

Universität Trier  
Fachbereich I- Abteilung für klinische und theoretische Psychobiologie

# **Psychoendokrinologie bei Funktionellen Gastrointestinalen Störungen**

## **Dissertation**

Vorgelegt von:

Saskia Franke

Betreut und begutachtet von

Prof. Dr. D.H. Hellhammer

Prof. Dr. U. Ehlert

Trier, im September 2003



# **Vorwort**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei allen, die zur Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Hellhammer bedanken, welcher durch seine wissenschaftliche Betreuung und sein Interesse an diesem Forschungsprojekt das Zustandekommen dieser Dissertation besonders gefördert hat, insbesondere für seine Beratung und sein Verständnis möchte ich mich bedanken.

Besonderer Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Ehlert, welche als Leiterin dieses Forschungsprojektes maßgeblich an der Planung der Studie, in deren Rahmen die vorliegende Doktorarbeit entstanden ist, beteiligt war.

Weiterhin möchte ich mich sehr bei Herrn Dr. Dieter Wagner und Frau Dr. Andrea Geiss für Ihre unentbehrliche und wertvolle Unterstützung bei statistischen Fragestellungen und ihre Geduld bedanken.

Für die Zusammenarbeit mit dem Mutterhaus der Borromäerinnen möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Brachtel und Prof. Dr. med. Schürmeyer bedanken, sowie bei allen Patienten, ohne deren Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Auch den rekrutierten Kontrollpersonen gilt mein aufrichtiger Dank. Für die Laborarbeiten möchte ich mich bei Frau Frühauf bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt außerdem Iris, Verena, Frithjof und all meinen anderen Freunden, die mich während dieser Arbeit sowohl emotional als auch fachlich unterstützt haben, und natürlich Grégor, der immer an mich geglaubt hat.

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Funktionelle Syndrome</b>	<b>3</b>
2.1.	Klärung des Begriffes	3
2.2.	Physiologische und Pathogenetische Aspekte	3
2.3.	Kriterien nach ICD-10 und DSM-IV	4
2.4.	Epidemiologie	6
2.5.	Bedingungsmodell, Krankheitsverhalten und Chronifizierung	6
<b>3.</b>	<b>Funktionelle Gastrointestinale Störungen</b>	<b>9</b>
3.1.	Klärung des Begriffes	9
3.2.	Kriterien nach Rom	9
3.2.1.	Kriterien nach Rom für Irritable Bowel Syndrome	11
3.2.2.	Kriterien nach Rom für Non Ulcer Dyspepsia	12
3.3.	Ausschlußkriterien/Differentialdiagnosen	13
3.4.	Epidemiologie	14
3.5.	Ätiologische und Pathogenetische Ansätze	15
3.5.1.	Störung der Motilität	15
3.5.2.	Störung der viszerale Perzeption	17
3.5.3.	Brain-Gut-Link	18
3.5.4.	CRF	21
3.5.5.	Psychosoziale und psychologische Faktoren	23
3.5.6.	Persönlichkeitsfaktoren	25
3.5.7.	Zusammenfassung der ätiologischen und pathogenetischen Erklärungsansätze	26
3.6.	Komorbidität mit anderen psychischen Störungen	26
3.7.	Bedingungsmodell, Krankheitsverhalten und Chronifizierung	29
<b>4.</b>	<b>Psychoendokrinologie</b>	<b>34</b>
4.1.	Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	34
4.2.	Dysregulation der HHNA	38
4.2.1.	Hypercortisolismus	39
4.2.2.	Hypocortisolismus	39
4.3.	HHNA und psychische Erkrankungen	41
4.3.1.	HHNA und FGIS	41
4.3.2.	HHNA und Psychosomatische Störungen	41
4.3.3.	HHNA und Angststörungen	43
4.3.4.	HHNA und Depressionen	45
4.3.5.	HHNA und chronischer Schmerz	47

<b>5.</b>	<b>Empirie</b>	<b>49</b>
5.1.	Eigenes Vorhaben	49
5.2.	Hypothesen	50
5.3.	Methoden	52
5.3.1.	Patienten- und Kontrollprobandenrekrutierung/-auswahl	52
5.3.2.	Untersuchungsmethoden	54
5.3.2.1.	Psychologische Diagnostik	54
5.3.2.2.	Psychometrische Tests	55
5.3.2.3.	Endokrine Diagnostik	59
5.4.	Untersuchungsablauf	62
<b>6.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>63</b>
6.1.	Soziodemographische Beschreibung - Das Gesamtkollektiv	63
6.1.1.	Das Patientenkollektiv	64
6.1.2.	Das Kontrollprobandenkollektiv	65
6.2.	Psychische Störungen - Das Gesamtkollektiv	66
6.2.1.	Das Patientenkollektiv	68
6.2.2.	Das Kontrollprobandenkollektiv	69
6.3.	Vergleich der Patienten- und Kontrollprobandengruppe – Psychometrische Tests	70
6.4.	Hypothesengeleitete Auswertung	74
6.4.1.	Psychometrische Tests	74
6.4.2.	Freie Cortisolverläufe	78
6.4.2.1.	Freies Cortisol im Speichel (Morgenprofil)	78
6.4.2.2.	Freies Cortisol im Speichel (Tagesprofil)	82
6.4.3.	Der CRH-Stimulationstest	85
6.4.3.1.	Freies Cortisol im Speichel	85
6.4.3.2.	Plasmacortisol	89
6.4.3.3.	ACTH	93
6.4.4.	Der Dexamethason –Test	96
6.4.5.	Subgruppenbildung	98
6.5.4.1.	Endokrinologische Maße	99
6.4.5.1.1.	Freies Cortisol im Speichel (Morgenprofil)	99
6.4.5.1.2.	Freies Cortisol im Speichel (Tagesprofil)	101
6.4.5.1.3.	Freies Cortisol im Speichel nach CRH-Test	104
6.4.5.1.4.	Plasmacortisol nach CRH-Test	106
6.4.5.1.5.	ACTH nach CRH-Test	108
6.4.5.1.6.	Supersupprimierer nach Dexamethasontest	110
<b>7.</b>	<b>Diskussion und Ausblick</b>	<b>112</b>
7.1.	Zusammenfassung und Bewertung der Merkmale der Patientengruppe	112
7.2.	Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse	113
7.3.	Einschränkungen der Studie	117
7.4.	Ausblick	117
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>120</b>



<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>Tabelle 1:</b>	<b><i>Die Somatoformen Störungen nach ICD-10</i></b>
<b>Tabelle 2:</b>	<b><i>Die Somatoformen Störungen nach DSM IV</i></b>
<b>Tabelle 3:</b>	<b><i>Übersicht über die Funktionellen Gastrointestinalen Störungen (Drossmann et al., 1990)</i></b>
<b>Tabelle 4:</b>	<b><i>Übersicht über komorbide Störungen von FGIS nach ICD-10</i></b>
<b>Tabelle 5:</b>	<b><i>Übersicht über komorbide Störungen mit FGIS nach DSM IV</i></b>
<b>Tabelle 6:</b>	<b><i>Soziodemographische Merkmale der Gesamtstichprobe</i></b>
<b>Tabelle 7:</b>	<b><i>Übersicht über krankheitsrelevante Daten der Patienten</i></b>
<b>Tabelle 8:</b>	<b><i>Übersicht über psychische Störungen innerhalb des letzten Jahres vor der Untersuchung in Anzahl und %</i></b>
<b>Tabelle 9:</b>	<b><i>Übersicht über psychische Störungen in der Vergangenheit (&gt; 1 Jahr vor Beginn der Untersuchung) in Anzahl und %</i></b>
<b>Tabelle 10:</b>	<b><i>Übersicht über Prävalenz psychischer Störungen in Gegenwart und Vergangenheit in Anzahl und %</i></b>
<b>Tabelle 11:</b>	<b><i>Vergleich der Patienten- und Kontrollprobanden- gruppe (SOMS)</i></b>
<b>Tabelle 12:</b>	<b><i>Vergleich der Patienten- und Kontrollprobanden- gruppe (VSI)</i></b>
<b>Tabelle 13:</b>	<b><i>Vergleich der Patienten- und Kontrollprobanden- gruppe (FBL)</i></b>
<b>Tabelle 14:</b>	<b><i>Vergleich der Patienten- und Kontrollprobanden- gruppe (ADS)</i></b>
<b>Tabelle 15:</b>	<b><i>Vergleich der Patienten- und Kontrollprobanden- gruppe (STAI)</i></b>
<b>Tabelle 16:</b>	<b><i>Vergleich der Patienten- und Kontrollprobanden- gruppe (TICS)</i></b>
<b>Tabelle 17:</b>	<b><i>Vergleich der Patienten- und Kontrollprobanden- gruppe (FPI-Staninewerte)</i></b>

<b>Tabelle 18:</b>	<b><i>Vergleich der Patienten- und Kontrollprobanden- gruppe (FPI-Rohwerte)</i></b>	<b>76</b>
<b>Tabelle 19:</b>	<b><i>Freies Cortisol im Speichel (Morgenprofil)</i></b>	<b>78</b>
<b>Tabelle 20:</b>	<b><i>Psychometrische Kovariaten des Morgenprofils</i></b>	<b>80</b>
<b>Tabelle 21:</b>	<b><i>Weitere Kovariaten des Morgenprofils</i></b>	<b>81</b>
<b>Tabelle 22:</b>	<b><i>Freies Cortisol im Speichel (Tagesprofil)</i></b>	<b>82</b>
<b>Tabelle 23:</b>	<b><i>Psychometrische Kovariaten des Tagesprofils</i></b>	<b>83</b>
<b>Tabelle 24:</b>	<b><i>Weitere Kovariaten des Tagesprofils</i></b>	<b>84</b>
<b>Tabelle 25:</b>	<b><i>Freies Cortisol im Speichel nach CRH-Test</i></b>	<b>85</b>
<b>Tabelle 26:</b>	<b><i>Psychometrische Kovariaten des freien Cortisols im Speichel nach CRH-Test</i></b>	<b>87</b>
<b>Tabelle 27:</b>	<b><i>Weitere Kovariaten des freien Cortisols im Speichel nach CRH-Test</i></b>	<b>88</b>
<b>Tabelle 28:</b>	<b><i>Plasmacortisol nach CRH-Test</i></b>	<b>89</b>
<b>Tabelle 29:</b>	<b><i>Psychometrische Kovariaten des Plasmacortisols nach CRH-Test</i></b>	<b>91</b>
<b>Tabelle 30:</b>	<b><i>Weitere Kovariaten des Plasmacortisols nach CRH-Test</i></b>	<b>92</b>
<b>Tabelle 31:</b>	<b><i>ACTH nach CRH-Test</i></b>	<b>93</b>
<b>Tabelle 32:</b>	<b><i>Psychometrische Kovariaten des ACTH nach CRH-Test</i></b>	<b>95</b>
<b>Tabelle 33:</b>	<b><i>Weitere Kovariaten des ACTH nach CRH-Test</i></b>	<b>96</b>
<b>Tabelle 34:</b>	<b><i>Suppression nach Dexamethason-Test</i></b>	<b>96</b>
<b>Tabelle 35:</b>	<b><i>Quartile zur Subgruppenbildung (ADS)</i></b>	<b>98</b>
<b>Tabelle 36:</b>	<b><i>Quartile zur Subgruppenbildung (STAI)</i></b>	<b>98</b>
<b>Tabelle 37:</b>	<b><i>Quartile zur Subgruppenbildung (FBL)</i></b>	<b>98</b>
<b>Tabelle 38:</b>	<b><i>Quartile zur Subgruppenbildung (SOMS)</i></b>	<b>98</b>
<b>Tabelle 39:</b>	<b><i>Freies Cortisol im Speichel (Morgenprofil) bei ADS-Subgruppen</i></b>	<b>99</b>



<b>Tabelle 40:</b>	<b><i>Freies Cortisol im Speichel (Tagesprofil) bei STAI-Subgruppen</i></b>	102
<b>Tabelle 41:</b>	<b><i>Freies Cortisol im Speichel (Tagesprofil) bei FBL-Subgruppen</i></b>	103

# Abbildungs- und Graphikenverzeichnis

Seite

Abbildung 1:	<i>Störungsmodell der somatoformen Störungen nach Rief &amp; Hiller, 1998</i>	6
Abbildung 2:	<i>Informationsverlauf zwischen Nervensystem und Gastrointestinaltrakt, nach Drossmann (1994)</i>	19
Abbildung 3:	<i>Das Enteric Nervous System, nach Wood (2002)</i>	21
Abbildung 4:	<i>Schematische Darstellung der HHNA-Regulation</i>	35
Graphik 1:	<i>Anzahl der IBS/NUD Diagnosen in %</i>	65
Graphik 2:	<i>Anzahl der psychischen Störungen in der Gegenwart</i>	67
Graphik 3:	<i>Anzahl der psychischen Störungen in der Vergangenheit</i>	67
Graphik 4:	<i>TICS-Skalen</i>	75
Graphik 5:	<i>Morgencortisol</i>	79
Graphik 6:	<i>Tagescortisol</i>	83
Graphik 7:	<i>Freies Cortisol nach CRH-Test</i>	86
Graphik 8:	<i>Plasmacortisol nach CRH-Test</i>	90
Graphik 9:	<i>ACTH nach CRH-Test</i>	94

## 1. Einleitung

In den westlichen Industrienationen gehören die Funktionellen Gastrointestinalen Störungen zu den häufigsten Beschwerden. Innerhalb der funktionellen Störungen der Inneren- und der Allgemeinmedizin zeigen die des Magen- und Darmtraktes, wie das Irritable Bowel Syndrome und die Non Ulcer Dyspepsia, die höchste Prävalenz (vgl. Csef & Kraus, 1995). In gastroenterologischen Praxen haben bis zu 50% der neuen Patienten ein funktionelles Beschwerdebild. Seit mehreren Jahrzehnten werden Hypothesen zur Ätiologie der Funktionellen Gastrointestinalen Störungen gebildet, eine ausreichende Erklärung für die Genese des Beschwerdebildes gibt es jedoch bis heute nicht. Medizinische Behandlungsansätze zur Beseitigung der Symptome blieben größtenteils erfolglos. Allerdings, und mit großer Wahrscheinlichkeit sogar aus diesem Grund, weisen Patienten mit funktionellen Störungen im Vergleich zu anderen eine sehr hohe Inanspruchnahme verschiedener Ärzte und medizinischer Leistungen auf. Nach Tress (1997) fallen für jeden Patienten mit funktionellen Störungen im Vergleich zu anderen Patienten 6-fache Kosten im Krankenhausbereich, 14-fache Ausgaben im hausärztlichen Bereich und 9-fache persönliche Gesundheitskosten an. Zusätzlich entstehen hohe Kosten durch Arbeitsausfälle und vorzeitige Berentung.

Untersuchungen über den Zusammenhang von Stress und Funktionellen Gastrointestinalen Störungen haben gezeigt, dass psychische Belastung und darauf folgende emotionale Reaktionen sowohl die gastrointestinalen Funktionen beeinflussen als auch Symptome bei gesunden Personen auslösen können. Schon in der Umgangssprache wird die Verbindung zwischen Stress und Verdauungsvorgängen deutlich. Redewendungen wie „ich mach mir vor Angst gleich in die Hose“, „das schlägt mir auf den Magen“ oder „mir vergeht dabei der Appetit“ werden in belastenden Lebenssituationen geäußert und sind in der ein oder anderen Form in vielen Sprachen anzutreffen (siehe v.Uexküll, 1996, z.n. Schüffel, Loew, Enck & v.Uexküll). Weiterhin wird in der Literatur immer wieder auf Persönlichkeitstraits und psychologische Auffälligkeiten von sich in Behandlung befindenden Patienten mit Funktionellen Gastrointestinalen Störungen hingewiesen.

Aufgrund der offensichtlichen Stressabhängigkeit der Symptomatik erschien eine psychobiologische Betrachtung des Beschwerdebildes sinnvoll. Die

Psychoneuroendokrinologie, eine Teildisziplin der Psychobiologie, untersucht hormonelle und psychische Korrelate von Störungsbildern. Die klinische Forschung beschäftigt sich u.a. mit hormonellen Reaktionen auf Stress bzw. belastende Ereignisse und deren potentiellen Zusammenhängen mit der Entstehung und Aufrechterhaltung von spezifischen Beschwerden. Es existieren zahlreiche Befunde, die den Einfluss psychosozialer und psychologischer Faktoren auf die Reagibilität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse untermauern. Bisher gibt es allerdings noch wenig Untersuchungen, welche in diesem Kontext die Funktionellen Gastrointestinalen Störungen näher beleuchten.

Aus diesen Gründen wurde ein interdisziplinäres Forschungsprojekt<sup>1</sup> entworfen und durchgeführt, das die Zusammenhänge zwischen chronischer Stressbelastung, psychologischer Diagnostik, Dysregulation der HHNA und den funktionellen Störungen des Magen- und Darmtraktes untersuchen soll. Die Prävalenz und Chronifizierung dieser Störungsbilder sowie die damit verbundenen Kosten für unser Gesundheitssystem verdeutlichen den Bedarf an Methoden, die a) zur Diagnose, b) zur effektiven Behandlung und c) zur Aufklärung der Ätiologie der Funktionellen Gastrointestinalen Störungen einen Beitrag leisten können.

In Kapitel 2 wird zunächst auf Funktionelle Syndrome im allgemeinen eingegangen. Kapitel 3 beschäftigt sich dann speziell mit den Funktionellen Gastrointestinalen Störungen, deren Definition, Diagnosekriterien, Epidemiologie, Ätiologie, Komorbidität mit anderen psychischen Störungen und dem Bedingungsmodell. In Kapitel 4 wird ein Überblick über psychoendokrinologische Befunde der HHNA und deren Dysregulation bei psychischen Störungsbildern (u.a. Funktionelle Gastrointestinale Störungen) gegeben. In Kapitel 5 wird das eigene Vorhaben vorgestellt, dessen Ergebnisse in Kapitel 6 folgen. In Kapitel 7 werden diese kurz zusammengefasst, diskutiert und ein Ausblick für zukünftige Forschungsvorhaben gegeben.

---

<sup>1</sup> das von Frau Professor Dr. Ehlert und Herrn Professor Dr. Hellhammer beantragte und geleitete Forschungsprojekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert: Psychobiologische Parameter der Stressvulnerabilität und Stressprotektion bei funktionellen gastrointestinalen Störungen. Teilprojekt im Rahmen der Forschergruppe „Stressvulnerabilität und Stressprotektion“ (Eh 143/2-1), Deutsche Forschungsgemeinschaft HE 1013/1, 1013/2 (1997-1999).

## **2. Funktionelle Syndrome**

Die Funktionellen Gastrointestinalen Störungen (im folgenden FGIS), Irritable Bowel Syndrome (im folgenden IBS) und Non Ulcer Dyspepsia (im folgenden NUD), die in dieser Dissertation behandelt werden, gehören zu den Funktionellen Syndromen, auf die zunächst näher eingegangen werden soll.

### **2.1. Klärung des Begriffes**

Das "Funktionelle Syndrom" beschreibt funktionelle Beschwerden- ein Krankheitsbild, das sich durch körperliche Beschwerden an vegetativ versorgten Organen ohne organisches Korrelat oder strukturelle Veränderungen kennzeichnet (vgl. v.Uexküll & Köhle, 1996). Beschwerden reichen von genau lokalisierbaren Symptomen wie Kopf-, Herz- und Magenschmerzen bis hin zu vagen Gefühlen des Bedrücktseins und Beeinträchtigtseins (vgl. Hochmann & Hochapfel, 1995). Labor- oder pathologische Befunde liegen nicht vor, dennoch lassen sich eine erhöhte peristaltische Aktivität und Herzfrequenz sowie verspannte Muskelpartien feststellen. Diese Befunde gehen mit Schmerzerleben einher. Aus diesem Grund kann hier von einer Funktionsstörung, die keine eindeutige organische Ursache hat, gesprochen werden. Bei diesen Erkrankungen ist die Wechselwirkung zwischen somatischen Abläufen und psychischem Erleben sehr bedeutsam (vgl. Moshagen, 1997).

### **2.2. Physiologische und Pathogenetische Aspekte**

Das vegetative (autonome) Nervensystem steuert die Regelung der Organfunktionen, indem es das innere Milieu des Körpers kontrolliert und den Organismus den entsprechenden Bedürfnissen anpaßt. Dieser Regulationsablauf wird gesteuert durch den Hypothalamus, das sogenannte Integrationszentrum. Das limbische System ist ein weiteres Steuerungszentrum, welches die „Programmauswahl“ des Hypothalamus an die Bedürfnisse des Körpers anpaßt. Funktionelle Syndrome können durch eine Fehlregulation des vegetativen Nervensystems und seiner Steuerzentren entstehen, da es zur Fehlregulation einzelner Organe oder sogar ganzer Organsysteme kommen

kann (vgl. Schettler, 1981; Silbernagel & Despoplous, 1983). Eine Hyper- oder Hypotonie von Sympathikus bzw. Parasympathikus ist die Folge. Die Efferenzen des Parasympathikus erreichen über den Vagusnerv das Reizbildungssystem und bewirken bei Stimulierung beispielsweise Bradykardien. Eine parasympathische Stimulation des Magen-Darm-Kanals verstärkt dessen Motilität, Drüsensekretion und Defäkation. Ein erhöhter Sympathikustonus hemmt diese Funktionen und führt somit bis zur Obstipation (vgl. Schiffler, 1990). Von diesen Fehlregulationen am häufigsten betroffen sind das gastrointestinale und kardiovaskuläre System (vgl. v.Uexküll & Köhle, 1996).

Die Ursachen der funktionellen Syndrome sind komplexer Natur. Pöldinger (1988) beschreibt in seinem hirnphysiologischen Modell den Einfluss, den Emotionen, z.B. ausgelöst durch Stress, auf körperliche Symptome haben können. In seinem Modell werden Symptome der Angst einer Reaktion des Gehirns zugeordnet. Diesen Vorgang beschreibt er als eine Erregungsreaktion, die in der *Formatio reticularis* des Mittelhirns stattfindet. Im limbischen System werden als emotionale Erregung Gefühle von Angst, im vegetativen Nervensystem als vegetative Erregung eine Sympathikusaktivierung und die damit verbundenen funktionellen Änderungen, sowie als *spinales Arousal* ein erhöhter Muskeltonus, erzeugt.

