergebnisse publizierte, wie bereits oben angeführt, auch Forootan et al. (66).

### 3.4.3.2 Citalopram

**Tack und Mitarbeiter** (74) beschäftigten sich mit der Wirkung von Citalopram auf folgende Punkte: (i) Schweregrad der Blähungen, (ii) Einfluss der Beschwerden auf das tägliche Leben sowie (iii) Anzahl der Tage mit Bauchschmerzen und (iv) Stuhlverhalten. 11 der insgesamt 23 Teilnehmer\*innen, die alle RDS-Subtypen beinhalteten, erhielten täglich 20mg bzw. ab der dritten Woche 40mg Citalopram für 6 Wochen, während die restlichen 12 Teilnehmer\*innen mit Placebo behandelt wurden. In allen oben genannten Punkten, Punkt (iv) ausgeschlossen, konnte eine Verbesserung festgestellt werden (74).

Im Gegensatz dazu konnten **Talley et al.** (56) keinen Unterschied in der Linderung der RDS-Beschwerden, besonders bezüglich der Schmerzen, nach 12 Wochen bei 17 Studienteilnehmer\*innen unter 40mg Citalopram täglich im Vergleich zu Placebo (n=16) nachweisen (56).

**Ladabaum** und Kollegen (75) konnten mit ähnlichen Ergebnissen, die Beobachtungen der Arbeitsgruppe um Talley bestätigen (56). Auch sie konnten keinen eindeutigen Benefit in der Behandlungsgruppe (n=27) mit einer täglichen Einnahme von 40mg Citalopram für 8 Wochen gegenüber der Kontrollgruppe (n=27) hinsichtlich einer angemessenen RDS-Symptomlinderung feststellen (75).

### 3.4.3.3 Paroxetin

**Tabas** und Mitarbeiter (76) analysierten über 12 Wochen den Einfluss von Paroxetin bzw. Placebo sowie einer ballaststoffreichen Ernährung unter 81 Patient\*innen, von denen 56% den RDS-D Subtyp aufwiesen. Die Dosierung von Paroxetin fing bei 10mg täglich an und konnte bei Nicht-Ansprechen auf 40mg täglich gesteigert werden. Steigerung des allgemeinen Wohlbefindens konnte in

der Paroxetin-Gruppe beobachtet werden, jedoch gab es keine Veränderung bezüglich Bauchschmerzen und Blähungen (76).

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer RCT von **Masand et al.** (77) mit 72 Teilnehmer\*innen erhalten. Nach 12 Wochen unter einer maximalen Dosis von 50mg Paroxetin täglich konnte lediglich eine Verbesserung des klinischen Gesamtbildes, hingegen aber nicht des Schmerz-Scores nachgewiesen werden (77).

Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Angstzustände und Übelkeit gehören zu den häufigsten unerwünschten Begleiterscheinungen der SSRIs (47). Bis dato existieren keine Daten zur Dosierung von SSRIs bei der RDS-Behandlung. Es ist noch unklar, ob eine niedrigere Dosis wie bei den TZAs ausreicht oder ob im antidepressiven Dosisbereich therapiert werden soll (43). In der Literatur wird wiederholt darauf hingewiesen, dass SSRIs vor allem bei RDS-Patient\*innen mit einer psychiatrischen Komorbidität Wirksamkeit zeigen könnten (33, 47). Dennoch gibt es keine Studien in diesem Bereich, die RDS-Patient\*innen mit Depressionen oder Angststörungen beinhalten. RCTs mit SSRIs, die auch RDS-Patient\*innen mit psychiatrischen Erkrankungen inkludieren, sind notwendig, um aussagekräftige Resultate bezüglich der Wirkung von SSRIs bei RDS-Patient\*innen zu erhalten. So könnten auch die potenziellen Zusammenhänge der prokinetischen und antidepressiven Einflüssen der SSRIs auf RDS-Symptome erläutert werden. Dementsprechend sollten die oben angeführten Studienergebnisse kritisch betrachtet werden.