### **2.3. Kriterien nach ICD-10 und DSM IV**

In Diagnosehandbüchern (vgl. *Tabelle 1 und Tabelle 2*) findet man den Begriff „Funktionelles Syndrom“ als „Somatoforme Störung“ wieder, in einer internationalen Revision wurde er durch ihn ersetzt (vgl. Csef, 1995). Obgleich die Begriffe sich weitgehend entsprechen, sind sie aber nicht identisch, da ihre Konzepte unterschiedlicher Art sind. Die *Somatoformen Störungen* gehen hauptsächlich von einer psychischen Erkrankung aus, während das *Funktionelle Syndrom* vermehrt das Zusammenwirken körperlicher und psychischer Einflüsse berücksichtigt (vgl. Moshagen, 1997). In diesem Zusammenhang muss bei der *Somatoformen Störung* auch eine klinisch bedeutsame Beeinträchtigung auf familiärer, beruflicher oder sozialer Ebene vorliegen, während das *Funktionelle Syndrom* dieses Kriterium nicht beinhaltet.

Das gemeinsame Charakteristikum der Somatoformen Störungen ist das wiederholte Vorhandensein von körperlichen Symptomen und Leiden, die einen medizinischen Krankheitsfaktor nahelegen, aber durch ihn nicht bzw. nicht vollständig erklärt werden können. Gleichzeitig beharren Patient/Innen meist trotz mehrfacher Verneinung der Ärzte darauf, daß sie an einer körperlichen Krankheit leiden. Selbst wenn Beginn und Anhalten der Symptome eng an Lebensereignisse oder Schwierigkeiten geknüpft sind, weigern sich Patient/Innen häufig sich über mögliche psychische Ursachen der Beschwerden auseinanderzusetzen (vgl. ICD-10, Dilling, Mombour & Schmidt, 1993; DSM IV, Saß, Wittchen & Zaudig, 1996).

***Tabelle 1: Die Somatoformen Störungen nach ICD-10 (Dilling, Mombour & Schmidt, 1993)***

F 45.0	Somatisierungsstörungen
F 45.1	Undifferenzierte Somatisierungsstörungen
F 45.2	Hypochondrische Störung
F 45.3.	Somatoforme autonome Funktionsstörung des
<i>F 45.30</i>	<i>kardiovaskulären Systems</i>
<i>F 45.31</i>	<i>oberen Gastrointestinaltraktes</i>
<i>F 45.32</i>	<i>unteren Gastrointestinaltraktes</i>
<i>F 45.33</i>	<i>respiratorischen Systems</i>
<i>F 45.34</i>	<i>urogenitalen Systems</i>
<i>F 45.38</i>	<i>sonstigen Organsystems</i>
F. 45.4	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung

***Tabelle 2: Die Somatoformen Störungen nach DSM IV (Saß, Wittchen & Zaudig, 1996)***

300.81	Somatisierungsstörung
300.81	Undifferenzierte somatoforme Störung
300.11	Konversionsstörung
	Schmerzstörung
300.7	Hypochondrie
300.7	Körperdysmorphie Störung
300.81	Nicht näher bezeichnete somatoforme Störung

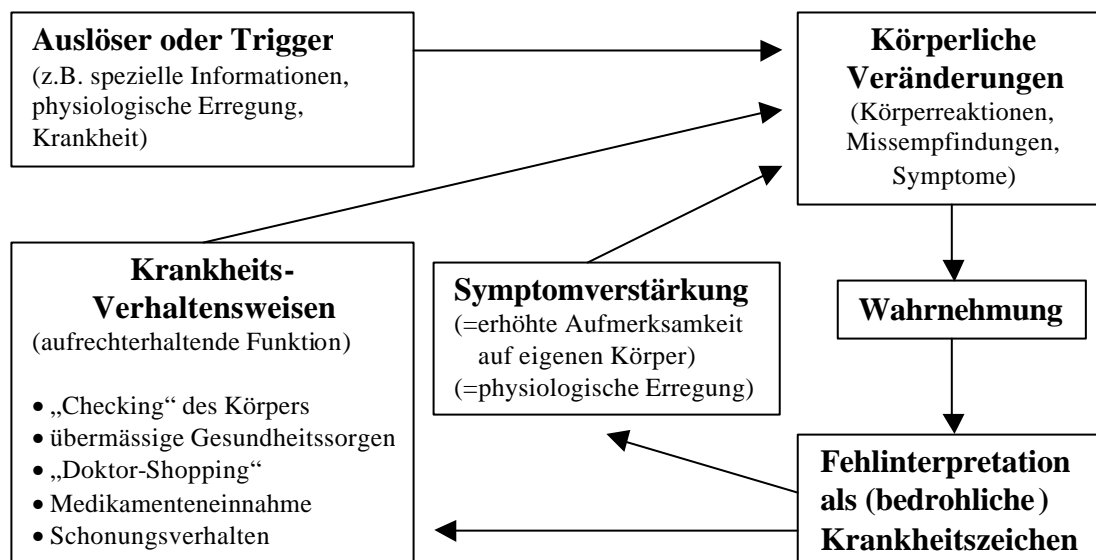
Differentialdiagnostisch ist es wichtig abzuklären, dass die funktionellen Beschwerden keine Begleitsymptome einer körperlichen und/oder psychischen Erkrankung sind, z.B. eines Magengeschwürs oder einer Depression. Zudem darf die Diagnose einer *Somatoformen Störung* nur dann gestellt werden, wenn die körperlichen Beschwerden mit einem erheblichen subjektiven Leiden bzw. mit Beeinträchtigungen auf sozialer, familiärer oder beruflichen Ebene einhergehen (vgl. Rief & Hiller, 1998).

## 2.4. Epidemiologie

Angaben über die Häufigkeit der Funktionellen Syndrome in Arztpraxen liegen zwischen 25% und 80%. Diese hohe Schwankungsbreite ist u.a. auf Diagnoseschwierigkeiten und begriffliche Ungenauigkeiten zurückzuführen. V. Uexkuell geht davon aus, dass die Funktionellen Syndrome in jedem Fall zahlenmäßig eine sehr große Gruppe darstellen, die eventuell größer ist als alle anderen zusammen. Bezogen auf westliche Industrieländer geben v.Uexküll und Köhle (1990) in einer Metaanalyse von 13 epidemiologischen Studien eine Auftretenshäufigkeit von 33% an.

## 2.5. Bedingungsmodell, Krankheitsverhalten und Chronifizierung

**Abbildung 1: Störungsmodell der somatoformen Störungen nach Rief und Hiller, 1998**





Die Autoren gehen davon aus, dass die körperlichen Beschwerden durch ungewohnte Körperreaktionen und Missempfindungen (z.B. Darmträgheit, prämenstruelle Wassereinlagerungen, Muskelverspannungen, etc.) entstehen. Die hierbei einwirkenden Mechanismen können unterschiedlicher Natur sein. So können Betroffene z.B. durch spezielle Informationen in einem Zeitungsartikel oder einer Fernsehsendung angeregt werden den eigenen Körper und den Gesundheitszustand genauer zu beobachten. Durch die resultierende Aufmerksamkeitszuwendung auf gewisse Körperfunktionen können dann harmlose Missempfindungen wie beispielsweise Muskelverspannungen intensiv wahrgenommen und als Symptome einer (beginnenden) Krankheit fehlinterpretiert werden. Weitere mögliche Auslöser sind physiologische Erregungen durch Stress oder aber Bagatellerkrankungen wie leichte Infekte des Magen- und Darmtraktes, der Atemwege usw. In gewissen Fällen können Beschwerden einzig und allein auf Aufmerksamkeitsprozesse zurückgeführt werden, wenn eine Person durch andauerndes Schlucken ein Kloßgefühl im Hals provoziert. Von großer Wichtigkeit bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Störung ist die Fehlinterpretation der Körpersensationen als bedrohliche Krankheit! Höchstwahrscheinlich werden die durch die Fehlbewertung entstandene Angst und physiologische Erregung dazu führen, dass die Person ihren Körper noch genauer beobachtet, was zu einer Verstärkung der bereits vorhandenen Symptome bzw. der Neuentwicklung weiterer Symptome führen kann. Darüber hinaus zeichnen sich Betroffene in der Regel durch zunehmendes Krankheitsverhalten aus. Sie versuchen durch fortwährende Arztbesuche ihre Beschwerden zu lindern. Dabei stoßen sie immer häufiger auf Unverständnis, drängen auf weitere Untersuchungen, wechseln die Ärzte und beginnen zu glauben, dass sie eine bisher unentdeckte Krankheit haben. Dieses so genannte *Doktorshopping* ist nur einer von mehreren **aufrechterhaltenden Faktoren** der Störung. Ein zweiter spiegelt sich in *Selbstuntersuchungen* wider, die ebenfalls zu einer Verschlimmerung der Symptome führen können, z.B. können Schmerzen im Brustbereich durch ständiges und unnatürliches Dehnen des Brustkörpers ausgelöst bzw. verstärkt werden. Drittens neigen Patient/Innen dazu ein *Schonungsverhalten* zu entwickeln, indem sie jegliche körperliche Anstrengung vermeiden. Dies hat zur Folge, dass geringere körperliche Anstrengungen unangenehme Symptome hervorrufen. *Medikamenteneinnahme* stellt auch ein Problem dar, zum einen, weil das Konzept der Betroffenen an einer somatischen

Krankheit zu leiden verstärkt wird, zum anderen weil die Nebenwirkungen der Medikamente weitere Symptome hervorrufen können.

(vgl. Rief & Hiller, 1998, *Abbildung 1*)

Da die beschriebenen Mechanismen nur eine Erklärung für die Entstehung und Chronifizierung somatoformer/funktioneller Beschwerden sind, sollen in *Abschnitt 3.7.* weitere kognitive Modelle herangezogen werden.

### **3. Funktionelle Gastrointestinale Störungen**

#### **3.1. Klärung des Begriffes**

Die Funktionellen Gastrointestinalen Störungen sind beschrieben als eine Kombination chronischer oder rezidivierender gastrointestinaler Symptome, die nicht durch strukturelle, biochemische oder organische Abnormalitäten erklärt werden können (vgl. Drossman, Thompson, Talley, Funch-Jensen, Janssens & Whitehead, 1990). Die Syndrome werden durch die sie kennzeichnenden Symptome beschrieben, zu deren Gebieten der Rachenraum, die Speiseröhre, der Magen, der Dünndarm, der Dickdarm und der Mastdarm gehören (vgl. Thompson, 1989; Drossman & Thompson, 1992).

#### **3.2. Kriterien nach Rom**

Die Diagnosestellung einer FGIS wirft Probleme bezüglich eindeutig definierbarer Symptome und Kriterien auf. Dies hat verschiedene Gründe. Zum einen gibt es noch kein eindeutiges multifaktorielles Ursachenmodell, zum anderen variieren die Symptombeschreibungen der einzelnen Patient/Innen. Darüber hinaus liegen keine physikalischen Meßmethoden vor, welche die Erkrankungen ausreichend verifizieren könnten, da keine organische Ursache besteht (vgl. Drossman et al., 1990). Folglich basiert die Diagnose der FGIS auf Selbstaussagen und Symptombeschreibungen der Patient/Innen. Wichtig hierbei ist zunächst, dass eine Ausschlussdiagnose hinsichtlich organischer Ursachen gestellt wird. Die Untersuchungen sollten Endoskopie, Kontrastaufnahmen des Magen-und-Darm-Traktes sowie Blutuntersuchungen einschließen. Um sowohl die Diagnose als auch die Einteilung der FGIS zu erleichtern, hatte sich 1988 in Rom unter der Leitung von D.A. Drossman ein Internationales Komitee von Gastroenterologen zusammengefunden, um klinisch bedeutsame Subgruppen anhand von symptomorientierten Kriterien zu identifizieren. Als Ergebnis dieser Konferenz wurden insgesamt 24 Gruppen von FGIS klassifiziert und symptomorientierten Kriterien zugewiesen (vgl. *Tabelle 3*).

<b>A</b>	<b>Functional Oesophageal Disorders</b>
A1	Globus
A2	The rumination syndrome
A3	Functional chest pain of presumed oesophageal origin
A4	Functional heartburn
A5	Functional dysphagia
A6	Unspecified functional oesophageal disorder
<b>B</b>	<b>Functional Gastroduodenal Disorders</b>
B1	<i>Functional dyspepsia</i>
B1a	Ulcer-like dyspepsia
B1b	Dysmotility-like dyspepsia
B1c	Reflux-like dyspepsia
B1d	Unspecified dyspepsia
B2	Aerophagia
<b>C</b>	<b>Functional Bowel Disorders</b>
C1	<i>Irritable bowel syndrome</i>
C2	Functional constipation
C3	Functional diarrhea
C4	Functional bloating
C5	Unspecified functional bowel disorder
<b>D</b>	<b>Chronic Functional Abdominal Pain</b>
<b>E</b>	<b>Functional Biliary Pain</b>
E1	Sphincter of Oddi dyskinesia
<b>F</b>	<b>Functional Anorectal Disorders</b>
F1	Functional incontinence
F2	Functional anorectal pain
F2a	Levator syndrome
F2b	Proctalgia fugax
F3	Pelvic floor dyssnergia
F4	Unspecified functional anorectal disorder

**Tabelle 3:** *Übersicht über die Funktionellen Gastrointestinalen Störungen (Drossman et al., 1990)*

Drossman et al. (1990) verweisen allerdings auf gewisse Probleme und Einschränkungen hinsichtlich der Entwicklung diagnostischer Kriterien:

1. Die FGIS bilden ein Kontinuum, auf dem sich Pathogenese und klinisches Erscheinungsbild überschneiden können.
2. Es können neben den FGIS andere funktionelle Störungen koexistieren.
3. Die Störungen variieren im Hinblick auf die Stärke der mit ihnen einhergehenden physiologischen Abnormitäten.
4. Die Diagnosen basieren auf Selbstauskünften der Patient/Innen, da bisher keine objektive Messmethode existiert. Die geäußerten Symptome der Betroffenen sind häufig nicht präzise genug, um sichere Kategorien zu bilden.
5. Der Erkenntnisgewinn bezieht sich auf eine selektive Stichprobe. Die meisten der Befunde kommen von Patient/Innen, die sich aufgrund der Beschwerden in ärztlicher Behandlung befinden. Es wird jedoch angenommen, daß es eine große Zahl an Betroffenen gibt, die keinen Arzt konsultieren.

### **3.2.1. Kriterien nach Rom für Irritable Bowel Syndrome**

Über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten treten folgende Symptome auf:

1. Abdominelle Schmerzen oder Unbehagen
    - A) erleichtert durch Defäkation und/oder
    - B) verbunden mit einer Änderung der Stuhlfrequenz und/oder
    - C) verbunden mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz
- und
2. Während mindestens 25% der Zeit zwei oder mehr der folgenden Merkmale:
    - A) Veränderte Stuhlfrequenz (“verändert” wird definiert als mehr als dreimal täglich oder weniger als dreimal wöchentlich)
    - B) Veränderte Stuhlfrequenz (hart, weich, wässrig)
    - C) Veränderte Stuhlpassagezeit (angestregtes Pressen, Gefühl der unvollständigen Entleerung)
    - D) Schleimabsonderung
    - E) Blähungen

( vgl. Drossman et al., 1990)

Hierbei fällt auf, dass sich die Symptome ausschließlich auf somatische Erscheinungen beziehen. Andere Autoren erachten zusätzlich psychische Auslösefaktoren als essentiell, um eine Diagnose stellen zu können (vgl. Csef, 1995). Nach Conen und Frey (1982) sprechen folgende Symptome ebenfalls für IBS:

- A. Schmerzverstärkung durch Stress und starke Emotionen
- B. Linderung der Beschwerden im Urlaub
- C. Rigide-angespanntes äußeres Erscheinungsbild
- D. Kein nächtliches Erwachen durch Schmerz
- E. Postprandiale Symptome morgens nach dem Erwachen
- F. Schmerzen im Liegen schwächer als im Stehen
- G. Eher normale Konsistenz des Stuhls

### **3.2.2. Kriterien nach Rom für Non Ulcer Dyspepsia**

Nach Drossman et al. (1990) stellen sich die Diagnosekriterien für NUD wie folgt dar:

1. Mindestens drei Monate Schmerzen oder Unbehagen im oberen Abdominalbereich und
2. Keine klinischen, biochemischen, endoskopischen oder ultrasonographischen Hinweise auf eine organische Krankheit, welche die Symptome erklären könnte.

*Ulcer-like dyspepsia (ulkusähnliche Dyspepsie)*

Mindestens drei der folgenden Merkmale sind notwendig, die Schmerzen im oberen Verdauungstrakt müssen aber vorherrschen:

- A) epigastrische Schmerzen
- B) Schmerzlinderung bei Nahrungsaufnahme (mehr als 25% der Zeit)
- C) Schmerzlinderung bei Gabe von H<sub>2</sub>-Blockern
- D) Schmerzentstehung häufig vor Mahlzeiten oder bei Hunger
- E) Gelegentliches Erwachen vor Schmerzen
- F) Periodische Schmerzen (Perioden von mind. zwei Wochen ohne Schmerzen wechselnd mit Perioden von Wochen oder Monaten mit Schmerzen)

*Dysmotility-like dyspepsia (Dyspepsie vom Motilitätstypus)*

Schmerzen sind nicht das dominierende Symptom. Das Unbehagen im oberen Verdauungstrakt sollte chronisch sein und mindestens drei der folgenden Merkmale aufweisen:

- A) frühes Sättigungsgefühl
- B) postprandiales Völlegefühl
- C) Übelkeit
- D) Würgereiz und/oder Erbrechen
- E) Blähungen und Spannungen im Oberbauch
- F) Verstärkung der Beschwerden bei Nahrungsaufnahme

*Reflux-like dyspepsia (refluxartige Dyspepsie)*

Zu der Dyspepsie sollten zudem folgende Symptome auftreten:

- A) Sodbrennen
- B) Aufstoßen von Magensaft oder Essen
- C) Brennende epigastrische Schmerzen

*Unspecified dyspepsia*

Dyspepsie mit Symptomen, welche die Kriterien für die oberen Untergruppen nicht erfüllt.

### **3.3. Ausschlusskriterien/Differentialdiagnosen**

Bei den FGIS müssen differentialdiagnostisch mehrere Erkrankungen ausgeschlossen werden:

1. Pathologische Veränderungen der Nachbarorgane, z.B. ein Ulcus des Magens, Gallensteine, Pankreatitis.
2. Erkrankungen der Schilddrüse, insbesondere Hyperthyreose, die zu starken chronischen Durchfällen führen kann.

3. Entzündliche Erkrankungen des Dün- und Dickdarms:
  - 3a. Morbus Crohn
  - 3b. Colitis Ulcerosa
  - 3c. Ulcus ventriculi
  - 3d. Ulcus duodeni
4. Nahrungsmittelunverträglichkeiten
5. Malabsorptionssyndrome (insbesondere Laktosemalabsorption)
6. *Helicobacter pylori*
7. Nebenwirkungen verschiedener Medikamente

### **3.4. Epidemiologie**

Die Angaben über die Häufigkeit von FGIS schwanken beträchtlich zwischen 6,5 und 70% (vgl. Ferguson, Sircus & Eastwood, 1977; Franken, 1978; Harvey, Salih & Read, 1983; Kruis, Thieme & Weinzierl, 1984; Lydiard, 2001), für westliche Industrienationen finden sich oft Angaben von ungefähr 35% der Bevölkerung (vgl. Drossman, Sandler, McKee & Lovitz, 1982; Bommelear, Rouch, Dapoigny & Deasalle, 1986; Thompson, Doteval, Drossman, Heaton & Kruis, 1989). Diese Diskrepanz ist auf Definitionsschwierigkeiten der einzelnen Krankheitsbilder, den uneinheitlichen Gebrauch der Begriffe „Prävalenz“ und „Inzidenz“ sowie stark variierende Patientenstichproben zurückzuführen. Unter 25% der Patienten mit funktionellen Darmbeschwerden hatten im vergangenen Jahr einen Arzt konsultiert. Die Patientenstichproben, an denen die Studien überwiegend durchgeführt werden, sind folglich sehr selektiv (vgl. Thompson & Heaton, 1980).

Saito, Schoenfeld und Locke (2002) beschreiben in einem Review von Artikeln der Jahre 1966 bis 2000 in Nordamerika IBS Prävalenzraten von 3 bis 20%, von denen die meisten zwischen 10% und 15% liegen. Heitkemper, Jarett und Bond (2002) postulieren, dass 8 bis 20% der Bevölkerung der westlichen Industrienationen an IBS erkranken.



Die Prävalenzraten für NUD schwanken zwischen 20 und 40% (vgl. Talley, Zinsmeister, van Dyke et al., 1991; Heaton, Donneell, Braddon et al., 1992; Jones & Lydeard, 1992; Drossman, Li, Andrizzi et al., 1993).

Im Vergleich zu funktionellen Störungen des Magen-Darm-Traktes werden Diagnosen des oberen Verdauungstraktes eher selten gestellt (siehe Hotz & Rösch, 1990, z.n. Linhart, 1987), IBS und NUD kommen am häufigsten vor. Zwischen 20 und 50% der den gastroenterologischen Praxen zugewiesenen Patienten werden mit IBS (vgl. Mitchell & Drossman, 1987), bis zu 40% mit NUD (vgl. Mitchell & Drossman, 1987; Olden, 1996) diagnostiziert.