#### **3.4.4 SSRNI**

Die SSRNIs, wie Duloxetin und Venlafaxin, können einerseits als SSRI über 5-HT<sub>3</sub> und 5-HT<sub>4</sub> Rezeptoren die Darmperistaltik und andererseits durch die Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme die Blockade der Schmerzweiterleitung beeinflussen. Duloxetin ist offiziell zugelassen für die Therapie der Depression, generalisierten Angststörung, Fibromyalgie und diabetischer Polyneuropathie, jedoch nicht für das Reizdarmsyndrom (44). Venlafaxin hat eine offizielle Zulassung für Depressionen und Angststörungen, die Schmerzbehandlung erfolgt

als „Off-Label-Use“. Bisher liegen eine RCT und drei Open-Label-Studien zu Duloxetin (44, 48-50) und eine RCT zu Venlafaxin (51) vor.

#### **3.4.4.1 Venlafaxin**

**Sharbafchi et al.** (51) untersuchten in ihrer RCT 33 Individuen über einen Zeitraum von drei Monaten. 17 Personen erhielten zunächst täglich 37,5mg Venlafaxin, welches auf 75mg und ab der vierten Woche auf 150mg gesteigert wurde. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Besserung hinsichtlich des Schweregrades der Bauchschmerzen, Depression, Ängstlichkeit, Stress, sowie der Lebensqualität im Vergleich zur Placebogruppe (51).

#### **3.4.4.2 Duloxetin**

Die Open-Label-Studie von **Brennan et al.** (44) ergab einen positiven Benefit bezüglich Bauchschmerzen, Durchfall, Lebensqualität und Ängstlichkeit unter 12 Wochen Duloxetin 60mg täglich. Die initiale Studienteilnehmer\*innenzahl betrug 15, aber sieben Personen haben aufgrund von Nebenwirkungen wie Verstopfung, Kopfschmerzen oder Insomnie die Studie vorzeitig abgebrochen (44).

Die Arbeitsgruppe von **Kaplan** (48) beschäftigten sich mit 15 Personen, die sowohl an RDS als auch an einer generalisierten Angststörung litten. Nach 12 Wochen unter einer täglichen Therapie mit 60mg Duloxetin konnten die Angststörung, sowie der Schweregrad der RDS-Symptome reduziert und die Lebensqualität gesteigert werden (48).

**Lewis-Fernandez** und Kollegen (49) stellten bei Patient\*innen (n=17), die alle RDS-Subtypen umfassten, mit RDS und depressiver Störung eine Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks, der Bauchschmerzen und Depression nach 12 Wochen täglicher 60mg Duloxetin-Therapie fest (49).

**Salehian et al.** (50) verglichen in ihrer RCT die Wirkung von Duloxetin mit und ohne Spasmolytikum Mebeverin. 30 Studienteilnehmer\*innen erhielten täglich 270mg Mebeverin und 30mg Duloxetin, während die anderen 30 Personen zur selben Dosis Mebeverin Placebo einnahmen. Nach 12 Wochen konnte eine signifikante Besserung des Schweregrades der RDS-Symptome und

Lebensqualität beobachtet werden. Alle Patient\*innen dieser Studie litten an diarrhödominantem RDS, hatten jedoch keine Depressionen oder Angststörungen (50).

### **3.4.5 Limitationen**

All die oben analysierten Studien beinhalten bestimmte Limitationen, auf die bei der Interpretation der Studienergebnisse geachtet werden muss:

- 1) Kleine Anzahl an Proband\*innen
- 2) Kurze Studiendauer – bei Studien, die teilweise nur vier oder sechs Wochen dauern, kann sich der antidepressive Effekt der Medikation nicht zur Gänze entfalten und somit kann es zu einem falsch negativen Ergebnis kommen.
- 3) Keine RDS-Subtypisierung – oft fehlt die Angabe des RDS-Subtyps, welche aber für die Wahl und den Erfolg der AD-Therapie von Bedeutung ist.
- 4) Es wurde kein klarer Outcome definiert – häufig wurde bei den Ergebnissen von allgemeinen Symptomen, RDS-Symptomen oder allgemeinem Wohlbefinden gesprochen, ohne diese näher zu definieren.
- 5) Exklusion von Patient\*innen mit psychiatrischen Komorbiditäten – aufgrund der hohen Prävalenz dieser Komorbiditäten bei RDS-PatientInnen, sind diese Studien für den Großteil der RDS-Patient\*innen nicht repräsentativ.
- 6) Vorangegangene AD-Therapie – Lewis-Fernandez et al. und Sanagapalli et al. inkludierten in ihren Studien Patient\*innen, die bereits mit Antidepressiva behandelt wurden (49, 54).
- 7) Nebenwirkungsbias – da viele Nebenwirkungen von Antidepressiva allgemein bekannt sind, könnte dies die Verblindung der Behandlungsgruppe beeinträchtigen.
- 8) Fehlen von Kontrollgruppen: bei den Open-Label-Studien fehlt die Kontrollgruppe (44, 49, 54, 66).

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Wirkstoff und Dosierung</b>	<b>Teilnehmer*innen- anzahl</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Benefit für RDS</b>
Talley et al. (56)	2008	Initial: 25mg Imipramin Ab 3. Woche: 50mg Imipramin	N=34	12 Wochen	Nein
Abdul-Baki et al. (57)	2009	Initial: 25mg Imipramin Ab 2. Woche: 50mg Imipramin	N=107	12 Wochen	Ja
Heefner et al. (58)	1978	150mg Desipramin	N=31	2 Monate	Ja
Drossmann et al. (59)	2003	150mg Desipramin	N=201	12 Wochen	Nein
Myren et al. (60)	1984	30-50mg Trimipramin	N=428	6 Wochen	Ja
Mertz et al. (64)	1998	50mg Amitriptylin	N=7	4 Wochen	Ja
Rajagoplan et al. (62)	1998	Erste Woche: 25mg Amitriptylin Zweite Woche: 50mg Dritte Woche: 75mg	N=22	12 Wochen	Ja
Morgan et al. (63)	2005	50mg Amitriptylin	N=19	4 Wochen	Ja
Vahedi et al. (61)	2008	10mg Amitriptylin	N=54	2 Monate	Ja
Li et al. (65)	2019	25mg Amitriptylin und L.acidophilus	N=170	4 Wochen	Ja

Forootan et al. (66)	2002	1) 25mg Amitriptylin 2) 25mg Nortriptylin 3) 20mg Fluoxetin	N=173	Keine Angabe	Ja
Ghadir et al. (68)	2011	1) 10mg Nortriptylin 2) 10mg Doxepin	N=75	2 Monate	Ja
Boerner et al. (69)	1988	50mg Doxepin	N=83	8 Wochen	Ja
Vij et al. (67)	1991	75mg Doxepin	N=44	6 Wochen	Ja
Sangapalli et al. (54)	2018	15mg Mirtazapin	N=16	12 Wochen	Ja
Khalilian et al. (53)	2021	30mg Mirtazapin	N=67	8 Wochen	Ja
Kuiken et al. (72)	2003	20mg Fluoxetin	N=40	6 Wochen	Nein
Vahedi et al. (73)	2005	20mg Fluoxetin	N=44	12 Wochen	Ja
Tack et al. (74)	2006	Initial: 20mg Citalopram Ab 3. Woche: 40mg	N=23	6 Wochen	Nein
Talley et al. (56)	2008	40mg Citalopram	N=33	12 Wochen	Nein
Ladabaum et al. (75)	2010	40mg Citalopram	N=54	8 Wochen	Nein
Tabas et al. (76)	2004	10-40mg Paroxetin und ballaststoffreiche Ernährung	N=81	12 Wochen	Ja

Masand et al. (77)	2009	50mg Paroxetin	N=72	12 Wochen	Ja
Sharbafchi et al. (51)	2020	Initial: 37.5mg Venlafaxin Ab 3. Woche: 75mg Venlafaxin Ab 5. Woche: 150mg Venlafaxin	N=33	3 Monate	Ja
Brennan et al. (44)	2009	60mg Duloxetin	N=15	12 Wochen	Ja
Kaplan et al. (48)	2014	60mg Duloxetin	N=15	12 Wochen	Ja
Lewis-Fernandez et al. (49)	2016	60mg Duloxetin	N=17	12 Wochen	Ja
Salehian et al. (50)	2021	30mg Duloxetin und 2x125mg Mebeverin	N=60	12 Wochen	Ja

**Tabelle 4 Übersicht der Studien zur antidepressiven Therapie bei RDS und ihr Benefit**



## 4 Diskussion

Das Reizdarmsyndrom ist die häufigste funktionelle gastrointestinale Erkrankung, deren Hauptmerkmal Stuhlveränderungen und Bauchschmerzen sind. Generell werden vier RDS-Subtypen beschrieben: RDS mit Diarrhö, RDS mit Obstipation, RDS als Mischtyp und RDS ohne Subtypisierung (11).