Nach Drossman et al. (1993) liegt der Beginn der Erkrankung meistens zwischen 15 und 34 Jahren, in Einzelfällen früher oder später im Leben. Darüber hinaus ist der Anteil der an IBS erkrankten Frauen mit 14,5% fast doppelt so hoch wie jener der Männer mit 7,7%. Auch Heitkemper et al. (2002) beschreiben höhere Prävalenzraten für Frauen, Saito et al. (2002) fanden in ihrem Review Geschlechterverteilungen zwischen 2:1 und 1:1 (Frauen : Männer). Die Prävalenz bei NUD dagegen liegt bei Männern mit 26,8% leicht über dem der Frauen mit 24,1%. Der höhere Prozentsatz der betroffenen Frauen ist nach Drossman (1996) u.a. darauf zurückzuführen, dass Frauen in den westlichen Industrienationen eher einen Arzt aufsuchen als Männer und somit auch eine höhere Tendenz haben über ihre Symptome zu berichten. In Indien, wo eher Männer zum Arzt gehen, ist die ermittelte Prävalenzrate für Männer höher als für Frauen (vgl. Pimparkar, 1970).

### **3.5. Ätiologische und Pathogenetische Ansätze**

#### **3.5.1. Störung der Motilität**

Es liegen inzwischen verschiedene Untersuchungen vor, die einen Zusammenhang zwischen Funktionellen Gastrointestinalen Störungen und Motilitätsstörungen der glatten Eingeweidemuskulatur des Magen-und Darmtraktes vermuten lassen.

Nach Drossman (1982) zeigten Patienten mit IBS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in Ruhephasen keine auffällige Motilität des Darmes. Als Reaktion auf verschiedene Stimuli wiesen IBS Patienten jedoch eine erhöhte Dick- und Dünndarmmotilität auf: nach Nahrung und während intraluminaler Dehnung mittels eines Ballons (vgl. Abrahamsson, 1987), nach intravenöser Gabe von Cholecystokinin (vgl. Harvey & Read, 1973) und nach psychologischen und physikalischen Stress (vgl. Drossman & Thompson, 1992; Kellow, Langeluddecke, Eckersly, Jones & Tennant, 1992; siehe Drossman, Richter & Talley, 1994, z.n. Thompson, 1994). Verschiedene Untersuchungen zeigten eine Differenzierung der Patienten mit Diarrhoe und Obstipation, erstere haben einen beschleunigten letztere einen verlangsamten Dünndarmtransit (vgl. Cann et al., 1983; Stivland et al., 1991).

Bezüglich NUD fand Peterson (1982), daß die funktionelle Dyspepsie mit einer elektromyographisch nachweisbaren geringeren Magenmotilität, die in einer verzögerten Entleerung des Magens resultiert, einhergeht (vgl. Talley, Shuter, McCruden, Jones, Hoschl et al., 1989). Diese Veränderungen sind elektromyographisch nachweisbar (vgl. You, 1980) und finden sich bei bis zu über 50% der betroffenen Patienten (vgl. Malagelada, Camilleri & Stanghellini, 1985; Kerlin, 1989). Die Kontraktilitätsanomalien treten auch während der Nacht auf (vgl. Kellow, Eckersly & Jones, 1990). Nach Holtmann und Goebell (1992) ist es äußerst wahrscheinlich, dass die Störung der Motilität im Übergang von der interdigestiven zur postprandialen Phase lokalisiert ist, da in einer Untersuchung von Malagelada, Camilleri und Stanghellini (1985) das interdigestive Motilitätsmuster normal war, während eine Hypomotilität vor allem postprandial auftrat.

Vermutlich sind eine Vielzahl von Faktoren, wie z.B. myoelektrische Aktivität, Neurotransmitter, Darmopiate usw. prädisponierend dafür, dass Patienten mit FGIS auf verschiedene Stimuli mit Motilitätsstörungen reagieren (vgl. Drossman & Thompson, 1992; siehe Drossman, Richter & Talley, 1994, z.n. Thompson, 1994). Allerdings gibt es Ergebnisse aus Studien, welche die Annahme, dass Motilitätsstörungen alleinige Ursache für FGIS sind, verwerfen. Motilitätsstörungen können als Spasmen, anhaltende Körpersensationen und Schmerz wahrgenommen werden. Die gesteigerte Motilität ist jedoch nicht immer proportional zum wahrgenommenen Schmerz (vgl. Almounajed & Drossman, 1996). Außerdem sind

Befunde zur Verbesserung der Beschwerden nach Verabreichung von motilitätswirksamen Pharmaka nicht einheitlich. Davis, Clench und Mathias (1988) fanden, dass sich die Beschwerden bei Patienten nach Einnahme besserten. Dagegen sprechen jedoch Befunde von Corinaldesi et al. (1987), die besagen, dass sich die Beschwerden nicht linderten, wenn die anormalen Motilitätsmuster beseitigt waren, bzw. dass sich die Motilitätsmuster nicht bei allen Patienten verbessern ließen. Darüber hinaus standen die objektiven Motilitätsveränderungen nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit den subjektiven Beschwerden.

### **3.5.2. Störung der viszeralen Perzeption**

Bei diesem Konzept handelt es sich um eine herabgesetzte Schmerzschwelle im gastrointestinalen Bereich, der Speiseröhre, Magen, Dünndarm, Dickdarm und Anorektum einschließt. So nahmen Patienten mit NUD im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen einen im Magenfundus stufenweise insufflierten Ballon einerseits bei geringerem Volumen wahr und gaben andererseits zu einem früheren Zeitpunkt abdominelle Schmerzen an (vgl. Bradette, Pare, Douville & Morin, 1991; Mertz, Lembo, Sntis, Raean, Hish & Mayer, 1993). Ebenso zeigten Patienten mit IBS verglichen mit gesunden Kontrollpersonen bei Dehnung des Rektums, Kolons oder Ileums mittels Balloninsufflierung eine signifikant höhere Schmerzwahrnehmung (vgl. Whitehead, Engel & Schuster, 1980). Hinzu kommt, dass eine Dehnung des Dün- und Dickdarms bei IBS Patienten ebenfalls einen Stuhl drang provozieren kann (vgl. Mertz, Naliboff, Munakata, Niazi & Mayer, 1995). Die genauen Gründe für die Veränderungen der viszeralen Perzeption sind bis heute nicht bekannt. Im folgenden sollen verschiedene Erklärungsansätze aufgelistet werden:

- 1.) Es wird vermutet, daß eine veränderte Rezeptorsensitivität im Bereich des Magens, bzw. des Darms vorliegt. (vgl. Mertz et al., 1995)
- 2.) Nicht die vom GIT ausgehenden Efferenzen sind für die Symptome verantwortlich, sondern vielmehr die Verarbeitung und Bewertung intestinaler und extraintestinaler Informationen im Zentralen Nervensystem. Erkenntnisse von Holtmann und Goebell (1992) besagen, dass bei Patienten mit

funktioneller Dyspepsie die Intensität der gastrointestinalen Beschwerden mit denen extragastrointestinaler korreliert.

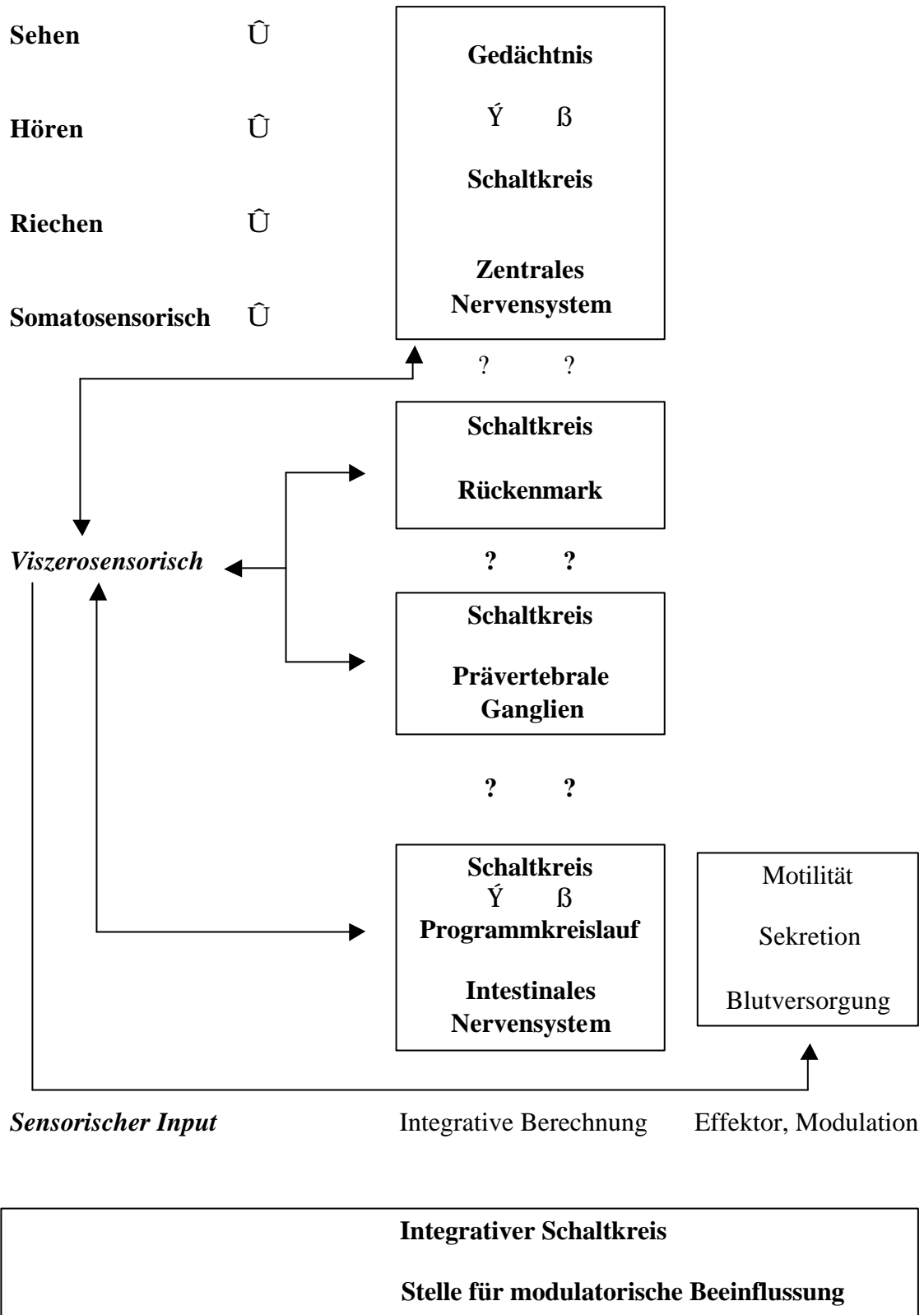
- 3.) Eine Veränderung der zentralnervösen Modulation der Afferenzen und der vom GIT ausgehenden Efferenzen ist entscheidend. Die Schmerzschwelle ist bei Patienten mit FGIS nicht generell herabgesetzt (vgl. Whitehead, Holtkotter, Enck & Hoezl, 1990), auf einen kutanen Hautreiz, sowie auf Kälte reagieren Betroffene mit einer erhöhten Schmerzschwelle (vgl. Cook, van Eeden & Collins, 1987).

Die wichtigste Frage hierbei ist, ob die Beschwerden auf lokale Effekte, z.B. durch hypersensible viszerale Perzeption, oder auf zentrale, im Sinne einer veränderten zentralnervösen Schmerzverarbeitung, zurückzuführen sind. In diesem Zusammenhang wird derzeit diskutiert, ob die veränderte Schmerzwahrnehmung von IBS Patienten auch von der kognitiven Wahrnehmung und Bewertung abhängt. Eine intensive Beachtung und Wahrnehmung abdomineller Empfindungen, z.B. in Stress- und emotionalen Belastungssituationen könnte beispielsweise zu Durchfall, abdominellen Schmerzen o.ä. führen, was an sich wieder den Regelkreis der Ängste verstärken könnte (vgl. Deter & Wienbeck, 1998). In diesem Zusammenhang fanden Dickhaus, Mayer, Firooz, Stains, Conde et al. (2003), dass IBS-Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen eine Balloninsufflierung im Rektum unter Stressbedingungen als intensiver und unangenehmer wahrnahmen als unter entspannten Bedingungen.

### **3.5.3. Brain-Gut-Link**

Ein psychosomatisches Erklärungsmodell, das derzeit in angloamerikanischen Ländern favorisiert ist, verbindet die bisher genannten Ansätze und bringt Aufschluß über die Wechselwirkungen der einzelnen Komponenten. (vgl. Csef, 1996)

**Abbildung 2: Informationsverlauf zwischen Nervensystem und Gastrointestinaltrakt, nach Drossman (1994)**



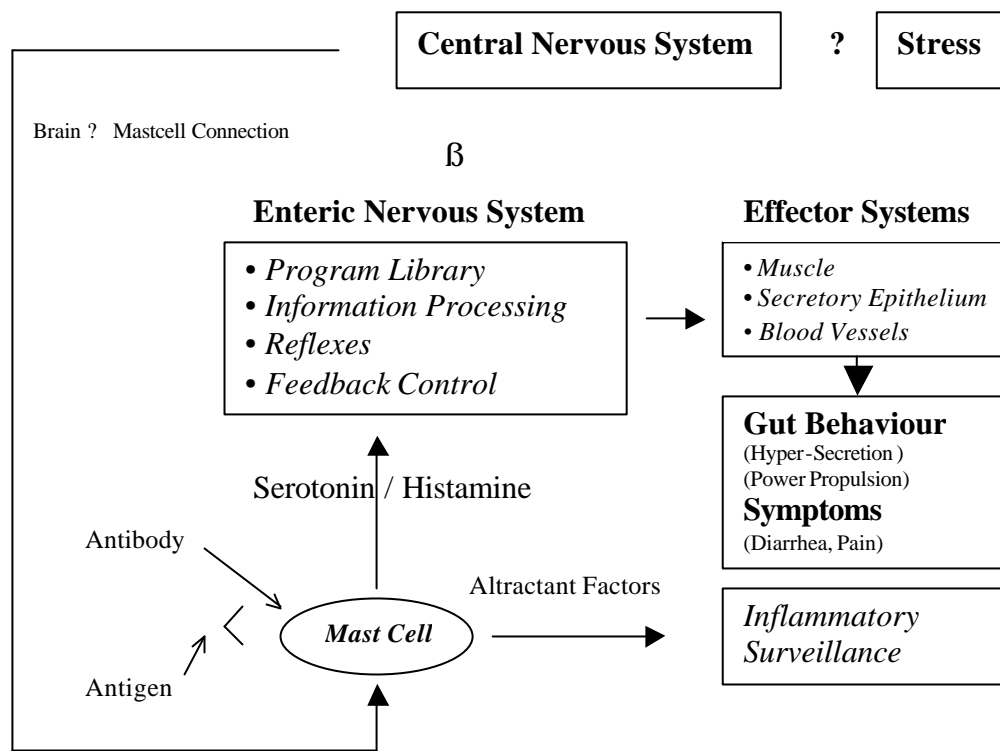
Das Konzept des Brain-Gut-Link geht davon aus, daß externe (Sehen, Hören, Riechen und Somatosensorik) und interne sensorische Informationen (Gedanken und Gefühle) über neurale Schleifen in das Zentrale Nervensystem (ZNS), das Rückenmark, die prävertebralen Ganglien und das intestinale Nervensystem gelangen und dort integriert werden (vgl. *Abbildung 2*). Dies bedeutet, daß interne sensorische Informationen wie Gefühle und Gedanken Einfluß auf die gastrointestinale Wahrnehmung, Motilität und Sekretion nehmen können (Almounajed & Drossman, 1996).

IBS und andere FGIS sind nach Annahme von Drossmann (1994a) auf eine Kombination von einer Dysregulation im Brain-Gut-Link sowie einer gesteigerten nozizeptiven Aktivität im Auerbach-Plexus zurückzuführen. So kann es beispielsweise durch abnorme Übertragungsmechanismen im ZNS zu einer veränderten Schmerzwahrnehmung kommen (vgl. Lynn & Friedmann, 1995). Das stark innervierte Nervengeflecht im ZNS, neuroendokrine Stoffe im Darmnervensystem und bestimmte Gehirnzentren verbinden psychologischen Stress (vgl. Baber, Dourish & Hill, 1989) mit gastrointestinalen Dysfunktionen. Außerdem ist das Vorhandensein von Neurotransmittern in Gehirn und Darm nachgewiesen, die sowohl die Schmerzwahrnehmung als auch intestinale Funktionen und Verhalten beeinflussen (vgl. Drossman, 1993). Der Neurotransmitter, das „Brain-Gut-Peptid“ Cholecystokin (im folgenden CCK), wird z.B. im oberen Dünndarm und in den Ganglien des oberen Darmtraktes freigesetzt und greift so in das endokrine System ein. Zum einen aktiviert es die motorische Aktivität des Kolons (vgl. Meyer, Beglinger & Jansen et al., 1989), zum anderen wirkt es hocheffektiv auf das Zentrale Nervensystem (vgl. Macht, Schultz-Gambard & Morley, 1995), indem es an Opiatrezeptoren der Nervenzellen anbindet und damit möglicherweise körpereigene Opiate moduliert. Daher wird es mit den Belohnungszentren des Gehirns in Verbindung gebracht (vgl. Birbaumer & Schmidt, 1990), die einen starken Einfluß auf emotionale Prozesse, Gefühlsmuster und Stimmungen, wie beispielsweise Depressionen, ausüben (vgl. Macht, Schultz-Gambard & Morley, 1995). Daraus kann gefolgert werden, daß psychologische Prozesse über die CCK Sekretion einen Einfluß auf den Darm haben, der sich wiederum über CCK auf die Psyche auswirken kann. Es ist weiterhin nachgewiesen worden, daß auch andere Neurotransmitter einen wechselwirkenden Einfluß zwischen Psyche und Gastrointestinaltrakt haben, z.B.

Serotonin (vgl. Malagelada, Camilleri & Stanghellini, 1986) und das Thyrotropin-Releasing-Hormone (vgl. Beglinger & Degen, 2002).

Wood (1989, 1994 und 1998) postuliert sogar ein sogenanntes „Minibrain“ im Gastrointestinaltrakt. Dieses Enteric Nervous System (ENS), welches eingegangene Informationen speichern und Reflexe und Feedback ausüben kann, kontrolliert Funktionen im Magen- und Darmbereich. Es ist sowohl direkt als auch indirekt über die Mastzellen mit dem Zentralen Nervensystem verbunden. Nach dem Autor (2002) kann psychologischer Stress somit zum einen direkt über das ZNS als auch indirekt über die Mastzellen auf das ENS wirken (vgl. *Abbildung 3*).

**Abbildung 3: Das Enteric Nervous System, nach Wood (2002)**



### 3.5.4. CRF

Ein weiterer mehrfach diskutierter Botenstoff ist zentralnervöses CRF. Zentralnervöses CRF ist möglicherweise die biopsychologische Verbindung zwischen Stress und gastrointestinalen Symptomen. CRF hat regulatorische Funktionen in

Bezug auf endokrine, viszerale und immunologische Reaktionen bei Stress und Angst (vgl. Owens, M.J. & Nemeroff, C.B., 1991; Turnbull, A.V. & Rivier, C., 1997). Ein Überschuss wird als potentielle Ursache für Stressbezogene Magen- und Darmerkrankungen gesehen. Diese Annahme wurde bisher allerdings nur in Tierversuchen überprüft. Hierbei ist folgende Schwierigkeit zu beachten: meistens ist ein operativer Eingriff in das Gehirn, z.B. durch Applikation von Nadeln, notwendig.

Durch die Gabe von CRF in den Ventriculus lateralis (vgl. Lenz, 1990) und in den paraventriculären Kern (PVN) (vgl. Mönnikes, Schmidt & Taché, 1993) nimmt die Dickdarmmotilität zu, während die des oberen Verdauungstraktes gehemmt wird. Gehemmt wird ebenfalls die Sekretion von Galle und Pankreas (vgl. Lenz, Messmer & Zimmermann, 1992) und die Säureproduktion des Magens (vgl. Druge, Raedler, Gerten & Lenz, 1989). Diese Effekte konnten durch einen CRF-Antagonisten wieder aufgehoben werden (vgl. Mönnikes, Schmidt, Tebbe, Bauer & Taché, 1994; Taché, Mönnikes, Bonaz, Suto & Rivier, 1994). Bis zum heutigen Tage konnten zwei CRF Subrezeptoren, namentlich CRF<sup>1</sup> und CRF<sup>2</sup>, sowohl in Gehirnen von Ratten als auch in denen von Menschen nachgewiesen werden (vgl. Chalmers, Lovenberg & Grigoriadis, 1996; Taché, Marlinez, Million et al., 1999). Der CRF<sup>1</sup> Rezeptor ist vornehmlich in der Hirnanhangsdrüse, dem Riechorgan und dem cerebralen Cortex lokalisiert, während sich der CRF<sup>2</sup> Rezeptor, den es in der alpha, beta und gamma Form gibt, im lateralen Septum, dem Hypothalamus, der Amygdala und dem Hirnstamm befindet (vgl. Taché, Martinez, Million et al., 1999). Beglinger & Degen (2002) postulieren, dass CRF<sup>2</sup> eine Rolle bei der Inhibition der Magenentleerung spielt, während CRF<sup>1</sup> sich eher auf die Aktivität des Kolons auswirkt. Bei diesen Vorgängen werden wahrscheinlich der Vagusnerv inhibiert und sowohl das parasympathische System als auch die noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus stimuliert (vgl. Stratakis & Chrousos, 1995). Bei Injektion von CRF außerhalb des PVN konnten bisher keine Effekte gefunden werden (vgl. Williams, Peterson, Villar et al., 1987; Mönnikes, Raybould, Schmidt et al., 1993; Mönnikes, Raybould, Taché et al., 1999; Taché, Martinez, Million et al., 2001). Die Rolle des peripheren CRF wird kontrovers diskutiert. Einige Befunde sprechen gegen eine alleinige Wirkung (vgl. Wobster, Lewis, Torpy et al., 1996; Nozu, Martinez, Rivier et al., 1999; Taché et al., 1999) auf die Magen- und Darmmotilität bei Ratten, Mäusen und Hunden. Bei Studien mit menschlichen Probanden konnten Kern et al. (1997) eine Inhibition der



Säuresekretion des Magens durch intranasale Applikation von CRF nachweisen. Fukudo, Nomura & Hongo (1998) fanden nach intravenöser Applikation von 2 µg/kg CRF eine erhöhte Motilität des Dickdarms und eine verminderte Motilität des Zwölffingerdarms in einer Gruppe von IBS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden. In beiden Fällen war die Reaktion in der Patientengruppe signifikant stärker ausgeprägt.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Indizien für einen Zusammenhang zwischen Stress und gastrointestinaler Aktivität, bzw. Störungen zunehmen. Die häufigsten sind eine verlangsamte Magenentleerung und eine beschleunigte Darmentleerung durch Stress (zentralnervöses CRF). Es ist äußerst wahrscheinlich, daß diese auch beim Menschen ausgelöst werden.