Die symptomorientierte medikamentöse Therapie konzentriert sich vor allem auf die Symptome Diarrhö, Obstipation und Bauchschmerz. Diarrhö wird in der Regel mit  $\mu$ -Opioid Rezeptoragonisten oder 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten behandelt. Neben Laxantien und wasserlöslichen Ballaststoffen, können 5-HT<sub>4</sub>-Agonisten oder Sekretagoga bei Verstopfung Hilfe verschaffen. Bisher kamen bei krampfartigen Bauchschmerzen oft Spasmolytika oder Pfefferminzöl zum Einsatz (11).

Eine weitere mögliche Therapieoption stellen allerdings auch niedrigdosierte Antidepressiva dar. Grundsätzlich wirken Antidepressiva über die Hemmung der Wiederaufnahme von Neurotransmittern und verlängern so ihre Wirkung im synaptischen Spalt oder über die Antagonisierung histaminerger, cholinergischer und adrenerger Rezeptoren (27, 29). Neben den bereits weit bekannten stimmungsaufhellenden und teilweise beruhigenden Effekten können ihre analgetischen Eigenschaften in der RDS-Therapie nützlich sein (28).

In der Schmerzweiterleitung im Rückenmark sind sowohl Noradrenalin als auch Serotonin wichtige Komponenten. Sie wirken einerseits auf das absteigende antinozizeptive Neuronensystem und andererseits blockieren sie die primäre Schmerzimpulsübertragung der afferenten Fasern (29). Die am häufigsten eingesetzten Antidepressiva in der Schmerzbehandlung sind tri- und tetrazyklische AD, SSRIs und SSRNIs. Neben ihrer analgetischen Wirkung können sie auch die Motilität und Sekretion im Magen-Darm-Trakt beeinflussen. Antidepressiva können aufgrund der hohen Prävalenz von Depressionen und Angststörungen bei RDS-Patient\*innen auf unterschiedliche Weise zum Therapieerfolg beitragen (43).

In dieser Arbeit wurden sechs Metaanalysen, 28 Studien und drei Fallberichte analysiert und präsentiert. Die am meist untersuchten AD bei RDS-Patient\*innen sind trizyklische Antidepressiva, SSRIs und SSNRIs.

Zwölf der vierzehn **TZA**-Studien zeigten einen Benefit bezüglich der RDS-Symptome (56-69). Vor allem RDS-Patient\*innen mit Diarrhö scheinen von dieser Wirkstoffklasse zu profitieren. Amitriptylin zählt zur meist untersuchten Substanz dieser Klasse (61-66, 78).

Zu **Mirtazapin** gibt es zwei Studien, wobei beide Besserungen der RDS- und psychopathologischen Symptome beobachten konnten. Aufgrund seiner zusätzlichen Funktion als 5-HT<sub>3</sub> Rezeptorantagonist, ist Mirtazapin für Patient\*innen, die an RDS mit Diarrhö leiden, von Nutzen (53, 54).

**Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** erzielten deutlich schlechtere Ergebnisse. Lediglich zwei Studien mit Paroxetin und zwei mit Fluoxetin konnten eine Verbesserung der RDS-Beschwerden verzeichnen (66, 73, 76, 77). SSRIs scheinen besonders bei Patient\*innen mit Verstopfung hilfreich zu sein. Citalopram ist die einzige Substanz, die unter allen RDS-Studien keinen Erfolg aufzeigen konnte (56, 74, 75).

Widersprüchliche Ergebnisse hingegen wurden bei Desipramin, Imipramin und Fluoxetin festgestellt, da einige Studien einen Therapieeffekt nachweisen konnten und andere wiederum nicht (56-59, 66, 72, 73).