### **3.5.5. Psychosoziale und psychologische Faktoren**

1945 wurde der Einfluss von Emotionen auf die physiologischen Reaktionen des Darms erstmals systematisch untersucht. Almy et al. (1947 und 1949) erzeugten mittels eines Interviews starke Emotionen bei dem zu untersuchenden Kollektiv. Sie fanden heraus, dass IBS-Patienten bei dem Gefühl von Hilflosigkeit mit einem Absinken, und bei dem Gefühl von Ärger und Feindseligkeit mit einem Anstieg der kontraktilen Aktivität reagierten. 1951 postulierte Almy, dass die Darmmotilität ein Korrelat emotionaler Reaktionen sei. Die erhöhte Darmmotilität bei IBS-Patienten erklärte er mit einer erhöhten Anzahl von Konflikten, die emotionale Reaktionen und Beschwerdenauslösende Darmreaktionen hervorriefen. Jahrzehnte später zeigten weitere Untersuchungen, dass durch emotionale Reaktionen hervorgerufene gastrointestinale Reaktionen auch bei gesunden Menschen zu beobachten sind (vgl. Drossmann et al, 1982), allerdings in geringerem Ausmaß als bei Patienten mit FGIS (vgl. Chaudhary & Truelove, 1962; Craig & Brown, 1984; Kumar & Wingate, 1985; Welgan, Meshkinpour & Beeler, 1988; Camilleri & Neri, 1989). Die Unterschiede zwischen Patienten mit FGIS und „Gesunden“ sind allerdings nicht so groß, dass man die beiden Gruppen anhand dieses Merkmales unterscheiden kann. Feindselige Gefühlsinhalte führen bei Patienten in 70%, und bei „Gesunden“ in 50% der Fälle zu

einer Steigerung der Kontraktilität im Sigma. Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit sowie Selbstaufgabe bewirken eine Tonusreduktion und wellenförmige Kontraktionen, die verschwinden, wenn die Person im Interview weint. Aus diesen Befunden ist zu schließen, dass nicht die Emotionen allein zu den beschriebenen FGIS führen. Deter & Wienbeck (1998) fanden heraus, dass Patienten mit IBS zu erwartende negative Emotionen häufig nicht äußern und scheinbar auch nicht erleben. Aus diesem Grund werden die in Stress-Situationen gezeigten Darmsymptome teilweise auch als Affektäquivalente aufgefasst. Weiterhin fällt auf, dass Patienten ihre Beschwerden oft sehr genau beschreiben können, den Zusammenhang zwischen Lebenssituation und körperlicher Symptomatik jedoch häufig nicht wahrnehmen.

Ebenfalls in den 40er Jahren (1946) fanden Halstedt et al. als erste einen Zusammenhang zwischen psychosozialen Belastungen und NUD. Deter und Wienbeck (1998) zeigten in ihrer Untersuchung ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Schwere körperlicher Symptomatik und psychosozialen Stressoren wie Kritische Lebensereignisse (im folgenden KLE), Beziehungsbelastungen und geringer sozialer Unterstützung. Es herrscht bis zum heutigen Tage allerdings keine Einigkeit darüber, ob diese Faktoren wirklich ursächlich im Sinne eindeutiger ätiologischer Variablen wirken. Bass (1986) postuliert, dass akuter Stress und KLE die gastrointestinale Aktivität über das autonome Nervensystem und humorale Mechanismen direkt verändert. Andere Autoren gehen eher von einer Modulierung durch psychologische und psychosoziale Faktoren aus, d.h., dass sie das ärztliche Konsultationsverhalten (vgl. Smith et al., 1990) und das Empfinden des Patienten verändern. Hierzu gehören erhöhte Schmerzberichterstattung, Medikamenteneinnahme, häufigere Arztbesuche, sowie Inanspruchnahme von alternativen Behandlungsmethoden (vgl. Creed, Craig & Farmer, 1988; Drossman, Leserman, Nachman, Li, Gluck, Toomey & Mitchell, 1990).

Insgesamt gesehen besteht Einigkeit darüber, dass psychosoziale Faktoren bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von IBS und NUD eine wichtige Rolle spielen. Eine hohe Korrelation zwischen physiologischen Magen- und Darmreaktionen und emotionalen Verfassungen wie Angst, Ärger und Traurigkeit (vgl. Friedman & Snape, 1946; Almy, Abbot & Hinkle, 1950; Welgan, Meshkinpour & Beeler, 1988) ist seit

langer Zeit unumstritten. In welchem spezifischen Zusammenhang diese Variablen und Körpersymptome stehen ist noch nicht hinreichend geklärt.

### **3.5.6. Persönlichkeitsfaktoren**

Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Störungen werden als ängstlicher (vgl. Magni, Mario, Bernasconi & Mastropalola, 1987), depressiver (vgl. Hill & Bendis, 1967) und neurotisch-hypochondrischer (vgl. Talley, Fung, Billiagan, McNeil & Piper, 1986; Bennet, Beaurepaire, Langeludekke, Kellow & Tannant, 1991) beschrieben als gesunde Kontrollpersonen (vgl. Drossman et al., 1988; Talley et al., 1990; Walker, Roy-Byrne, Katon, Li, Amos & Jiranek, 1990), aber auch als klassische Psychosomatik Patienten (siehe v.Uexküll, 1996, z.n. Schüffel & v.Uexküll, 1990). Haug, Sverbak, Wilhelmsen, Berstad & Ursin (1994) fanden signifikant höhere Ausmaße an State und Trait Angst, Depression und verschiedenen somatischen Beschwerden außerhalb des GIT bei NUD Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen oder Patienten mit klassischen psychosomatischen Erkrankungen des Magen- und Darmtraktes. Schwarz, Blanchard, Berreman, Scharff, Taylor, Greene et al. (1993) fanden höhere Depressivitäts- und State/Trait Angst Werte bei IBS Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. In einer Studie von Fock, Chew, Tay, Peh, Clan und Pang (2001) unterschieden sich nur die an IBS erkrankten Frauen von Patientinnen mit organischen Darmbeschwerden, sie hatten auf der Neurotizismusskala höhere, in dem Bereich „Soziale Anerkennung“ niedrigere Werte. Die untersuchten männlichen Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Folglich scheint es hier Geschlechtsunterschiede zu geben, die weiter verfolgt werden müssen. Bei alledem muss allerdings wieder beachtet werden, dass es sich bei den untersuchten Patienten um Personen handelt, die entweder stationär oder ambulant in Behandlung waren, und die somit nur einen kleinen Anteil der an FGIS leidenden Personen ausmachen. Drossman, Li und Androussi (1993) gehen davon aus, dass nur 25% der Patienten einen Arzt aufsuchen. Sandler et al. (1984) zeigten in einer Studie, dass diese so genannten Nicht-Patienten keine psychopathologischen Auffälligkeiten gegenüber gesunden Kontrollpersonen aufwiesen. Tanum und Malt (2001) verglichen Personen mit FGIS, die keine psychopathologischen Auffälligkeiten aufwiesen, mit gesunden Kontrollpersonen. Sie fanden, dass sich die

beiden Gruppen nur auf einer der neun Skalen Feindseeligkeit und auf einer der fünf Skalen Persönlichkeit - namentlich verdeckte Aggressionen und Neurotizismus (an FGIS erkrankte Personen hatten höhere Werte) - unterschieden. Gleichzeitig zeigten sie, dass die Ausprägung dieser Faktoren einen Einfluß auf Schmerzberichte hat. Talley (1990) ergänzt diese Ergebnisse mit seiner Feststellung, dass Nicht-Patienten außerdem gegenüber Patienten ein besseres Coping bezüglich des Erlebens von Krankheiten und schwächer ausgeprägte Verleugnungsstrategien besitzen. Weiterhin belegen Untersuchungen, dass Patienten, die wegen ihrer FGIS häufig einen Arzt aufsuchen, diesen auch wegen anderer Beschwerden häufiger konsultieren (vgl. Sandler et al., 1984).

### **3.5.7. Zusammenfassung der ätiologischen und pathogenetischen Erklärungen**

Nach der Darstellung der eben aufgeführten physiologischen und psychologischen Erklärungsmodelle wird zusammenfassend deutlich, dass die Ätiologie der FGIS bisher nicht vollständig geklärt werden konnte. Die Diagnose stützt sich auf die klinischen Symptome, die von den Patienten berichtet werden. Wie bereits erwähnt sind eben diese Symptome sehr vielschichtig, was den Rückschluss zulässt, dass nicht ein einziger, sondern mehrere pathologische Mechanismen für die Erkrankungen verantwortlich sind. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass überwiegend bei Personen, die als Patienten bezeichnet werden, Persönlichkeitstraits, wie erhöhte Ängstlichkeit, Depressivität und Neurotizismus gefunden werden, während Nicht-Patienten keine psychopathologischen Auffälligkeiten aufweisen. Es ist davon auszugehen, daß eben diese Faktoren dazu beitragen, daß Patienten einen Arzt aufsuchen und ein ausgeprägtes Krankheitsverhalten zeigen, wobei ein eindeutiges psychologisches Make-up der an FGIS leidenden Personen bislang ungeklärt bleibt.

### **3.6. Komorbidität mit anderen psychischen Störungen**

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß Patienten mit FGIS im Vergleich zu Patienten mit entzündlichen Magen- und Darmerkrankungen und gesunden Kontrollpersonen eine hohe Komorbidität mit anderen psychischen Störungen, wie

Depression-, Angst- und anderen Somatoformen Erkrankungen (zur Übersicht vgl. *Tabelle 4 und 5*) haben (vgl. Blanchard, Scharf, Schwarz et al., 1990; Haug, Svebak, Wihelmsen et al., 1994; Masand, Kaplan, Gupta et al., 1995; Masand, Kaplan, Gupta & Bhandary, 1997; Blanchard & Scharf, 2002). Nach Fock et al. (2001) gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede im psychopathologischen Make-up von IBS-Patienten. In ihrer Studie hatten 62,5% der IBS Patientinnen im Vergleich zu 16,7% der Patientinnen mit organischen Darmbeschwerden eine psychologische Diagnose, die beiden Gruppen der Männer unterschieden sich nicht. Auch die Lebenszeitprävalenz der eben genannten Störungen ist einigen Untersuchungen zufolge erhöht (vgl. Walker, Gelfand & Katon, 1995). Einige Studien hingegen konnten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (vgl. Thornton, McIntyre, Murray-Lyon & Gruzelier, 1990) und Patienten mit entzündlichen Magen- und Darmerkrankungen (vgl. Dinan, O'Keane, O'Boyle, Chua & Keeling, 1991) keine erhöhte Prävalenz psychischer Störungen bei FGIS-Patienten feststellen. Bei diesem Aspekt scheint die ebenfalls bereits erwähnte Selektivität der Stichproben, bei denen lediglich Patienten (und keine Nicht-Patienten) untersucht wurden, von entscheidender Bedeutung zu sein. Gegen diese Annahme sprechen Ergebnisse von Mayer et al. (2001), die besagen, dass insbesondere Panik- und Angststörungen vermehrt bei von FGIS betroffenen Personen auftreten, unabhängig davon, ob sie medizinische Hilfe aufsuchen oder nicht. Auf der anderen Seite fanden Drossman, Sandler, McKee und Lovitz (1982) und Whitehead, Bosmajian, Zonderman, Costa und Schuster (1988) signifikant höhere psychische Auffälligkeiten bei IBS-Patienten als bei den an IBS erkrankten Personen, die keine ärztliche Hilfe aufsuchten. Letztere unterschieden sich auch nicht hinsichtlich psychischer Diagnosen von „gesunden“ Kontrollgruppen aus der Bevölkerung (vgl. Drossman, McKee, Sandler, Mitchell, Cramer et al., 1988; Whitehead et al., 1988).

Die Tatsache, dass vielen Untersuchungen zufolge FGIS-Patienten im Vergleich zu Patienten mit entzündlichen (z.T. schweren) Magen- und Darmerkrankungen eine erhöhte Komorbidität mit anderen psychischen Störungen aufwiesen, lässt die Erklärung der Störung als Reaktion auf die Krankheit eher unwahrscheinlich erscheinen (vgl. Latimer, 1983a, Latimer, 1983b). Auf der anderen Seite zeigen Untersuchungsergebnisse von Blanchard, Radnitz, Schwarz, Neff und Gerardi (1987), dass sich bei erfolgreicher kognitiver Verhaltenstherapie der IBS Symptome auch die

BDI und STAI Werte signifikant reduzierten, während sie bei erfolgloser Therapie konstant blieben. Mit Sicherheit kann festgehalten werden, dass psychische Störungen und FGIS koexistieren, und psychische Störungen bzw. psychosoziale Faktoren einen starken Einfluss auf das Krankheitserleben und –verhalten haben, was im Gegenzug die Suche nach ärztlicher Hilfe und Beschreibung der Krankheitssymptome beeinflusst (vgl. Drossman, 1996b).

**Tabelle 4:**     *Übersicht über komorbide Störungen von FGIS nach ICD-10*

<b>Affektive Störungen</b>	
F 32	Depressive Episoden
F 33	Rezidivierende depressive Störung
F 34	Anhaltende affektive Störungen
F 34.0	Zyklothymia
F 34.1	Dysthymia
F 38	Sonstige affektive Störungen
F 39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung
<b>Angststörungen</b>	
F 40	Phobische Störungen
F 40.0	Agoraphobie ...
<i>F 40.00</i>	<i>ohne Panikstörung</i>
<i>F 40.01</i>	<i>mit Panikstörung</i>
F 40.1	Soziale Phobien
F 40.2	Spezifische Phobie
F 41	Sonstige Angststörungen
F 41.0	Panikstörung
F 41.1	Generalisierte Angststörung
F 41.2	Angst und depressive Störung, gemischt
F 42	Zwangsstörung
F 43	Reaktionen auf schwere Belastungen/ Anpassungsstörungen
F 43.1	Posttraumatische Belastungsstörung
F 43.2	Anpassungsstörungen
<b>Somatoforme Störungen</b> siehe <i>Tabelle 1</i> in Kap. 2.3.	

**Tabelle 5: Übersicht über komorbide Störungen mit FGIS nach DSM IV:**

<b>Affektive Störungen</b>	
296.2	Major Depression, Einzelne Episode
296.3	Major Depression, Rezidivierend
300.4	Dysthyme Störung
311	Nicht Näher Bezeichnete Depressive Störung
<b>Angststörungen</b>	
300.01	Panikstörung ohne Agoraphobie
300.21	Panikstörung mit Agoraphobie
300.29	Spezifische Phobie
300.23	Soziale Phobie
300.3	Zwangsstörung
309.81	Posttraumatische Belastungsstörung
300.01	Generalisierte Angststörung
300.0	Nicht Näher Bezeichnete Angststörung
<b>Somatoforme Störungen</b> siehe <i>Tabelle 2</i> in Kap.2.3.	

### **3.7. Bedingungsmodell, Krankheitsverhalten und Chronifizierung**

Mechanic und Volckhart definierten Krankheitsverhalten 1960 als die Art und Weise, in der Symptome von verschiedenen Personen unterschiedlich wahrgenommen und bewertet werden und nach ihnen gehandelt (oder nicht gehandelt) wird. Die unterschiedliche Wahrnehmung der Menschen wird durch verschiedene Aspekte beeinflusst. Eine erhöhte Aufmerksamkeitszuwendung körperlicher Missempfindungen (z.B. Darmträgheit) führt zur Fehlinterpretation einer bedrohlichen Krankheit, was wiederum die Aufmerksamkeit auf (mögliche) Symptome verstärkt. Daraus resultierende Verhaltensweisen wie Doktorshopping, Selbstuntersuchungen, Schonungsverhalten sowie Medikamenteneinnahme (Nebenwirkungen) führen zur Aufrechterhaltung und somit zur Chronifizierung der Beschwerden. (vgl. Rief & Hiller, 1998 - *Siehe Abschnitt 2.5*). Whitehead, Winget, Fedoravisius, Wooley und Blackwell (1982) fanden, dass Patienten mit funktionellen Störungen des GIT im Vergleich zu Patienten mit Ulcus Pepticum ein ausgeprägteres Krankheitsverhalten zeigen. Sie achten stärker auf somatische Änderungen, gehen sowohl häufiger in ambulante als auch stationäre ärztliche Behandlung.

Befunde von Talley et al. (1990) sprechen dafür, dass sich psychopathologische Auffälligkeiten auf das Krankheitsverhalten auswirken. Nach den Ergebnissen der Studie korreliert die empfundene Stärke der gastrointestinalen Beschwerden mit hypochondrischen Persönlichkeitszügen. Eine Untersuchung von Gomborne, Dewsnap, Libby und Farthing (1995) zeigte darüber hinaus, dass IBS-Patienten im Vergleich zu Patienten mit entzündlichen Magen- und Darmerkrankungen und gesunden Kontrollpersonen sowohl erhöhte Depressionswerte als auch erhöhte Werte bezüglich des Krankheitsverhaltens (Auswirkungen der Symptome, Bedenken bezüglich einer Krankheit, Todesphobie, Hypochondrie, Angst vor einer Krankheit und Körperfunktionsfixierung) aufwiesen. Diese Ergebnisse sprechen für die Hypothese, dass es einen Zusammenhang zwischen Krankheitsverhalten und psychopathologischen Auffälligkeiten gibt. Eine Annahme dabei ist, dass die Wahrnehmung durch negative kognitive Verzerrungen, die insbesondere bei Depressionen zu beobachten ist, verändert ist. Nach Beck (1967) nehmen depressive Personen sich selbst, ihre Umwelt und ihre Zukunft pessimistischer wahr. Somit werden viele Dinge negativer, bedrohlicher und hoffnungsloser erlebt. Sie gehen davon aus, dass ein Problem mit hoher Wahrscheinlichkeit öfter auftritt und dass sie keine Möglichkeit haben, dies zu verhindern (vgl. Abrahamson, Seligman & Teasdale, 1978). Dieses Modell der "Erlernen Hoffnungslosigkeit" ist zwar als "nicht umfassend genug" bemängelt worden, es wird aber dennoch deutlich wie kognitive Fehlbewertungen bei Depressiven zur Aufrechterhaltung oder sogar Verstärkung ihrer Erkrankung führen können. Möglicherweise ist dadurch auch die Wahrnehmung der körperlichen Symptome, die subjektive Kontrollierbarkeit und der Glaube an eine erfolgreiche Behandlungsmöglichkeit verzerrt. Eine Studie von Barsky, Goodson, Lane und Cleary (1988) scheint diese Hypothese zu bestätigen. Sie fanden bei Depressiven eine übertriebene Bewertung normaler körperlicher Symptome und Empfindungen, die zu Arztbesuchen führen können. Wenn dann ebenfalls die anderen Annahmen bei einem körperlichen Symptom zum Tragen kommen, ist es wenig verwunderlich, dass dieses zum Mittelpunkt vermehrter Sorgen wird (vgl. Sensky, 1999). Demnach scheint Depressivität das Krankheitsverhalten durch eine verzerrte Wahrnehmung zu modulieren. Aber auch bei den häufig komorbid auftretenden Angststörungen sind Verzerrungen von Erinnerungs- und Bewertungsprozessen zu beobachten (vgl. Sensky, 1999). Aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse postulierten MacLeod, Mathewa und Tata (1986), dass ängstliche Patienten möglicherweise einen



verzerrten Enkodierungsmechanismus verwenden, dessen Schwelle hinsichtlich der Wahrnehmung bedrohlicher Stimuli aus der Umwelt geringer ist. Demnach lösen bisher unbekannte körperliche Prozesse bei ängstlichen Personen Besorgnis aus, die zu einer verstärkten Fokussierung auf den Körper und dessen Prozesse führt. Somit wird auch das Verhalten beeinflusst, die Person wird einen Arzt aufsuchen, um sich untersuchen zu lassen. Unter Umständen führen aber auch psychosoziale Aspekte außerhalb und innerhalb der Arztpraxen zur Entwicklung eines abnormen Krankheitsverständnisses. In einem Literaturreview (1966-2000) über auslösende Faktoren von Krankheitsverhalten bei IBS und NUD Patienten geben Koloski, Talley und Boyce (2001) an, dass die Symptomstärke nur einen kleinen Beitrag dazu liefert, es sind vielmehr Stressauslösende Lebensereignisse, Psychologische Morbidität, Persönlichkeit, Gewalterfahrungen sowie abnormes Krankheitsverständnis und -verhalten, die Patienten von Nicht-Patienten unterscheiden. Weiterhin könnte ein Focus auf körperliche Prozesse beispielsweise durch vermehrte Schicksalsschläge und geringe soziale Unterstützung, aber auch durch Diagnoseunsicherheiten und zahlreiche Überweisungen ausgelöst werden, da keine oder vage Diagnosen die Besorgnis und Selbstzweifel der Patienten erhöhen und einen Teufelskreis verstärken (vgl. Toner, 1994). Die Patienten werden auf jedes der vom Arzt oder von Freunden und Familie verharmlosten Symptome sensibilisiert und versteifen sich immer weiter auf die Idee, dass es eine organische Ursache für ihre Beschwerden geben muss, woraufhin sie erneut einen Arzt aufsuchen (vgl. Drossman, 1995).