**Selektive Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer** konnten in allen analysierten Studien überzeugen (44, 48-51). Diese Studiengruppe beinhaltete die meisten RDS-Patient\*innen mit psychiatrischen Komorbiditäten und die minimale Studiendauer betrug 12 Wochen. Hinsichtlich der RDS-Subtypisierung gab es bei dieser Wirkstoffklasse keine eindeutigen Präferenzen.

Diese Ergebnisse stimmen mit den aktuellen Empfehlungen der deutschen Leitlinie überein (11). Diese empfehlen Amitriptylin (TZA) bei Erwachsenen zur Therapie von Schmerzen und globaler Symptomatik mit Ausnahme des obstipativen RDS. SSRIs werden bei psychischer Komorbidität und Duloxetin als SSRNI bei Patient\*innen mit komorbider Angst- bzw. depressiver Störung zur Therapie der globalen Symptomatik und psychischer Beschwerden empfohlen (11).

Betrachtet man ferner die Veröffentlichungsjahre fällt auf, dass in den letzten zehn Jahren nur sieben Arbeiten zu dieser Thematik veröffentlicht wurden. Die meisten Studien wurden zwischen dem Jahr 2000 und 2012 publiziert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Antidepressiva vereinzelt in der Therapie des RDS wirksam sind. Jedoch werden diese Substanzen oft von unerwünschten Nebenwirkungen begleitet, weshalb erst nach einer individuellen Beurteilung und Nutzen-Risiko-Abwägung Antidepressiva an Patient\*innen mit einem refraktären Reizdarmsyndrom verschrieben werden sollten.

Es sind weitere und vor allem randomisiert kontrollierte Studien mit großen Stichproben notwendig, um Antidepressiva sicher und effektiv in die RDS-Therapie integrieren zu können.

## Literaturverzeichnis

1. Arasteh K, Baenkler H-W, Bieber C. Duale Reihe Innere Medizin. 4 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
2. Messmann H. Klinische Gastroenterologie. 1 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
3. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R. Duale Reihe Physiologie. 4 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021.
4. Piper W. Innere Medizin. 2 ed. Berlin: Springer Verlag; 2013.
5. Peeters TL. Gastrointestinal hormones and gut motility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(1):9-13.
6. Tebbe JJ, Arnold R. Serotonin und Serotoninrezeptoren: Ziel neuer Therapieoption in der Gastroenterologie. *Deutsches Ärzteblatt.* 2004;101 (14).
7. Wiertsema SP, van Bergenhenegouwen J, Garssen J, Knippels LMJ. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients.* 2021;13(3).
8. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16014.
9. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712-21.e4.
10. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med.* 2017;6(11).
11. Layer P. Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM): Thieme Verlag; 2021 [29.04.2022]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-016l\\_S3\\_Definition-Pathophysiologie-Diagnostik-Therapie-Reizdarmsyndroms\\_2022-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-016l_S3_Definition-Pathophysiologie-Diagnostik-Therapie-Reizdarmsyndroms_2022-02.pdf).

12. Thompson K. Kyle Thompson, Bristol Stuhlformen Skala, CC-BY-SA-2.5 [picture]. 2011 [Available from: [https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Bristol\\_Stuhlformen\\_Skala.svg#filelinks](https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Bristol_Stuhlformen_Skala.svg#filelinks)].
13. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(9):920-4.
14. Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(10):908-17.
15. van der Veek PP, Steenvoorden M, Steens J, van der Schaar PJ, Brussee J, Masclee AA. Recto-colonic reflex is impaired in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(8):653-9.
16. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1995;109(1):40-52.
17. Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2002;51 Suppl 1(Suppl 1):i67-71.
18. Karantanos T, Markoutsaki T, Gazouli M, Anagnou NP, Karamanolis DG. Current insights in to the pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. *Gut Pathog*. 2010;2(1):3.
19. Heitkemper M, Jarrett M, Cain KC, Burr R, Levy RL, Feld A, et al. Autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2001;46(6):1276-84.
20. Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2433-48.
21. Meleine M, Matricon J. Gender-related differences in irritable bowel syndrome: potential mechanisms of sex hormones. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6725-43.
22. Laird KT, Tanner-Smith EE, Russell AC, Hollon SD, Walker LS. Short-term and Long-term Efficacy of Psychological Therapies for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(7):937-47.e4.

23. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1350-65; quiz 66.
24. Schaefer R, Klose P, Moser G, Häuser W. Efficacy, tolerability, and safety of hypnosis in adult irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2014;76(5):389-98.
25. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364(1):22-32.
26. Lee KJ. Pharmacologic Agents for Chronic Diarrhea. *Intest Res*. 2015;13(4):306-12.
27. Heinz L, Klaus M, Martin W, Lutz H. *Pharmakologie und Toxikologie*. 18 ed. Stuttgart: George Thieme Verlag; 2016.
28. Jatzko A. Psychopharmaka und Schmerztherapie. *Orthopädische Praxis* 44, 6. 2008.
29. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2 ed. Stuttgart: George Thieme Verlag; 2016.
30. Laux G, Dietmaier O. *Psychopharmaka*. 9 ed: Springer Verlag; 2013.
31. Mika J, Zychowska M, Makuch W, Rojewska E, Przewlocka B. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain - clinical and experimental studies. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1611-21.
32. Benkert O. *Pocket Guide Psychopharmaka von A bis Z*. 2 ed: Springer Verlag; 2013.
33. Tornblom H, Drossman DA. Psychopharmacologic Therapies for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(3):655-69.
34. Galer BS. Neuropathic pain of peripheral origin: advances in pharmacologic treatment. *Neurology*. 1995;45(12 Suppl 9):S17-25; discussion S35-6.
35. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11).
36. Vanuytsel T, Tack JF, Boeckxstaens GE. Treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*. 2014;49(8):1193-205.

37. Rodieux F, Piguet V, Berney P, Desmeules J, Besson M. Pharmacogenetics and analgesic effects of antidepressants in chronic pain management. *Per Med*. 2015;12(2):163-75.
38. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140-71.e1.
39. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.
40. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(12):1372-3.
41. Patetsos E, Horjales-Araujo E. Treating Chronic Pain with SSRIs: What Do We Know? *Pain Res Manag*. 2016;2016:2020915.
42. Leventhal L, Smith V, Hornby G, Andree TH, Brandt MR, Rogers KE. Differential and synergistic effects of selective norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors in rodent models of pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320(3):1178-85.
43. Bundeff AW, Woodis CB. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of irritable bowel syndrome. *Ann Pharmacother*. 2014;48(6):777-84.
44. Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, Reynolds KA, Pope HG, Jr., Hudson JI. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(5):423-8.
45. Chao GQ, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of amitriptyline for treating irritable bowel syndrome. *Intern Med*. 2013;52(4):419-24.
46. Oh SJ, Takakura W, Rezaie A. Shortcomings of Trials Assessing Antidepressants in the Management of Irritable Bowel Syndrome: A Critical Review. *J Clin Med*. 2020;9(9).
47. Xie C, Tang Y, Wang Y, Yu T, Wang Y, Jiang L, et al. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0127815.
48. Kaplan A, Franzen MD, Nickell PV, Ransom D, Lebovitz PJ. An open-label trial of duloxetine in patients with irritable bowel syndrome and comorbid generalized anxiety disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(1):11-5.