Letztlich ungeklärt bleibt allerdings die Frage, ob abnormes Krankheitsverhalten im Sinne von Persönlichkeitsmerkmalen „schon immer“ vorhanden war, oder ob es sich erst im Verlauf der Krankheit entwickelt hat. Jones, Lyedard und Hobbs (1990) fanden, dass das ärztliche Konsultationsverhalten nicht von somatischen Faktoren bezüglich der Häufigkeit und Schwere der Symptome sowie deren Auswirkung auf das tägliche Leben abhängig ist. Vielmehr hat der Einfluss psychologischer und psychosozialer Faktoren, wie Ängste und Sorgen über die Symptome, vorausgehende belastende Lebensereignisse, Beziehung zum Hausarzt, Alter, Geschlecht und Schichtzugehörigkeit eine entscheidende Bedeutung. Kognitive Prozesse sind ebenso von großer Relevanz. Der häufige Gedanke der Patienten, dass es eine medizinische Erklärung für die Magen- und Darmprobleme geben müsse, wird unterstützt durch Informationen über Krebs in den Medien, die zu einer erhöhten Aufmerksamkeit auf

die abdominellen Vorgänge führen können. Emotionale Reaktionen und erhöhte Angst auf diese gesteigerte Aufmerksamkeit können im Gegenzug abdominelles Unbehagen steigern, die wiederum Gedanken, an einer schlimmen Krankheit zu leiden, mit sich ziehen. Diese Kognitionen bringen dann innerhalb dieses Teufelskreises eine Verstärkung der Krankheit und des Krankheitsverhaltens mit sich (vgl. Drossman, 1995) (vgl. auch Abschnitt 2.5.). Die psychische Variable „gelerntes Krankheitsverhalten“ scheint folglich einen bedeutsamen Faktor hinsichtlich der Chronifizierung der Krankheit darzustellen (vgl. Drossman, Sandler, McKee & Lovitz, 1982; Whitehead, Crowell, Robinson & Heller, 1992). Bleijenberg, Fennis, Han und Kuijpers (1996) fanden in ihrer Untersuchung mehrere für den Verlauf der Krankheit ungünstige Faktoren:

1. Unbefriedigende Arzt-Patienten-Beziehung
2. Hohe pathologische Auffälligkeiten im Bereich Depression und Neurotizismus
3. Geringes Selbstwertgefühl
4. Gesundheitssorgen
5. Bisher wenig erfolgreiche therapeutische Maßnahmen zur Beseitigung der Beschwerden
6. Schlechte soziale Anpassung
7. Organische Ursachenattribution
8. Aufstoßen und Nahrungsmittelunverträglichkeiten
9. Andere körperliche Beschwerden
10. Lange Beschwerdedauer
11. Anhaltende Schmerzen
12. Frühe Untersuchung(en) durch Spezialisten
13. Gastrointestinale Beschwerden, die in der Kindheit begannen
14. Vorliegen der Beschwerden bei den Eltern
15. Unkenntnis über Beginn der Störung

Moshagen (1997) sieht in dem somatisierenden Krankheitsverständnis unserer Industrienation einen weiteren Einflussfaktor auf das Festhalten an körperlichen Symptomen. Es ist eher akzeptabel körperlich krank zu sein als seelische Probleme zu haben.

Es wird deutlich, dass Entstehung und Aufrechterhaltung funktioneller Syndrome keine eindeutige Ursache haben. Vielmehr ist hier von einem Multikausalen Modell auszugehen. Fakt ist, dass die Zahlen der chronifizierten Patient/Innen sehr hoch ist. Eine Vielzahl von Studien zeigte, dass 50 bis 80% der FGIS-Patienten in Follow-Up Untersuchungen weiterhin Beschwerden haben (vgl. Chaudhary & Truelove, 1962; Holmes & Salter, 1982; Svendsen, Munk & Anderson, 1985). In einer Untersuchung von Harvey, Mauad und Brown (1987) waren 60% der Patienten länger als zwei Jahre krank, nur 25% weniger als sechs Monate! Nach 30 Jahren ist lediglich ein Drittel der Patienten symptomfrei (vgl. Owens et al., 1995). Bezüglich der therapeutischen Maßnahmen ist neben einer befriedigenden Arzt-Patienten-Beziehung nach wissenschaftlichen Erkenntnissen eine Kombination aus Kurz-Psychotherapie, Entspannungstraining und medikamentöser Behandlung effektiver als eine rein medikamentöse Behandlung (vgl. Guthry, 1993).

## 4. Psychoendokriniologie

Die Forschung der Psychobiologie, die mit neuroendokrinen Provokationsmethoden arbeitet, ist im wesentlichen an zwei Fragestellungen interessiert:

1. Wie reagiert die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (im folgenden HHNA) bei verschiedenartiger psychischer Belastung?
2. Wie sehen stressinduzierte psychosomatische Veränderungen aus, bei denen Die HHNA vermutlich beteiligt gewesen ist?

Es ist bisher nicht eindeutig geklärt, ob die physiologischen Veränderungen Ursache oder Folge einzelner Störungsbilder sind, in jedem Fall werden sie als Korrelat oder Indikator diskutiert.

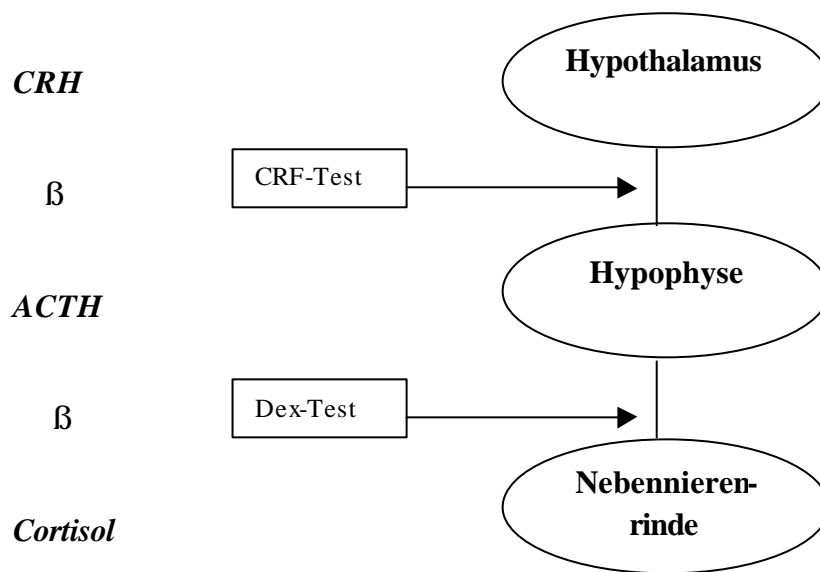
### 4.1. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die HHNA ist ein hierarchisch aufgebautes Hormonsystem, das aus mehreren sich auslösenden und sich kontrollierenden Teilstrecken besteht. Die wichtigsten Abschnitte bilden der *Hypothalamus*, die *Hypophyse* und die *Nebennierenrinde*.

Der *Hypothalamus* besteht aus verschiedenen Kernbereichen: dem lateralen und dem medialen Abschnitt. In letzterem ist der Nucleus paraventricularis lokalisiert, der für die Steuerung der HHNA von großer Bedeutung ist. Die *Hypophyse* setzt sich zusammen aus den zwei Bereichen Neurohypophyse und Adenohypophyse. Die Neurohypophyse (der Hinterlappen) ist gewissermaßen eine Verdickung des Hypophysenstiels und somit direkt mit dem Hypothalamus verbunden. Die Adenohypophyse (der Vorderlappen) ist drüsiger Herkunft. Im Hypothalamus befinden sich besondere Rezeptoren, die dieses zentrale Organ dazu befähigen, alle vegetativen Funktionen des Körpers so zu kontrollieren und zu regulieren, dass das lebensnotwendige innere Milieu des Körpers erhalten bleibt. Dies geschieht über neurale, neurosekretorische und humorale Mechanismen. So werden beispielsweise Wärmeabgabe und Wärmeproduktion über descendierende Bahnen des „Regelzentrums“ gemanagt. Im Falle eines Sinkens der Körpertemperatur erfolgt eine Gefäßkonstriktion in der Haut oder sogar ein Zittern, um Wärmeabgabe zu

verhindern. Steigt die Körpertemperatur hingegen an, wird Wärme durch Schwitzen bzw. Erweiterung der Hautgefäße abgegeben, um die Körpertemperatur zu senken. (vgl. Duus, 1990) Dies erfolgt über die Abgabe von Botenstoffen. Einige Neurone besitzen lange Axone, die in die Neurohypophyse projizieren und ihre Hormone direkt in die Blutbahn abgeben. Andere Neurone geben die Botenstoffe bereits im Hypophysenstiel in ein kleines Pfortader und Portalsystem ab. Die Regulation der HHNA soll im folgenden mit Hilfe von Abbildung 4 dargestellt werden:

**Abbildung 4: Schematische Darstellung der HHNA-Regulation**



Die Aktivierung der HHNA erfolgt im wesentlichen durch das Neuropeptid Corticotropin-Releasing-Factor (im folgenden CRF), das in den Neuronen des Nucleus paraventricularis hergestellt wird. Die Axone enden im Hypophysenstiel, in dem CRF in das Portalblut freigesetzt wird und Rezeptoren an den corticotrophen Zellen der Adenohypophyse erreicht. Dort regt CRF die Synthese und Freisetzung von adrenocorticotropen Hormonen (im folgenden ACTH) an (vgl. Childs, 1992). ACTH wird gemeinsam mit Beta-Endorphin in die Blutbahn abgegeben und erreicht über diese insbesondere Rezeptoren von Zellen der Nebennierenrinde (im folgenden NNR), welche die Synthese und Freisetzung von Glukocorticoiden stimuliert. Beim Menschen ist das wichtigste Glukocorticoid Cortisol, ein Steroidhormon, das nach seiner Abgabe in die Blutbahn größtenteils an Transporteiweiße gebunden wird. Nach Kirschbaum und Hellhammer (1999) binden ca. 65% des Cortisols an das

Corticosteroidbindende Globulin (CBG), nach Brien (1981) sind es sogar 90%. Darüber hinaus lagern sich weitere 15 bis 20% an Albumin und 5% des Plasmacortisols and Erythrozyten an (vgl. Hiramatsu & Nisula, 1987). Folglich sind nur 5 bis 10% des Cortisols ungebunden und zirkulieren biologisch aktiv im Körper (siehe Birbaumer, Frey, Kuhl, Prinz & Weinert, z.n. Kirschbaum & Hellhammer, 1999). Cortisol bindet an zwei Steroidrezeptoren:

1. Den Mineralcorticoidrezeptor (Typ I, MR), der hauptsächlich im Hippocampus vorkommt. Dieser ist wahrscheinlich primär eher an der Regulation des zirkadianen Rythmus beteiligt.
2. Den Glukocotoidrezeptor (Typ II, GR), der in allen Hirnregionen vorkommt, aber verstärkt im limbischen System zu finden ist. Dieser ist voraussichtlich eher an der homeostatischen Regulation beteiligt. (siehe Ehlers & Hahlweg, z.n. Hellhammer & Pirke, 1996)

Synthese und Freisetzung der eben aufgeführten Hormone unterliegen zirkadianen Schwankungen. Bei Menschen mit normalem Schlaf-Wach-Rythmus steigt die Sekretion wenige Stunden nach Schlafbeginn an, was einen maximalen Cortisolspiegel zwischen acht und neun Uhr morgens zur Folge hat (vgl. Prüssner, Wolf, Hellhammer, Buske-Kirschbaum, von Auer et al., 1997). Im weiteren Tagesverlauf sinkt die Konzentration stetig ab, gegen Mitternacht ist der Spiegel am niedrigsten.

Die HHNA ist ein weitgehend geschlossenes System, in dem Abweichungen bei einem gesunden Menschen über Rückmeldekreisläufe der Hypophyse und des Hypothalamus schnell kontrolliert und reguliert werden können (vgl. Duus, 1990). Sinn und Zweck der HHNA liegt darin, sich Umweltreizen und –veränderungen adaptiv und adäquat anpassen zu können. Nach Mason (1968) wird die HHNA insbesondere dann aktiviert, wenn sich ein Individuum in einer unbekannten, mehrdeutigen, unvorhersehbaren und unkontrollierbaren Situation befindet und sich neu orientieren muss. Erlebnisse solcher Art aktivieren das Peptidhormon Corticotropin Releasing Faktor (im folgenden CRF) im Hypothalamus, das wiederum die Freisetzung mehrere Botenstoffe bzw. Aktivierung einiger Systeme bewirkt:

1. AdrenoCorticoThrophinHormone (im folgenden ACTH) und Cortisol. Letzteres hemmt nun die Freigabe des CRF im Sinne eines negativen Feedbacks und veranlasst somit ein Nachlassen der Stressreaktion. Gleichzeitig ermöglicht Cortisol durch Mobilisierung der Energiereserven ein dauerhaftes Standhalten der Beanspruchung. Es stellt dem Körper durch die Förderung der Glukogenese und die Reduktion des Glukoseverbrauches im Gewebe vermehrt Glukose zur Verfügung. In allen Organen bis auf die Leber wird der Verbrauch von Aminosäuren zur Proteinsynthese gedrosselt (vgl. Kuhlmann & Straub, 1986). Aus Fettdepots werden die freien Fettsäuren aktiviert, welche die Glukogenese in der Leber unterstützen sollen. Als Folge erhöht sich der Blutzuckerspiegel, gleichzeitig wird die Fettsäuresynthese in der Leber gehemmt (vgl. Faber & von Haid, 1980).
  
2. Die im Locus coeruleus entspringenden noradrenergen Bahnen. Durch sie werden die Arbeitsfähigkeit des Zentralen Nervensystems, insbesondere Aufmerksamkeit, Wachsamkeit, Konzentrationsfähigkeit und zielgerichtetes Verhalten gesteigert.
  
3. Adrenalin und Noradrenalin. Sie haben einen Anstieg der Herzrate und Blutdruck als eine optimale Vorbereitung auf die Auseinandersetzung mit dem Stressor zufolge.

Zusammengefasst sind wichtige aus der Aktivierung der HHNA resultierende Anpassungsreaktionen:

- erhöhter Herzschlag und Herzzeitvolumen
- verbesserte Durchblutung der Muskulatur
- Glukogenese
- Verminderte Verdauungsfunktion
- Herabgesetzter Fortpflanzungstrieb
- Gedrosseltes Wachstum

Sinn und Zweck dieser Prozedur ist den Körper in Alarmbereitschaft zu versetzen, was Kampf- und Fluchtreaktionen ermöglicht. Henry konzipierte 1992 ein Modell,

nach dem die HHNA und das Noradrenalin-Sympathikus-System unterschiedlich – abhängig von bestimmten Situations-, Perzeptions- und Copingcharakteristika-aktiviert werden. Eine aktiv-aggressive Kampf-Flucht bzw. Verteidigungsreaktion geht somit eher mit einer Aktivierung des Noradrenalin-Sympathikus-Systems einher, bei der vornehmlich Noradrenalin ausgeschüttet wird. Die HHNA-Aktivität bleibt in solchen Situationen mit hoher Kontrollmöglichkeit nahezu unverändert. Mit steigender Anstrengung wird zunehmend Adrenalin ausgeschüttet. Wächst die Wahrnehmung von Kontrollverlust und Hilflosigkeit verändert sich die aktive Verteidigungsreaktion zu einer passiven nicht aggressiven Bewältigungsreaktion, die mit einer Aktivierung der HHNA und einer Inaktivierung der Katecholamine einhergeht. Zusammenfassend heißt dies, dass die Aktivierung des noradrenergen Systems eher in herausfordernden Situationen, die mit Kampfbereitschaft einhergehen, erfolgt, während die HHNA-Aktivierung eher in solchen mit geringer Kontroll- und Bewältigungsmöglichkeiten, die eher mit Flucht assoziiert werden, stattfindet.

#### **4.2. Dysregulation der HHNA**

Infolge intensiver und/oder chronischer Belastung kann es zu einer Dysregulation der HHNA kommen. Nach einem Arbeitsmodell von Hellhammer (1993) vollzieht sich diese Dysregulation möglicherweise in drei aufeinander folgenden Phasen:

1. In einer akuten Belastungssituation werden verstärkt CRF, ACTH und Cortisol freigesetzt. Zu diesem Zeitpunkt liegt keine Rezeptorveränderung vor.
2. Bei Tagen, Wochen oder Monate andauernder Belastung, bewirkt eine anhaltend erhöhte Freisetzung von CRF und Arginin-Vasopressin (im folgenden AVP) durch eine Anpassung der corticotrophen Zellen der Hypophyse eine Gegenregulation (Downregulation der corticotrophen Zellen der Hypophyse). Dies reicht aber höchstwahrscheinlich nicht aus, um den Hormonspiegel wirksam zu reduzieren. Die Folge ist ein leichter Hypercortisolismus. Als weitere Gegenregulation werden wahrscheinlich auch zentralnervöse Cortisolrezeptoren in ihrer Anzahl verringert.



3. Aufgrund der down-regulierten CRF-Rezeptoren entsteht in Folge eine erniedrigte ACTH und Cortisolfreisetzung, die einen Hypocortisolismus bewirkt.

Das Arbeitsmodell nach Hellhammer ist zwar spekulativ, hat jedoch einen heuristischen Wert bei der Auswahl der Vorgehensweise in der klinischen Grundforschung. Auf Faktoren, die eine Dysregulation der HHNA auslösen bzw. beeinflussen können, soll im folgenden eingegangen werden.

#### **4.2.1. Hypercortisolismus**

Wie bereits im vorigen Abschnitt erwähnt, kann eine dauerhafte HHNA-Aktivierung zu einem Hypercortisolismus führen. Beim Hypercortisolismus geht man davon aus, dass es sich um eine Überaktivität der HHNA handelt. Die vollständige Rolle der HHNA ist allerdings noch nicht geklärt. Gekennzeichnet ist ein Hypercortisolismus durch erhöhte Cortisolspiegel, die mit erhöhten CRF und ACTH Werten einhergehen können, aber nicht zwangsläufig müssen. Der Hypercortisolismus kann verschiedenartige Ursachen haben: eine Überaktivität von CRF im Gehirn und eine durch andauernde ACTH Ausschüttung erhöhte Kapazität der Nebennierenrinde. (siehe Reinecker, 2003, z.n. Schommer & Hellhammer, 2003)

#### **4.2.2. Hypocortisolismus**

Ein Hypocortisolismus wird bezeichnet als ein Zustand im Organismus, in dem Cortisol nicht ausreichend zur Verfügung steht oder aber seine Wirkung nicht vollständig entfalten kann (vgl. Heim, Ehlert & Hellhammer, 2000). Beim Hypocortisolismus geht man zunächst ebenfalls von einer Aktivierung der HHNA aus. Wenn die Aktivierung dann nachlässt, sinken die Cortisolwerte dauerhaft ab. Dieses Phänomen ist auf Mängel an CRF, ACTH oder Cortisol, bzw. auf Cortisol-Resistenz an Zielzellen zurückzuführen. Ein Hypocortisolismus kann eintreten infolge von:

- chronischem psychischem Stress
- intensiven physischen Stress (z.B. Infektionskrankheit)
- psychischem Trauma (z.B. sexuelle Übergriffe)
- physischem Trauma (z.B. Verkehrsunfall)

Cortisolmangel kann zu einer Disinhibition der Prostaglandinsynthese führen. Da Prostaglandine wichtige Mediatoren der Schmerzwahrnehmung sind, kann die Schmerzschwelle systematisch sinken, so dass Schmerzsymptome wie z.B. bei der Fibromyalgie „wandern“ können. Außerdem kann bei Cortisolmangel die Hemmung auf Interleukin 1 und 6 entfallen, durch den Anstieg der Zytokine kann ein „Sickness-Behaviour“ ausgelöst werden, wie es in Form von Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Initiativlosigkeit beispielsweise beim CFS zu beobachten ist. Weiterhin ist die Wirkung des Cortisols im Sinne des negativen Feedbacks eingeschränkt, was zu einer erhöhten Reizbarkeit auf Lärm und andere Stressoren bis hin zu Stressintoleranz wie bei der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) führen kann. Der Hypocortisolismus kann ebenfalls verschiedenartige Ursachen haben: Hypothalamus oder Hypophyse können die HHNA nicht hinreichend stimulieren, da zu wenig CRF und AVP produziert bzw. freigesetzt werden kann. Infolgedessen wird zu wenig ACTH ausgeschüttet oder synthetisiert. Dabei wird nicht nur die Hypophyse unzulänglich stimuliert, sondern auch andere zentralnervöse Areale. Daraus resultierende Symptome wie Lethargie, Müdigkeit, Hypersomnie, Hyperphagie und Depressivität konnten sowohl in Tierexperimenten als auch in Humanstudien (vgl. Gold & Chrousos, 2002) gezeigt werden. Manchmal ist aber auch die Nebennierenrinde nicht fähig dazu genügend Cortisol zu synthetisieren oder auszuschütten.

(siehe Reinecker, 2003, z.n. Schommer & Hellhammer, 2003)

### **4.3. HHNA und psychische Erkrankungen**

#### **4.3.1. HHNA und FGIS**

Bis zum heutigen Tage liegen nur wenige Untersuchungen über Patienten mit FGIS vor, deren Ergebnisse äußerst uneinheitlich sind. Mishra und Pandey (1996) fanden beim Vergleich von Patienten mit IBS und einer gesunden Kontrollgruppe keine Unterschiede im Plasmacortisol um 9.00 Uhr morgens. Auch Gorard, Dewsnap, Medback, Perry, Libby et al. (1995) konnten zwischen Patienten mit IBS, Patienten mit entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen und einer gesunden Kontrollgruppe keine Unterschiede bezüglich Plasmacortisols um 9.00 Uhr morgens feststellen. Heitkemper, Jarrett, Cain, Shaver, Bond et al. (1996) hingegen verglichen weibliche IBS-Patienten mit IBS-Nichtpatienten und gesunden Kontrollpersonen und stellten fest, dass die IBS-Patientinnen an den Nachmittagen höhere Cortisolwerte im Urin aufwiesen als die anderen zwei Gruppen. Bei den Morgenwerten gab es keine signifikanten Unterschiede. Patacchioli, Angelucci, Dellerba, Monnazzi und Leri (2001) hingegen fanden, dass IBS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöhte Morgencortisol- und erniedrigte Abendcortisolwerte im Speichel hatten. Alfven, de la Torre und Uvnas-Moberg (1994) wiesen signifikant erniedrigte Plasmawerte im Morgencortisol bei Kindern mit wiederkehrenden abdominalen Schmerzen nach.