49. Lewis-Fernandez R, Lam P, Lucak S, Galfalvy H, Jackson E, Fried J, et al. An Open-Label Pilot Study of Duloxetine in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Comorbid Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(6):710-5.
50. Salehian R, Mokhtare M, Ghanbari Jolfaei A, Noorian R. Investigation the Effectiveness of Duloxetine in Quality of Life and Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Adv Biomed Res*. 2021;10:14.
51. Sharbafchi MR, Afshar H, Adhamian P, Feizi A, Daghighzadeh H, Adibi P. Effects of venlafaxine on gastrointestinal symptoms, depression, anxiety, stress, and quality of life in patients with the moderate-to-severe irritable bowel syndrome. *J Res Med Sci*. 2020;25:115.
52. Akama F, Mikami K, Watanabe N, Kimoto K, Yamamoto K, Matsumoto H. Efficacy of Mirtazapine on Irritable Bowel Syndrome with Anxiety and Depression: A Case Study. *J Nippon Med Sch*. 2018;85(6):330-3.
53. Khalilian A, Ahmadimoghaddam D, Saki S, Mohammadi Y, Mehrpooya M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy of mirtazapine for the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *BioPsychoSocial Medicine*. 2021;15(1).
54. Sanagapalli, Kim, Zarate-Lopez. Mirtazapine in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: an open-label study. *Journal of Gastroenterology and Digestive Diseases*. 2018;3(1):17-21.
55. Fukudo S, Okumura T, Inamori M, Okuyama Y, Kanazawa M, Kamiya T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):193-217.
56. Talley NJ, Kellow JE, Boyce P, Tennant C, Huskic S, Jones M. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2008;53(1):108-15.
57. Abdul-Baki H, El H, II, Elzahabi L, Azar C, Aoun E, Skoury A, et al. A randomized controlled trial of imipramine in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2009;15(29):3636-42.
58. Heefner JD, Wilder RM, Wilson ID. Irritable colon and depression. *Psychosomatics*. 1978;19(9):540-7.



59. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, Diamant NE, Dalton CB, Duncan S, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2003;125(1):19-31.
60. Myren J, Løvland B, Larssen SE, Larsen S. A double-blind study of the effect of trimipramine in patients with the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1984;19(6):835-43.
61. Vahedi H, Merat S, Momtahn S, Kazzazi AS, Ghaffari N, Olfati G, et al. Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(8):678-84.
62. Rajagopalan M, Kurian G, John J. Symptom relief with amitriptyline in the irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13(7):738-41.
63. Morgan V, Pickens D, Gautam S, Kessler R, Mertz H. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2005;54(5):601-7.
64. Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S, Mayer EA. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(2):160-5.
65. Li W-d, Jia L, Jiang S-m, Ping L-l, Xu M-z, editors. The therapeutic effect of low-dose amitriptyline on patients with refractory diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and its 1-year follow-up study 2019.
66. Forootan H, Taheri A, Hooshangi H, Mohamamdi HR. Effects of Fluoxetine, Nortriptyline and Amitriptyline in IBS patients. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*. 2002;6(1):49-55.
67. JC V, RC J, N K. Effect of antidepressant drug (Doxepin) on irritable bowel syndrome patients. *Indian J Psychiatry*. 1991.
68. Ghadir, Habibinejad, Heidari, Vahedi. Doxepin is More Effective than Nortriptyline and Placebo for the Treatment of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Triple-Blind Placebo-Controlled Trial. *Tehran University Medical Journal*. 2011;69:352-8.
69. Boerner, Eberhardt, Metz. Wirksamkeit Und Vertraglichkeit Eines Antidepressivums Beim Colon Irritabile. *Therapiewoche*. 1988.
70. Thomas SG. Irritable bowel syndrome and mirtazapine. *Am J Psychiatry*. 2000;157(8):1341-2.

71. Spiegel DR, Kolb R. Treatment of irritable bowel syndrome with comorbid anxiety symptoms with mirtazapine. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(1):36-8.
72. Kuiken S, Tytgat G, Boeckxstaens G. The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Fluoxetine Does Not Change Rectal Sensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2003;1:219-28.
73. 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):381-5.
74. Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers AM, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2006;55(8):1095-103.
75. Ladabaum U, Sharabidze A, Levin TR, Zhao WK, Chung E, Bacchetti P, et al. Citalopram provides little or no benefit in nondepressed patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(1):42-8.e1.
76. Tabas G, Beaves M, Wang J, Friday P, Mardini H, Arnold G. Paroxetine to Treat Irritable Bowel Syndrome Not Responding to High-Fiber Diet: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2004;99(5):914-20.
77. Masand PS, Pae C-U, Krulewicz S, Peindl K, Mannelli P, Varia IM, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Paroxetine Controlled-Release in Irritable Bowel Syndrome. *Psychosomatics*. 2009;50(1):78-86.
78. <#Mirtazapine IBS\_Sanagapalli\_2018.pdf>.