#### **4.3.2. HHNA und Psychosomatische Störungen**

Chronic Fatigue Syndrome (im folgenden CFS), Fibromyalgie, Chronische Unterbauchbeschwerden, atopische Dermatitis gehören zu psychosomatischen Störungsbildern, für die ebenfalls psychobiologische endokrine Untersuchungsergebnisse vorliegen.

Das CFS zeichnet sich durch Müdigkeit, Schlafstörungen, Lethargie, diffuse Schmerzen, neuropsychologische Störungen sowie leichtes Fieber aus (vgl. Sternberg, 1993). Scott und Dinan (1998) sowie Cleare, Miell, Heap, Sookedo, Young et al.

(2001) fanden bei diesen Patienten erniedrigte Cortisolwerte im 24h-Urin, die basalen Plasmakonzentrationen wiesen keine Unterschiede zu gesunden Kontrollpersonen auf (vgl. Wood, Wesley, Papadapoulus, Poon & Checkley, 1998). Heim und Ehlert (1999) fanden, dass CFS-Patienten nach externaler Gabe von CRF erniedrigte ACTH Werte im Blut hatten, was für eine Störung auf Ebene des Hypothalamus oder der Hypophyse spricht. In einer Studie von Cleare et al. (2001) hingegen hatten CFS-Patienten einen tendenziell niedrigeren Cortisolanstieg bei signifikant erhöhten Baselinewerten als gesunde Kontrollpersonen, die ACTH –Werte (sowohl Baseline als auch Antwort auf Stimulation) unterschieden sich nicht voneinander. Diese Ergebnisse deuten eher auf eine Problematik der Nebennierenrinde hin. *(Siehe auch Abbildung 4, Abschnitt 4.1. und Abschnitt 4.2.2.)*

*Chronische Unterbauchbeschwerden* sind wiederkehrende bzw. andauernde Beschwerden im Unterleib, die nicht durch einen medizinischen Faktor erklärt werden können. Heim (1996) fand eine verminderte basale Cortisolkonzentration, eine Supersuppression der Cortisolfreisetzung im Dexamethason-Suppressions-Test und eine verminderte Reaktivität der HHNA im CRF-Stimulationstest. Hinsichtlich letzterem wiesen Heim, Ehlert, Hanker und Hellhammer (1999) eine im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen normale ACTH-, aber verminderte Cortisolreaktion im Speichel nach. Vermutlich ist die Störung hier auf der Ebene der Nebennierenrinde zu finden. *(Siehe auch Abbildung 4, Abschnitt 4.1. und Abschnitt 4.2.2.)*

*Atopische Dermatitis* ist eine Entzündung der Haut. Buske-Kirschbaum, Jobst, Wustmans, Kirschbaum et al. (1997) fanden bei Kindern mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu gesunden Kindern eine signifikant niedrigere Cortisolsekretion nach psychosozialer Belastung. 2002 wiesen Buske-Kirschbaum, Geiben, Hollig, Morschauer und Hellhammer bei Patienten mit atopischer Dermatitis bei vergleichbaren basalen Cortisol und ACTH-Werten signifikant erniedrigte Cortisol- und ACTH-Reaktionen nach einem Psychosozialen Stresstest nach.

*Fibromyalgie* ist gekennzeichnet durch diffuse Schmerzen der Weichteile, die im Körper „wandern“ können. Patienten zeigten im 24h-Urin erniedrigte Cortisolkonzentrationen (vgl. Crofford, Pillemer, Kalogeras, Cash, Michelson et al., 1994). Untersuchungen mit Stimulationstests verbleiben mit unterschiedlichen

Ergebnissen. Crofford et al. (1994) wiesen eine adrenale Hyperreaktivität nach der Gabe von ovinem CRH nach. Nach Geenen, Jacobs und Bijlsma (2002) zeigten, dass Patienten zwar eine signifikant erhöhte ACTH-Reaktion nach einem akutem Stressor hatten, nach Dexamethason- und ACTH-Test aber wiesen sie normale Werte auf. Riedel, Schlapp, Leck, Netter und Neeck (2002) fanden, dass Fibromyalgiker auch nach einem CRH-Stimulationstest normale ACTH und Cortisolwerte aufwiesen, während die Konzentration von PlasmaCRH signifikant erhöht war.

#### **4.3.3. HHNA und Angststörungen**

Wird eine unbekannte, mehrdeutige, unvorhersehbare und unkontrollierbare Situation als bedrohlich erlebt, so entsteht bei dem Individuum das Gefühl von Angst. Für die Entstehung dieses Gefühls sind Aktivität des sympathischen Nervensystems und der HHNA von Bedeutung, im ZNS sind hierbei CRF, ACTH und Cortisol maßgeblich beteiligt. Ersteres beeinflusst endokrine, autonome, viszerale und Verhaltensreaktionen, die sich in Form von Stress, Angst und Vermeidung ausdrücken. Genauer gesagt können CRF wie auch andere neu entdeckte Peptide autonome Aktivierungszustände induzieren (siehe Taché, Morley & Brown, 1994, z.n. Brown, 1989), im Organismus lassen sich zahlreiche Veränderungen nachweisen: dosisabhängige Plasmaspiegel von Adrenalin, Noradrenalin und Glukose, gesteigerte Herzrate, erhöhter arterieller Blutdruck und Tachykardien. Zurückzuführen sind diese Reaktionen auf eine zentralnervöse Aktivierung des sympathischen Nervensystems (siehe Weiner, Florin, Murison & Hellhammer, 1989, z.n. Brown & Fischer, 1989). Darüber hinaus konnten Effekte auf Verdauungstrakt, Fortpflanzungsorgane und Immunsystem gezeigt werden (siehe Weiner, Florin, Murison & Hellhammer, 1989, z.n. Taché, Stephens & Ishiwaka, 1989). Die Parallelen zwischen psychobiologischen Reaktionen nach der Gabe von CRF und bei Angst lassen die Vermutung zu, dass CRF maßgeblich an der Entstehung von Angst beteiligt ist. Gestützt wird diese Hypothese bisher hauptsächlich durch Tierversuche. CRF hat in Studien angstähnliches Verhalten zur Folge, CRF-Antagonisten reduzieren oder verhindern diese Effekte, ebenso wie Benzodizepine, die in der Klinik sehr oft als Angstlöser eingesetzt werden (siehe Hellhammer & Ehlert, 1991, z.n. Hellhammer & Ehlert, 1991). Aufgrund der genannten Parallelen psychobiologischer Reaktionen zwischen

Angst und CRF klingt die Hypothese einer zentralen Hypersekretion von CRF zunächst viel versprechend. Befunde von Studien mit Angst-Patienten sind jedoch nicht einheitlich.

**Basale Cortisoluntersuchungen:** Untersuchungen basaler Cortisolkonzentrationen zeigten einerseits erhöhte Werte für Patienten mit Panikstörungen (vgl. Goldstein, Halbreich, Asnis, Endicott & Alvir, 1987), andererseits fanden Holsboer et al. (1987) diese Ergebnisse nur bei Panik-Patienten, die entweder eine Komorbidität mit oder eine isolierte Major Depression aufwiesen. PTBS Patienten (Vietnam Veteranen) hingegen hatten in einer Studie von Yehuda et al. (1990) erniedrigte basale Cortisolausscheidungen im 24 Stunden Urin, selbst wenn die Störung mit einer komorbiden Depression einherging. Dekaris et al. (1993) unterstützen diese Ergebnisse, sie zeigten, dass Bosnische Kriegsgefangene im Serum erniedrigte Cortisolkonzentrationen aufwiesen.

**CRF-Test:** Holsboer et al. (1987) verglich in seiner Studie Patienten mit Panikstörung, Patienten mit einer Major Depression, Patienten mit Panikstörung und Komorbidität mit einer Major Depression und gesunde Kontrollpersonen. Nach Gabe von 100µg CRF fand er, dass alle drei Patientengruppen unterdrückt ACTH freisetzen. Bei PTBS Patienten trat nach CRF-Stimulation eine signifikant unterdrückte ACTH-Freisetzung und eine tendenziell unterdrückte Cortisolantwort auf, wobei sich das Verhältnis der ACTH und Cortisolfreisetzung zwischen den Gruppen nicht unterschied (vgl. Smith et al., 1989).

**Dexamethson-Suppressions-Test:** Coryell, Noyes und Schlechte (1989) fanden, dass 25,6% der Patienten mit Panikstörung im Gegensatz zu 13% in der Kontrollgruppe eine Nonsuppression zeigten, Goldstein et al. (1987) hingegen wiesen eine normentsprechende Suppression auf. Westberg, Modigh, Lisjo und Eriksson (1991) differenzierten zwischen Patienten mit Panikstörung mit und ohne Agoraphobie und verglichen beide Gruppen mit gesunden Kontrollpersonen. Patienten mit Panikstörung mit Agoraphobie wiesen nach der Gabe von Dexamethason signifikant höhere Cortisolkonzentrationen auf als Patienten mit Panikstörung ohne Agoraphobie, der Anteil der Nonsuppressoren lag in der ersten Gruppe bei 28%, in der zweiten bei 3%, gegenüber 12% in der Kontrollgruppe. Aus diesem Grund nahmen die Autoren

an, dass eine Nonsuppression der Cortisolfreisetzung nach der Gabe von Dexamethason eher mit agoraphobischem Vermeidungsverhalten als mit den Panikattacken an sich in Verbindung steht. In einer Untersuchung mit Patienten mit einer Generalisierten Angststörung von Schweizer, Swenson, Winokour, Rickels und Maislin (1986) wurden 27% an Nonsuppressoren gefunden, wobei diese nicht auf eine Komorbidität mit einer Depression zurückzuführen waren. Vietnam Veteranen mit einer PTBS wiesen im Gegensatz zu gesunden Kontrollen eine Supersuppression der Cortisolfreisetzung auf (vgl. Yehuda et al., 1993).

**Psychosoziale Stresstests:** Condren, O'Neill, Ryan, Barrett und Thakore (2002) verglichen Plasmacortisol- und Corticotropinwerte bei Patienten mit Sozialer Phobie und gesunden Kontrollpersonen nach einem psychosozialen Stresstest. Bei vergleichbaren Baselinewerten zeigten die Patienten einen signifikant höheren Anstieg, während sich die Corticotropinwerte nicht voneinander unterschieden. Die Autoren postulieren, dass Patienten mit Sozialer Phobie auf psychosozialen Stress mit einer Überreaktion auf der Ebene der Nebennierenrinde antworten.

Diese Befunde sprechen bei der Überzahl der Angststörungen (Nicht der PTBS!) am ehesten für einen „Überschuss“ von CRF auf zentraler Ebene, der durch eine Down-Regulation der Rezeptoren ausgeglichen werden soll. (Siehe auch Abschnitt 4.2.1.) Bei der PTBS hingegen ist von einer Unterreaktion der HHNA auf hypothalamischer oder adrenaler Ebene auszugehen. (Siehe auch Abschnitt 4.2.2.) Dies zeigt, dass bei den neurobiologischen Befunden bei Angststörungen in jedem Fall zwischen den verschiedenen Diagnosen differenziert werden muss!

#### **4.3.4. HHNA und Depressionen**

Wie eben beschrieben, gehen die psychischen Störungen Angst und Depression oft miteinander einher, sind komorbid. Neurobiologisch sind bereits Hinweise auf partiell identische Mechanismen gefunden worden (vgl. Gulley & Nemeroff, 1993). Hinweise auf eine HHNA-Störung bei Depressionen finden sich in mehreren endokrinologischen Untersuchungen.

**Basale Cortisoluntersuchungen:** Depressive Patienten weisen einen erhöhten basalen Cortisolspiegel auf (vgl. Nemeroff, 1988). In einer jüngst veröffentlichten Studie von Pruessner, M., Hellhammer, D.H., Pruessner, J.C. und Lupien, S.J. (2003) konnte gezeigt werden, dass höhere selbst-berichtete depressive Symptomatik bei jungen Männern mit einem höheren Cortisolanstieg nach dem Aufwachen einhergeht.

**CRF-Test:** Nach intravenöser Gabe von CRF fanden Gold, Gwirtsman, Avgerinos, Nieman, Gallucci et al. (1986) und Holsboer, Gerken, Bardeleben, Grimm, Beyer et al. (1986), dass die Freisetzung von ACTH bei depressiven Patienten herabgesetzt war.

**Dexamethason-Suppressions-Test:** Bei einem Großteil der depressiven Patienten zeigt sich nach Gabe von Dexamethason (1mg) eine Nonsuppression der Cortisolfreisetzung, die Prozentzahlen schwanken zwischen 35% (vgl. Stokes, Stoll, Koslow, Maas, Davis et al., 1984) und 60% (vgl. Carroll, Feinberg, Greden, Tarika, Albala et al., 1981; Checkley, 1996). Nach Verabreichung von 2mg Dexamethason wurde bei nur noch 17% der Patienten eine Nonsuppression gefunden (vgl. Carroll et al., 1981). Diese dosisabhängige Abnahme des Anteils an Nonsuppressoren bei depressiven Patienten wurde 1983 von Brown, Daamen, D'Agostino, Dockery, Fournier et al. repliziert.

**CRF im Liquor:** 1984 fanden Nemeroff, Widerlof, Bisette, Wallens, Karlsson et al., dass die CRF-Spiegel depressiver Patienten im Liquor erhöht sind. Wong, Kling, Munson, Listwalk, Licinio, Prolo, Karp, McCutcheon, Geraciotti, DeBellis, Rice, Goldstein, Velhuis, Chrousos, Oldfield, McCann und Gold (2000) zeigten, dass ein Hypercortisolismus bei Personen mit einer melancholischen Depression mit normalen CRF und ACTH Liquorspiegeln einhergehen kann.

Die Mehrheit dieser Befunde spricht für die Hypothese einer erhöhten HHNA-Aktivität, die mit einem erhöhten basalen Cortisolspiegel einhergeht, in dessen Folge es zu einer Down-Regulation der CRF-Rezeptoren kommt (vgl. Nemeroff, 1988). Diese Annahme wird einerseits durch die unterdrückte ACTH-Antwort auf CRF unterstützt, andererseits sprechen hierfür auch Befunde an Hirngeweben von Menschen, die sich suizidiert haben (vgl. Nemeroff, Owens, Bisette, Andorn &



Staney, 1988). Es ist davon auszugehen, daß CRF mit dem Krankheitszustand variiert, da beobachtet wurde, dass sich die erhöhten CRF-Spiegel im Liquor nach Elektrokonvulsionstherapie normalisieren (siehe Ehlers & Hahlweg, z.n. Hellhammer & Pirke, 1996) und sich HHNA-Veränderungen bei depressiven Patienten in beschwerdefreien Phasen regulieren. Andere Patienten zeigten jedoch nach erfolgreicher Behandlung mit Antidepressiva noch immer erhöhte CRF-Werte im Liquor (vgl. Banki, Kamasci, Bisette & Nemeroff, 1992). Interessanterweise zeigten jene auch eine höhere Rückfallquote. Die Ergebnisse von Wong et al. (2000) geben allerdings auch Grund zu der Annahme, dass die Störung, zumindest bei Menschen, die an einer melancholischen Depression leiden, auf der Ebene der Nebennierenrinde zu finden ist. Wahrscheinlich ist es auch bei den depressiven Erkrankungen wichtig, zwischen den verschiedenen Arten zu differenzieren.

Es ist bis zum heutigen Tage nicht geklärt, ob HHNA- Veränderungen Ursache oder Folge der Depression sind. Dafür spricht, dass Dexamethason erfolgreich als Medikament bei der Behandlung von Depressionen eingesetzt worden ist (vgl. Arana & Forbes, 1991). Dagegen spricht, dass vergleichbar HHNA-Veränderungen auch bei anderen psychischen Störungen beobachtet worden sind.

#### **4.3.5. HHNA und chronischer Schmerz**

Auch bei Patienten mit anhaltenden Schmerzen, die nicht vollständig durch einen physiologischen Prozess oder eine körperliche Störung erklärt werden können, sind Veränderungen der HHNA beobachtet worden.

**Basale Cortisoluntersuchungen:** Knorrung und Almay (1989) fanden bei Patienten mit idiopathischen Schmerzen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen im Serum erniedrigte basale Cortisolkonzentrationen am Morgen. Valdés et al. (1989) berichtet außerdem von einer veränderten zirkadianen Rythmik der Cortisolfreisetzung mit niedrigen Werten am Morgen und erhöhten Werten am Abend. Signifikant erniedrigte mittlere Konzentrationen im Serum wurden weiterhin bei Kindern mit wiederholten idiopathischen Schmerzen im oberen Abdomen gefunden (vgl. de la Torre, 1994).

Elwan et al. (1991) beobachteten erniedrigte Cortisolkonzentrationen in Serum und Cerebralflüssigkeit bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen.

***Dexamethason-Suppressionstest:*** Verschiedene Untersuchungen zur Feedbacksensitivität verweisen auf einen geringen Anteil von Nonsuppressoren bei chronischen Schmerzen. So fanden Valdés et al. (1989) einen Nonsuppressorenanteil von 7,1% bei Patienten mit chronischen idiopathischen Schmerzen. France und Krishnan (1985) unterteilten ihr zu untersuchendes Kollektiv in depressive und nicht-depressive Schmerzpatienten. Erste wiesen einen Nonsuppressorenanteil von 40%, letzte einen von 0% auf. Demnach tritt eine Nonsuppression bei den Schmerzpatienten, die eine Komorbidität mit einer Depression aufweisen, auf. Stokes et al. (1984) geben in einem Review der relevanten Studien eine Nonsuppressorenrate von 9% bei gesunden Kontrollpersonen an. Dementsprechend könnte die niedrige Nonsuppressorenrate der nicht-depressiven Patienten mit idiopathischen Schmerzen auf eine erhöhte Feedbacksensitivität verweisen.

## 5. Empirie

### 5.1. Eigenes Vorhaben

Wie in Kapitel 3.5.5 beschrieben, scheinen psychosoziale Belastungsfaktoren einen Einfluß auf die Magen- und Darmmotilität zu haben (vgl. z.B. Camilleri & Neri, 1989). Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Störungen werden insgesamt als ängstlicher (vgl. Magni, Mario, Bernasconi & Mastropalola, 1987), depressiver (vgl. Hill & Bendis, 1967) und neurotisch-hypochondrischer (vgl. Talley, Fung, Billiagan, McNeil & Piper, 1986; Bennet, Beaurepaire, Langeludekke, Kellow & Tannant, 1991) als gesunde Kontrollpersonen (vgl. Drossman et al., 1988; Talley et al., 1990; Walker, Roy-Byrne, Katon, Li, Amos & Jiranek, 1990) und klassische Psychosomatik-Patienten (siehe v.Uexküll, 1996, z.n. Schüffel & v.Uexküll, 1990) bezeichnet – *siehe Kapitel 3.5.6.*

Es sprechen heute viele Befunde dafür, dass psychologische und psychosoziale Faktoren einen starken Einfluß auf die Entwicklung und Reagibilität der HHNA haben. Anhaltende Belastungen, chronischer Stress und traumatische Erlebnisse haben langfristige Auswirkungen (*siehe Kapitel 4.2.*), den HHNA Veränderungen wird bei unterschiedlichen Störungsbildern eine potentiell ätiologische Bedeutung zugeschrieben (*siehe Kapitel 4.3.*).

In Anlehnung an das Drei-Phasen-Modell von Hellhammer (*siehe Kapitel 4.2.*) soll in der vorliegenden Arbeit die basale Aktivität sowie die Reagibilität und Feedback-Sensitivität der HHNA von Patienten mit FGIS unter Berücksichtigung eventueller weiterer psychischer Auffälligkeiten überprüft werden. Die in der zweiten und dritten Phase angenommene Aktivierung von CRF könnte Störungen des Gastrointestinaltraktes begünstigen (im Tierexperiment zentralnervöses CRF: vgl. Druge, Raedler, Gerten & Lenz, 1989; Lenz, 1990; Lenz, Messmer & Zimmermann, 1992; Mönnikes, Schmidt & Taché, 1993; In Studien mit Menschen peripheres CRF: vgl. Kern et al., 1997; Fukudo, Nomura & Hongo, 1998 – *Kapitel 3.5.4.*).

## **5.2. Hypothesen**

1. Psychologische Variablen
  - 1a. Die Patientengruppe erlebt im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein höheres Ausmaß an chronischem Stress.
  - 1b. Die Patientengruppe unterscheidet sich von der Kontrollgruppe hinsichtlich verschiedener Persönlichkeitsmerkmale.
    - 1b1. Die Patientengruppe weist im Vergleich zu der Kontrollgruppe weniger Lebenszufriedenheit auf.
    - 1b2. Die Patientengruppe weist im Vergleich zu der Kontrollgruppe mehr Emotionalität auf.
    - 1b3. Die Patientengruppe weist im Vergleich zu der Kontrollgruppe mehr Gehemmtheit auf.
    - 1b4. Die Patientengruppe weist im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein höheres Maß an Beanspruchung auf.
    - 1b5. Die Patientengruppe weist im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein höheres Maß an körperlichen Beschwerden auf.
    - 1b6. Die Patientengruppe weist im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein höheres Maß an Gesundheitssorgen auf.
2. Freies Cortisol im Speichel.
  - 2a. Die Patientengruppe unterscheidet sich von der Kontrollgruppe im Morgencortisolverlauf.
  - 2b. Die Patientengruppe unterscheidet sich von der Kontrollgruppe im basalen Tagescortisolverlauf.
3. CRH-Stimulationstest.
  - 3a. Die Patientengruppe unterscheidet sich von der Kontrollgruppe in der freien Cortisolreaktion nach dem CRH-Test.
  - 3b. Die Patientengruppe unterscheidet sich von der Kontrollgruppe in der Plasmacortisolreaktion nach dem CRH-Test.
  - 3c. Die Patientengruppe unterscheidet sich von der Kontrollgruppe in der ACTH-Reaktion nach dem CRH-Test.

4. Dexamethason-Suppressionstest.
  - 4a. Bezogen auf die Messungen des Gesamttagess unterscheidet sich der Anteil der Supersupprimierer in der Patientengruppe von dem in der Kontrollgruppe.
  - 4b. Bezogen auf die Messungen des Aufwachwertes unterscheidet sich der Anteil der Supersupprimierer in der Patientengruppe von dem in der Kontrollgruppe.
  
5. Subgruppenbildung.
  - 5a. In der Patientengruppe lassen sich hinsichtlich der Symptome Depression, Angst, körperliche Beschwerden und Schmerzen Subgruppen bilden.
  - 5b. Die gefundenen Subgruppen unterscheiden sich in endokrinologischen Maßen.
    - 5b1. Die gefundenen Subgruppen unterscheiden sich im Morgencortisolverlauf.
      - 5b1a. Die depressiveren Patienten haben höhere morgencortisoläre Werte als die weniger depressiven Patienten.
      - 5b1b. Die ängstlicheren Patienten haben höhere morgencortisoläre Werte als die weniger ängstlichen Patienten.
      - 5b1c. Die Patienten mit mehr körperlichen Beschwerden haben niedrigere morgencortisoläre Werte als die Patienten mit weniger körperlichen Beschwerden.
      - 5b1d. Die Patienten mit mehr Schmerzen haben niedrigere morgencortisoläre Werte als die Patienten mit weniger Schmerzen.
    - 5b2. Die gefundenen Subgruppen unterscheiden sich im basalen Tagescortisolverlauf.
      - 5b2a. Die depressiveren Patienten haben höhere tagescortisoläre Werte die weniger depressiven Patienten.
      - 5b2b. Die ängstlicheren Patienten haben höhere tagescortisoläre Werte als die weniger ängstlichen Patienten.
      - 5b2c. Die Patienten mit mehr Schmerzen haben niedrigere tagescortisoläre Werte als die Patienten mit weniger Schmerzen.
      - 5b2d. Die Patienten mit mehr körperlichen Beschwerden haben niedrigere tagescortisoläre Werte als die Patienten mit weniger körperlichen Beschwerden.
    - 5b3. Die gefundenen Subgruppen unterscheiden sich in der freien Cortisolreaktion nach dem CRH-Test.

- 5b4. Die gefundenen Subgruppen unterscheiden sich in der Plasmacortisolreaktion nach dem CRH-Test.
- 5b5. Die gefundenen Subgruppen unterscheiden sich in der ACTH Reaktion nach dem CRH-Test.
- 5b6. Die gefundenen Subgruppen unterscheiden sich nach dem Dexamethason-Suppressionstest hinsichtlich der Anzahl der Supersupprimierer bezogen auf den Gesamttag.
- 5b6a. Die depressiveren Patienten haben einen geringeren Anteil an Supersupprimierern als die weniger depressiven.
- 5b6b. Die ängstlicheren Patienten haben einen geringeren Anteil an Supersupprimierern als die weniger ängstlichen.
- 5b6c. Die Patienten mit mehr Schmerzen haben einen höheren Anteil an Supersupprimierern als die mit weniger Schmerzen.
- 5b6d. Die Patienten mit mehr körperlichen Beschwerden haben einen höheren Anteil an Supersupprimierern als die mit weniger körperlichen Beschwerden.

### **5.3. Methoden**

#### **5.3.1. Patienten- und Kontrollprobandenrekrutierung/-auswahl**

Die Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, wurden durch einen Aufruf in der lokalen Presse, sowie aus der Zusammenarbeit mit der Gastroenterologischen Abteilung (PD Dr. med. Brachtel) im Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier, und der Abteilung für Innere Medizin (Prof. Dr. med. Schürmeyer) im Herz-Jesu Krankenhaus, Trier, gewonnen.

Die Patienten wurden zu einem Erstgespräch ins Forschungszentrum für Psychobiologie und Psychosomatik eingeladen, bei dem auf ihre Beschwerden, bisherige Ärztekonsultationen und Medikationen eingegangen wurde. Aufgrund bisheriger Diagnosen sowie ihrer Beschwerdebeschreibung wurden die Patienten nach den internationalen Rom-Kriterien (vgl. Drossman et al. 1990) den Gruppen IBS, NUD, sowie IBS und NUD zugeordnet.

Patienten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen, wenn sie folgenden Kriterien aufwiesen:

- 1.) Schwerwiegende organische Erkrankungen und/oder psychosomatische Erkrankungen mit Gewebeschädigung, wie z.B. Ulcus Pepticum, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn
- 2.) Komorbidität mit einer psychiatrischen Störung
- 3.) Komorbidität mit Adipositas
- 4.) Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- 5.) Einnahme von Glucocorticoiden und/oder Antidepressiva (Medikation musste mehr als 14 Tage vor Untersuchungsbeginn abgesetzt sein)
- 6.) Lebensalter unter 18 und über 60 Jahre
- 7.) Chronische gynäkologische Unterbauchbeschwerden bei Frauen
- 8.) Autoimmunerkrankungen (z.B. Heuschnupfen)

Gesunde Kontrollpersonen wurden über eine Zeitungsannonce, E-Mail Rundschreiben an Mitarbeiter und Studenten an der Universität Trier und über Aushänge bei Blutspenden des Deutschen Roten Kreuzes in Trier gewonnen. Vorab fand ein Telefonscreening statt, in dem die Probanden bezüglich der momentanen Lebensumstände (Alter, Familienstand, Arbeitsstatus, sozioökonomischer Status und Gesundheit) befragt wurden. Probanden durften nicht an der Studie teilnehmen, wenn sie eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten:

- 1.) Längerfristige Magen- und Darmprobleme in Gegenwart und/oder Vergangenheit
- 2.) Ernsthafte körperliche Erkrankungen innerhalb der letzten fünf Jahre
- 3.) Psychiatrische Erkrankungen
- 4.) Akute psychische Störungen
- 5.) Derzeitige regelmäßige Einnahme von Medikamenten
- 6.) Adipositas
- 7.) Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- 8.) Einnahme von Glucocorticoiden und/oder Salben, die Glucocorticoide enthalten

- 9.) Lebensalter unter 18 und über 60 Jahre
- 10.) Chronische gynäkologische Unterbauchbeschwerden bei Frauen
- 11.) Autoimmunerkrankungen (z.B. Heuschnupfen)

### **5.3.2. Untersuchungsmethoden**

#### **5.3.2.1. Psychologische Diagnostik**

##### ***DIA-X***

Psychische Störungen wurden mittels des computergestützten klinischen Interviews DIA-X (Weiterentwicklung des M-CIDI; Wittchen & Pfingster, 1997) erhoben. Das DIA-X ist ein speziell für die Diagnose von psychischen Störungen entwickeltes standardisiertes Interview. Es ermöglicht die Diagnosestellung sowohl nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV; Saß, Wittchen & Zaudig, 1996) der American Psychiatric Association, als auch nach ICD-10. Das DIA-X Interview sowie sein Auswertungsprogramm ist mehrfach hinsichtlich der Test-Retest-Reliabilität und klinischer Validität geprüft worden. Die Test-Retest-Reliabilität liegt bei zwei voneinander unabhängigen Untersuchern für beinahe alle Diagnosegruppen bei Kappawerten zwischen .49 und .83 befriedigend hoch. Die DIA-X Symptominformationen haben durchgängig sehr hohe Interrater Reliabilitäten mit Kappawerten zwischen .81 und 1.0. Das gleiche gilt für diagnostische Entscheidungen, bei denen die Interraterreliabilität bei Kappawerten zwischen .82 und .98 liegt. Die Validität erweist sich in Untersuchungen ebenfalls als hoch, hier liegen die Kappawerte bei .39 bis .82.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden anhand des DIA-X Somatoforme Störungen, Angststörungen, Affektive Störungen, Zwangsstörungen, Essstörungen, Substanzmissbrauch, Psychotische Störungen sowie das eventuelle Vorliegen einer Posttraumatischen Belastungsstörung erfasst.



### 5.3.2.2. Psychometrische Tests

#### *Screening für Somatoforme Störungen (SOMS)*

In der vorliegenden Untersuchung wurde das SOMS zur Identifikation somatoformer Störungen sowie zur Erfassung verschiedener körperlicher Beschwerden eingesetzt. Das Screening für Somatoforme Störungen wurde 1992 von Rief, Schäfer und Richter zur ökonomischen Identifikation von somatoformen Störungen und der Erfassung körperlicher Beschwerden für Patienten in klinisch-psychologischen Untersuchungen entwickelt. Der Fragebogen, der 68 Items umfasst, ist auf der Grundlage der Diagnosekriterien des DSM-III-R (APA, 1987) als Selbstbeurteilungsverfahren aufgebaut. 53 Fragen zu körperlichen Beschwerden sind entweder mit „ja“ oder mit „nein“ zu beantworten. Weitere 15 Fragen beziehen sich auf den Beginn, die Dauer und Intensität der angegebenen Beschwerden, sowie die durch sie verursachte Alltagsbeeinträchtigung und die Anzahl der aufgesuchten Ärzte.

Die Symptomgruppen setzen sich wie folgt zusammen:

Schmerzsymptome	Items 1-9
Gastrointestinale Symptome	Items 10-23
Sexuelle Symptome	Items 32-33 und 48-52 (Frauen)/53(Männer)
Neurologische Symptome	Items 24-31 und 34-47

Die Diagnose einer somatoformen Störung richtet sich nach der Anzahl der angegebenen Beschwerden für eine oder mehrere Symptomgruppen, sowie der dadurch verursachten Beeinträchtigung im alltäglichen Leben. Die Diagnose einer Somatisierungsstörung kann gestellt werden, wenn Beschwerden aus allen Symptomgruppen vorliegen, diese vor dem 30. Lebensjahr begannen und eine Beeinträchtigung im Alltagsleben vorliegt. Das SOMS wurde in einer psychosomatischen Fachklinik an einer aus 131 Patienten bestehenden Stichprobe überprüft. Durchführung und Auswertung erfolgen nach objektiven Kriterien. Für den gesamten Symptombereich liegt eine zufriedenstellende innere Konsistenz von .87 (Cronbachs Alpha) vor.

### ***Verdauungssymptominventar (VSI)***

Die gastrointestinalen Beschwerden der Patienten werden in der vorliegenden Untersuchung mit dem von Neidig (1996) übersetzten Verdauungssymptominventar (Original: Digestive Symptoms Inventory, Latimer, 1983) erhoben. Das Selbstbeurteilungsverfahren umfasst 52 Symptome funktioneller gastrointestinaler Beschwerden für den Zeitraum der vorangegangenen drei Monate. Die Fragen werden auf einer sechsstufigen Skala (0=niemals bis 5=ständig) beantwortet. Auswertung sowie Interpretation erfolgen sowohl auf Itemebene als auch über die jeweilige Bildung einer Magen-, Darm- und Gesamtskala. Die Magen- und die Darmskala setzen sich aus dem Summenwert von 11, bzw. 17 Items zusammen. Die beiden Skalen wurden eigenhändig konstruiert und dienen der Validierung der diagnostischen NUD-, IBS- und IBS/NUD- Patientengruppen.

### ***Freiburger Beschwerdenliste – Wiederholungsform (FBL-W)***

Weiterhin wird zur Erhebung körperlicher Beschwerden sowie des Allgemeinbefindens die Freiburger Beschwerdenliste–Wiederholungsform (FBL-W; Fahrenberg, 1986), eine Kurzform der Freiburger Beschwerdenliste-Gesamtform (Fahrenberg, 1975) eingesetzt. Entwickelt wurde die FBL-W für Wiederholungsuntersuchungen. Der Selbstbeurteilungsfragebogen besteht aus 40 Items, der körperliche Beschwerden des kardiovaskulären Systems, des gastrointestinalen Systems, der Schmerzwahrnehmung, Schlafstörungen und das Ausmaß subjektiver Anspannung erfasst. Die Ausprägung der Beschwerden wird auf einer sechsstufigen Skala beurteilt (0=nicht vorhanden, 1=sehr schwach, 2=schwach, 3=ziemlich, 4=stark, 5=sehr stark). Der Gesamtsummenwert ergibt sich aus der Addition der einzelnen Beschwerdewerte. Normwerte zur Beurteilung der Subskalenwerte gibt es sowohl für Patientengruppen als auch für Kontrollprobanden nicht, auch zur Reliabilität und Validität werden vom Autor keine Angaben gemacht.

### ***Allgemeine Depressionsskala (ADS)***

Der Schweregrad depressiver Verstimmung wird mittels der Allgemeinen Depressionsskala (ADS; Hautzinger & Bailer, 1993) gemessen. Das Selbstbeurteilungsinstrument besteht aus 20 Items und ist von der zu untersuchenden Stichprobe hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit depressiver Symptome während der vergangenen drei Tage auf einer vierstufigen Skala (0=selten/überhaupt nicht, 1=manchmal, 2=öfters, 3=meistens/die ganze Zeit) zu bewerten. Die Erfassung der Depressivität erfolgt durch die Selbsteinschätzung positiv sowie negativ formulierter Items bezüglich zentraler depressiver Symptome, z.B. Hoffnungslosigkeit, Selbstabwertung, Traurigkeit usw. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Addition aller Antworten, vier Items sind zum „Lügenschutz“ negativ gepolt. Für die Auswertung liegen Normwerte altershomogener Repräsentativstichproben für Frauen und Männer vor. Die Reliabilität des Verfahrens liegt bei .85 bis .92 als Split-half- Wert und bei .85 bis .9 als Cronbachs Alpha. Konvergente und diskriminante Validitätskoeffizienten zeichnen den Fragebogen als zufrieden stellend valides Verfahren aus.

### ***State-Trait-Angst Inventar (STAI)***

Das Ausmaß der Ängstlichkeit wird in der Untersuchung mit Hilfe des State-Trait-Angstinventares (STAI; Laux, Glanzmann, Schaffer & Spielberger, 1991) gemessen. Das Messinstrument ist ein Selbstbeurteilungsverfahren, das mit 20 Items Angst als vorübergehenden emotionalen Zustand, und mit weiteren 20 Items die allgemeine Ängstlichkeit als relativ überdauerndes Persönlichkeitsmerkmal erfasst. In der vorliegenden Studie soll nur die Trait-Angst (STAI-X2) gemessen werden. Formuliert sind diese Items als Aussagen über eigene emotionale Empfindungen, die auf einer vierstufigen Skala (1=fast nie, 2=manchmal, 3=oft, 4=fast immer) bezüglich ihrer Auftretenshäufigkeit eingeschätzt werden sollen.

### ***Freiburger Persönlichkeitsinventar Wiederholungsform (FPI-R)***

Persönlichkeitsmerkmale werden durch das Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI-R; Fahrenberg, Hampel & Selg, 1989) gemessen. Hierbei handelt es sich um ein auf faktorenanalytischer Grundlage konzipiertes mehrdimensionales Selbstbeurteilungsverfahren zur möglichst breiten Beschreibung relativ überdauernder Persönlichkeitsmerkmale. Entwickelt wurde dieses Messinstrument insbesondere als deskriptives diagnostisches Inventar für klinische Forschung. Das FPI-R ist aus zehn relativ unabhängigen Skalen und zwei Subskalen mit insgesamt 138 Items konzipiert, welche die Persönlichkeit auf folgenden Ebenen beschreiben:

FPI-R 1:	Lebenszufriedenheit
FPI-R 2:	Soziale Orientierung
FPI-R 3:	Leistungsorientierung
FPI-R 4:	Gehemmtheit
FPI-R 5:	Erregbarkeit
FPI-R 6:	Aggressivität
FPI-R 7:	Beanspruchung
FPI-R 8:	Körperliche Beschwerden
FPI-R 9:	Gesundheitssorgen
FPI-R 10:	Offenheit
FPI-R E:	Extraversion
FPI-R N:	Emotionalität

Die Patienten müssen entscheiden, ob die Aussagen, die Verhaltensweisen, Einstellungen und Interessen umfassen, zutreffen oder nicht. Das FPI-R wurde an einer repräsentativen Stichprobe von 2035 Personen normiert. Seine Durchführungs- und Auswertungsobjektivität werden als hoch eingeschätzt. Die Reliabilität wird als zufrieden stellend beschrieben, Untersuchungen zur internen Konsistenz erbrachten Werte zwischen  $r=0.71$  und  $r=0.84$  für die einzelnen Skalen. Innere und äußere Kriteriumsvalidität liegt zwischen .30 und .50.

### ***Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Stress (TICS)***

Das Ausmaß von Stress wird mittels einem in Trier von Schulz (1995) entwickelten Belastungsfragebogen erhoben. Bei diesem Test handelt es sich um ein auf faktorenanalytischer Grundlage konzipiertes mehrdimensionales Selbstbeurteilungsverfahren. Folgende Dimensionen werden von den insgesamt 39 Items erfasst: Arbeitsüberlastung, Arbeitsunzufriedenheit, Soziale Belastung, Mangel an sozialer Anerkennung, Sorgen und belastende Erinnerungen. Auf einer fünfstufigen Skala (1=nie, 2=selten, 3=manchmal, 4=häufig, 5=sehr häufig) wird angegeben, wie oft das jeweilige Ereignis innerhalb des letzten Jahres aufgetreten ist. Die Reliabilität des Verfahrens wird als zufrieden stellend beurteilt. Die Auswertung wird skalenweise empfohlen. Es gibt Skalensummenmittelwerte einer Normstichprobe sowie mehrerer Personengruppen.

### **5.3.2.3. Endokrine Diagnostik**

#### ***Basale endokrine Untersuchungen***

Zur Messung der basalen HHNA-Aktivität wurden Konzentrationen des freien, d.h. biologisch aktiven Cortisols im Speichel unter unstimulierten Bedingungen sowohl am Morgen als auch im Tagesverlauf gemessen. Für das basale Morgencortisolprofil wurden Proben zum Zeitpunkt des Aufwachens, sowie 30, 45 und 60 Minuten danach erfasst. Für das basale Cortisoltagesprofil erhoben die Patienten und Kontrollprobanden Proben um 8.00 Uhr, 11.00 Uhr, 15.00 Uhr und 20.00 Uhr. Die zu untersuchende Stichprobe erhielt für die Erhebung zu Hause eine genaue Anleitung. Jede Probe wurde durch das Kauen einer Salivette (Sarstedt, Rommel) für ca. 20 – 30 Sekunden, erhoben, die das Cortisol im Speichel erfassen. Zudem mussten die Personen ein Protokoll führen, in dem Datum, Aufwachzeiten und Messzeitpunkte genau notiert werden mussten. Ferner wurden die Schlafqualität der vergangenen Nacht, das morgendliche Erwachen, sowie das Rauchverhalten und bei Frauen die Pilleneinnahme und der Zyklustag protokolliert. Die Patienten und Probanden wurden gebeten, die Salivetten bis zur Abgabe im Forschungszentrum für Psychobiologie und

Psychosomatik (FPP) in ein Gefrierfach zu legen. Im FPP wurden sie dann bis zur biochemischen Analyse bei –20 Grad Celsius aufbewahrt.

### ***Dexamethason-Suppressionstest***

In der vorliegenden Studie wurde der Low-Dose-Dexamethason-Suppressionstest (DST; 0.5 mg) durchgeführt, um die Feedbacksensitivität der HHNA zu überprüfen. Dexamethason ist ein synthetisch hergestelltes Glukocorticoid, welches im Körper die Auswirkungen von körpereigenem Cortisol hat (vgl. Yehuda, Giller, Southwick, Lowy & Mason, 1991). Dexamethason wirkt hauptsächlich auf hypophysärer Ebene (vgl. Miller et al., 1992). Es bewirkt durch negative Rückkopplung eine Inhibition der HHNA-Aktivität (vgl. Yehuda, Southwick, Krystal, Bremner, Charney & Mason, 1993) und führt dementsprechend zu einer Suppression der ACTH- und Cortisolfreisetzung. Der DST dient sowohl der Identifikation einer Nonsuppression aufgrund einer vermehrten Anzahl von CRF Rezeptoren, als auch der einer übermäßigen Cortisolsuppression ( $>2\text{nmol/l}$ ) aufgrund einer erhöhten Feedbacksensitivität. In der klinisch neuroendokrinen Forschung wird er meistens über Nacht durchgeführt (siehe Kirschbaum & Hellhammer, 1999, z.n. Heim, C. & Ehlert, U., 1999). Die übliche einmalige Dosis beträgt 0.25-1.0 mg. Das Dexamethason wird oral um 23 Uhr verabreicht.

Bei dieser Untersuchung betrug die Dosis des Dexamethason 0.5 mg (Jena-Pharm, Jena, Deutschland) und wurde wie üblich um 23 Uhr am Abend des ersten basalen Cortisolprofiltages oral eingenommen. Am darauf folgenden Tag wurden zu den gleichen Uhrzeiten wie am Vortag erneut Speichelproben zur Messung des Cortisolmorgens und –tagesspiegels mittels Salivetten entnommen. Das Protokoll war ebenfalls analog zu dem des Vortages.

Nebenwirkungen für den DST als Schnelltest sind nicht bekannt. Dennoch erhielten die Patienten und Probanden ausführliche Informationen über Aus- und Nebenwirkungen des Dexamethasons seitens des betreuenden Arztes und ihnen wurde ein Beipackzettel überlassen.

### ***hCRH-Stimulationstest***

Mit Hilfe des CRH-Stimulationstests können Veränderungen der Reagibilität der HHNA überprüft werden. Beim CRH Stimulationstest wird ovines (oCRH) oder humanes (hCRH) CRH intravenös verabreicht und hat bei gesunden Personen einen dosisabhängigen Anstieg von ACTH und Cortisol, stimuliert durch die corticotrophen Hypophysenzellen, zu Folge (vgl. Orth, 1992). Dementsprechend ermöglicht der CRH Test eine Einschätzung für Veränderungen a) der CRF Rezeptoren an der Hypophyse (siehe Kirschbaum & Hellhammer, 1999, z.n. Heim, C. & Ehlert, U., 1999), b) Veränderungen der Nebennierenrinde und c) der Feedback-Wirkungen durch veränderte Cortisolspiegel. Der CRH-Test sollte am späten Nachmittag, wenn die endogene HHNA-Aktivität gering ist, durchgeführt werden (Orth, 1992). Für den klinischen Einsatz wird eine Dosis von 1µg/kg Körpergewicht empfohlen (vgl. Schulte & Schürmeyer, 1986). Um stressinduzierte Hormonanstiege durch wiederholtes Stechen zur Blutentnahme zu vermeiden, sollte 30-60 Minuten vor der Injektion eine Braunüle gelegt werden. Die ACTH -Freisetzung steigt ca. zwei bis fünf Minuten nach Injektion an, maximale ACTH Spiegel werden nach 10 bis 15 Minuten erreicht. Die Konzentration des Cortisols steigt frühestens 10 Minuten nach Injektion an und erreicht ihren Höhepunkt nach 30 bis 60 Minuten (vgl. Kirschbaum, 1991). Der Cortisolanstieg bewirkt über die negative Feedbackschleife eine Reduktion der ACTH-Freisetzung in der Hypophyse. Nebenwirkungen des CRH- Tests bestehen kurzzeitig aus Wärmegefühl im Gesicht, Engegefühl in der Brust, Kurzatmigkeit, Geschmackssensationen, Kältegefühl, erhöhter Atem- und Pulsfrequenz, sowie Blutdruckabfall. Langfristig sind keine Nebenwirkungen des CRH Testes bekannt.

In der vorliegenden Studie wurde der CRH Test am Nachmittag zwischen 15 und 16 Uhr von einer Ärztin im Herz-Jesu Krankenhaus in Trier durchgeführt. Die Patienten und gesunden Kontrollpersonen wurden über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt und medizinisch untersucht. Für die Untersuchung wurde eine Braunüle in die Unterarmvene gelegt, 30 Minuten darauf bekamen die Probanden 1µg/kg humanes CRH intravenös verabreicht. Die Blut- und Speichelentnahmen erfolgten unmittelbar vor, sowie 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten nach der Injektion.

Die Blutproben wurden sofort nach ihrer Entnahme auf Eis gelagert und innerhalb von 30 Minuten zentrifugiert (3000 U/min über 10 min bei 4 Grad Celsius). Zur späteren Bestimmung von Plasma ACTH und Cortisol wurden jeweils fünf ml des zentrifugierten Plasmas in ein Epicap pipettiert und bei –20 Grad Celsius gelagert. Die Speichelproben wurden am Ende der Untersuchung ebenfalls bei –20 Grad Celsius bis zur Bestimmung im Labor aufbewahrt.

#### **5.4. Untersuchungsablauf**

Die Patienten wurden im Zeitraum von April bis Oktober 1998 untersucht. Dazu kamen sie an verschiedenen Terminen ins Forschungszentrum für Psychobiologie und Psychosomatik (FPP) in Trier. Nach dem Erstgespräch erhielten sie schriftliche Informationen über den weiteren Ablauf und eventuelle Nebenwirkungen der Untersuchungen und unterzeichneten eine Einverständniserklärung. Die gesunden Kontrollprobanden wurden im Zeitraum von April bis Dezember 1999 untersucht. Da sie bereits am Telefon auf Ausschlusskriterien gescreent wurden, erhielten sie die schriftlichen Informationen und unterschrieben die Einverständniserklärung am ersten Untersuchungstermin.



## 6. Ergebnisse

### 6.1. Soziodemographische Beschreibung – Das Gesamtkollektiv

**Tabelle 6 :** Soziodemographische Merkmale der Gesamtstichprobe

	Patienten (N=30)	Kontrollen (N=28)	c <sup>2</sup> -Wert/ t-Wert	p
<b>Geschlecht in %</b>				
Männlich	43,3	39,3	$\chi^2 (1) = ,75$	= ,098
Weiblich	56,7	60,7		
<b>Mittleres Alter in Jahren</b>	43,4	39,0	t(56) = 1,83	= ,072
<b>Durchschnittliche Anzahl d. Kinder</b>	2,0	1,3	t(56) = 1,74	= ,088
<b>Zahl d. Personen im Haushalt</b>	3,4	2,4	t(55) = 2,69	≤ ,01
<b>Durchschnittliche Schuljahre</b>	11,3	11,8	t(56) = -,84	n.s.
<b>Beruf in %</b>			-	-
Ltd. Angestellter	13,3	10,7		
Angest./Beamter	56,7	42,9		
Arbeiter	6,7	14,3		
Hausfrau	10,0	0,0		
Selbstständig	13,3	0,0		
Student	0,0	32,1		
<b>Familienst. in %</b>			-	-
Ledig	13,3	35,7		
Verheiratet	80,0	32,1		
Geschieden	3,3	21,4		
Getrennt lebend	3,3	10,7		
<b>Raucher/Innen in %</b>	20,0	28,6	$\chi^2 (1) = ,48$	n.s.
<b>Benutzer von östrogenhaltigen Hormonpr. in %</b>	16,7	10,7	-	-

- Die Minimalvoraussetzung für die Durchführung eines Chi-Quadrat Tests zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung war aufgrund von f(e)<5 in >20% der Zellen nicht erfüllt.

Hinsichtlich soziodemographischer Merkmale lag ein hochsignifikanter Unterschied bei der Anzahl der Personen im Haushalt vor, wobei die Anzahl bei den Patienten höher lag als die der Kontrollpersonen. Nicht signifikante Unterschiede ergaben sich in den Bereichen Geschlecht (Tendenz), Mittleres Alter (Tendenz), Durchschnittliche Anzahl der Kinder (Tendenz), Durchschnittliche Schuljahre, Raucher/Innen. Für die Skalen Beruf, Familienstand und Benutzer von östrogenhaltigen Präparaten war die Voraussetzung für die Durchführung eines  $\chi^2$  – Testes nicht erfüllt.

### 6.1.1. Das Patientenkollektiv

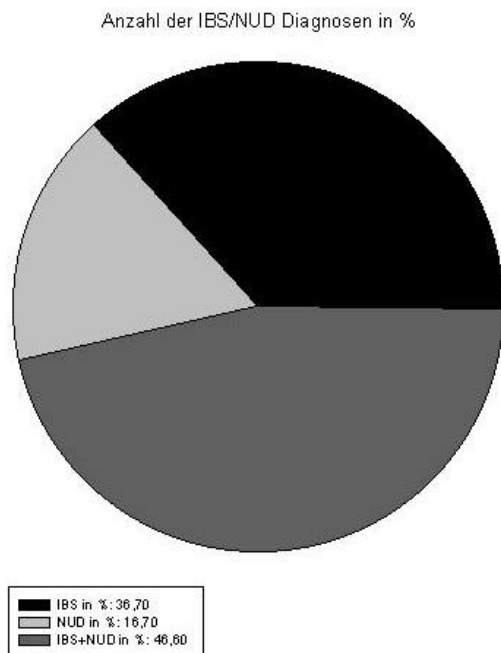
An der Untersuchung nahmen 31 Personen im Alter von 26-57 Jahren teil. Eine Patientin musste aufgrund einer Manisch-Depressiven Affektiven Störung ausgeschlossen werden. Das Durchschnittsalter der übrig gebliebenen 30 Patienten lag bei 43,4 Jahren. Die Geschlechtsverteilung lag bei 13 Männern und 17 Frauen. Unter ihnen waren 4 (13,3%) leitende Angestellte, 17 (56,7%) Angestellte oder Beamte, 2 (6,7%) Arbeiter, 3 (10%) Hausfrauen und 4 (13,3%) Selbstständige. Die durchschnittliche Dauer der Schulbildung betrug 11,33 Jahre. 4 (13,3%) der Patienten waren ledig, 24 (80%) verheiratet, 1 (3,3%) geschieden und 1 (3,3%) getrennt lebend. Im Durchschnitt hatten die Patienten 2 Kinder und lebten mit 3,4 Personen im Haushalt.

**Tabelle 7:**     *Übersicht über krankheitsrelevante Daten der Patienten*

	<b>Patienten</b> (N=30)
<b>Anzahl der bereits aufgesuchten Ärzte</b>	2,7
<b>Anzahl derer in %, die bereits wie folgt untersucht worden waren:</b>	
Endoskopie	80,0
Ultraschall/Röntgen	26,7
<b>Anzahl d. Patienten mit Diagnose in %</b>	
IBS	36,7
NUD	16,7
IBS und NUD	46,6
<b>Erkrankungsdauer</b>	14,7

Die Erkrankungsdauer der Patienten lag zwischen einem und 40 Jahren, mit einem Mittelwert von 14,7 Jahren. Im Durchschnitt hatten die Patienten 2,7 Ärzte aufgesucht. Bei 80% der Patienten waren endoskopische und/oder Röntgenuntersuchungen, bei 26,7% Ultraschalluntersuchungen im Gastrointestinalbereich durchgeführt worden, um organische Ursachen auszuschließen.

### Graphik 1:



Mit Hilfe der Rom-Kriterien (Drossman et al., 1990) erhielten 11 Patienten (36,7%) die Diagnose „IBS“, 5 Patienten (16,7%) die Diagnose „NUD“ und 14 Patienten (46,6%) beide Diagnosen „IBS“ und „NUD“. 17 (56,7%) erfüllten innerhalb des letzten Jahres vor der Untersuchung die Kriterien für eine Somatoforme Störung, 23 (76,7%) taten dies in der Vergangenheit (> 1 Jahr), 7 (23,3%) erfüllten zu keinem Zeitpunkt die notwendigen Kriterien.

6 Patienten (20%) waren Raucher, von den 17 Frauen gaben 5 (16,7%) die Einnahme der Antibabypille, bzw. eines anderen östrogenhaltigen Hormonpräparates an.

#### 6.1.2. Das Kontrollprobandenkollektiv

Das Kollektiv der gesunden Probanden bestand aus 30 Personen im Alter von 24-54 Jahren, von denen zwei aufgrund akuter psychischer Störungen ausgeschlossen werden mussten. Das Durchschnittsalter der übrig gebliebenen 28 Patienten betrug 39 Jahre. Die Geschlechtsverteilung lag bei 11 Männern und 17 Frauen. Unter ihnen waren 3 (10,7%) leitende Angestellte, 12 (42,9%) Angestellte oder Beamte, 4 (14,3%) Arbeiter und 9 (32,1%) Studenten. Die durchschnittliche Dauer der Schulbildung lag bei 11,8 Jahren. 10 (35,7%) der Kontrollpersonen waren ledig, 9 (32,1%) verheiratet, 6 (21,4%) geschieden und 3 (10,7%) getrennt lebend. Im Durchschnitt hatten die Probanden 1,3 Kinder und lebten mit 2,4 Personen im Haushalt.

8 Probanden (28,6%) waren Raucher, von den 17 Frauen gaben 3 (10,7%) die Einnahme der Antibabypille, bzw. eines anderen östrogenhaltigen Hormonpräparates an.

## 6.2. Psychische Störungen – Das Gesamtkollektiv

**Tabelle 8:** *Übersicht über psychische Störungen innerhalb des letzten Jahres vor der Untersuchung in Anzahl und %*

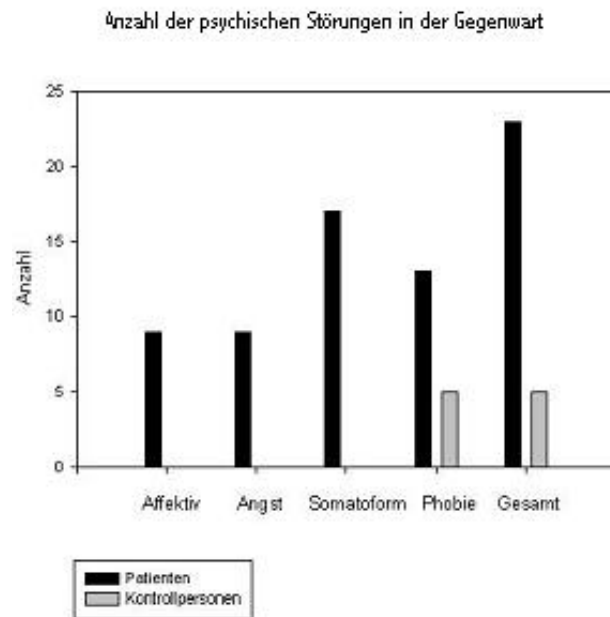
	Patienten (N=30)		Kontrollen (N=28)		C <sup>2</sup>	p
<b>Affektive Störung</b>	9	30%	0	0%	-	-
<b>Angststörung</b>	9	30%	0	0%	-	-
<b>Somatoforme Störung</b>	17	56,7%	0	0%	-	-
<b>Spezifische Phobie</b>	13	43,3%	5	17,9%	$\chi^2(1) = 4,39$	≤ ,05
<b>Psychische Diagnose</b>	23	76,7%	5	17,9%	$\chi^2(1) = 20,06$	= ,000

- Die Minimalvoraussetzung für die Durchführung eines Chi-Quadrat Tests zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung war aufgrund von f(e)<5 in >20% der Zellen nicht erfüllt.

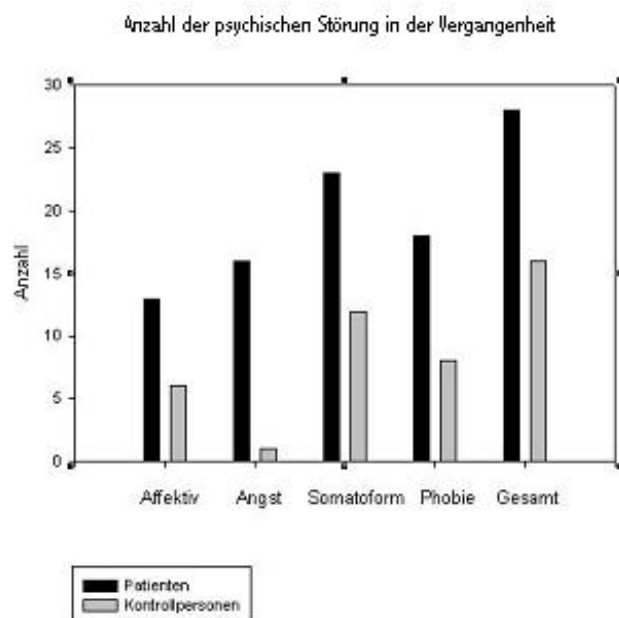
**Tabelle 9:** *Übersicht über psychische Störungen in der Vergangenheit (> 1 Jahr vor Beginn der Untersuchung) in Anzahl und %*

	Patienten (N=30)		Kontrollen (N=28)		C <sup>2</sup>	p
<b>Affektive Störung</b>	13	43,3%	6	21,4%	$\chi^2(1) = 3,16$	= ,076
<b>Angststörung</b>	16	53,3%	1	3,6%	$\chi^2(1) = 17,31$	≤ ,01
<b>Somatoforme Störung</b>	23	76,7%	12	42,9%	$\chi^2(1) = 6,92$	= ,01
<b>Spezifische Phobie</b>	18	60,0%	8	28,6%	$\chi^2(1) = 5,784$	≤ ,05
<b>Psychische Diagnose</b>	28	93,3%	16	57,1%	$\chi^2(1) = 10,362$	= ,000

**Graphik 2:**



**Graphik 3:**



**Tabelle 10: Übersicht über Prävalenz psychischer Störungen in Gegenwart und Vergangenheit in Anzahl und %**

	<b>Patienten</b> (N=30)	<b>Kontrollen</b> (N=28)	<b>C<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
<b>Affektive Störung</b>			-	-
<b>Gegenwart</b>	9 (30%)	0 (0%)		
<b>Vergangenh.</b>	5 (16,7%)	6 (21,4%)		
<b>Niemals</b>	16 (53,3%)	22 (78,6%)		
<b>Angststörung</b>			-	-
<b>Gegenwart</b>	9 (30%)	0 (0%)		
<b>Vergangenh.</b>	7 (23,3%)	1 (3,6%)		
<b>Niemals</b>	14 (46,7%)	27 (96,4%)		
<b>Somatoforme Störung</b>			$\chi^2 (2) = 22,48$	= ,000
<b>Gegenwart</b>	17 (56,7%)	0 (0%)		
<b>Vergangenh.</b>	6 (20%)	12 (42,9%)		
<b>Niemals</b>	7 (23,3%)	16 (57,1%)		
<b>Spezifische Phobie</b>			-	-
<b>Gegenwart</b>	13 (43,3%)	5 (17,9%)		
<b>Vergangenh.</b>	5 (16,7%)	3 (10,7%)		
<b>Niemals</b>	12 (40%)	20 (71,4%)		
<b>Psychische Diagnose</b>			$\chi^2 (2) = 20,92$	= ,000
<b>Gegenwart</b>	23 (76,7%)	5 (17,9%)		
<b>Vergangenh.</b>	5 (16,7%)	11 (39,3%)		
<b>Niemals</b>	2 (6,7%)	12 (42,9%)		

- Die Minimalvoraussetzung für die Durchführung eines Chi-Quadrat Tests zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung war aufgrund von  $f(e) < 5$  in >20% der Zellen nicht erfüllt.

### 6.2.1. Das Patientenkollektiv

Von den 30 Patienten erfüllten 9 (30%) der Patienten innerhalb des letzten Jahres vor der Untersuchung und 13 (43,3%) in der Vergangenheit (> 1 Jahr) die Kriterien für eine *affektive Störung*. Ebenfalls 9 Patienten (30%) wiesen innerhalb des Jahres vor der Untersuchung eine *Angsterkrankung* auf. In der Vergangenheit lag die Verteilung bei 16 Patienten (53,3%). Darüber hinaus litten 13 (43,3%) akut unter einer *Spezifischen Phobie* (sie zählen zu den Angsterkrankungen, werden hier aber

gesondert aufgeführt, da auslösende Reize in der Regel zu vermeiden sind und es somit selten zu Angstattden kommt), 18 (60%) wiesen eine solche in der Vergangenheit auf. Bezüglich der Diagnose *Somatoforme Störung* siehe Kapitel 6.1.1. Insgesamt gesehen hatten 23 Patienten innerhalb des Jahres vor bis zum Untersuchungszeitpunkt mindestens eine psychologische Diagnose, in der Vergangenheit (> 1 Jahr) waren es 28 (93,3%).

Bei einer Differenzierung der psychischen Störungen in der Gegenwart (hierzu zählen Personen, die sowohl in Gegenwart als auch in Gegenwart und Vergangenheit eine Diagnose aufwiesen), Vergangenheit (Personen, die nur in der Vergangenheit eine Diagnose hatten) und Niemals (Personen, die zu keinem Zeitpunkt eine psychische Störung diagnostiziert bekamen) ergaben sich folgende Ergebnisse:

Gegenwärtig wiesen 9 (30%) eine Affektive Störung, 9 (30%) eine Angststörung, 17 (56,7%) eine Somatoforme Störung und 13 (43,3%) eine Spezifische Phobie auf. Insgesamt hatten 23 Patienten (76,7%) eine psychische Diagnose. In der Vergangenheit hatten 5 (16,7%) eine Affektive Störung, 7 (23,3%) eine Angststörung, 5 (16,7%) eine Spezifische Phobie und 6 (20%) eine Somatoforme Störung. Insgesamt hatten in der Vergangenheit 5 (16,7%) eine psychische Diagnose. Zu keinem Zeitpunkt hatten 16 (53,3%) Patienten eine Affektive Störung, 7 (23,3%) eine Angststörung, 12 (40%) eine Spezifische Phobie, 7 (23,3%) eine Somatoforme Störung. 2 (6,7%) Patienten hatten niemals die Diagnose einer psychischen Störung.

### **6.2.2. Das Kontrollprobandenkollektiv**

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wies keiner der 28 Kontrollen eine *Affektive Störung*, *Somatoforme Störung* und keine *Angsterkrankung*, mit Ausnahme der *Spezifischen Phobien* auf. Hier erfüllten 5 Probanden (17,9%) die Kriterien mit einer leichten Beeinträchtigung. In der Vergangenheit (> 1 Jahr) hatten 6 (21,4%) eine *affektive Störung* durchlebt. Ein Proband erfüllte die Kriterien einer *Angststörung*, 8 (28,6%) berichteten von *Spezifischen Phobien* und 12 (42,9%) hatten an *Somatoformen Störungen* außerhalb des Gastrointestinaltraktes gelitten.

Bei einer Differenzierung der psychischen Störungen in Gegenwart (hierzu zählen Personen, die in sowohl in Gegenwart als auch in Gegenwart und Vergangenheit eine Diagnose aufwiesen), Vergangenheit (Personen, die nur in der Vergangenheit eine Diagnose hatten) und Niemals (Personen, die zu keinem Zeitpunkt eine psychische Störung diagnostiziert bekamen) ergaben sich folgende Ergebnisse:

Gegenwärtig wiesen 0 (0%) eine Affektive Störung, 0 (0%) eine Angststörung, 0 (0%) eine Somatoforme Störung und 5 (17,9%) eine Spezifische Phobie auf. Insgesamt hatten 5 Probanden (17,9%) eine psychische Diagnose. In der Vergangenheit hatten 6 (21,4%) eine Affektive Störung, 1 (3,6%) eine Angststörung, 3 (10,7%) eine Spezifische Phobie und 12 (42,9%) eine Somatoforme Störung. Insgesamt hatten in der Vergangenheit 11 (39,3%) Probanden eine psychische Diagnose. Zu keinem Zeitpunkt hatten 22 (78,6%) Probanden eine Affektive Störung, 27 (96,4%) eine Angststörung, 20 (71,4%) eine Spezifische Phobie, 16 (57,1%) eine Somatoforme Störung. 12 (42,9%) Probanden hatten niemals die Diagnose einer psychischen Störung.

### **6.3. Vergleich der Patienten- und der Kontrollprobandengruppe – Psychometrische Tests**

#### ***Screening für Somatoforme Störungen (SOMS)***

***Tabelle 11 zur Übersicht:***

<b>Subskalen</b>	<b>Patienten (N=28) Mean ± SF</b>	<b>Kontrollen (N=26) Mean ± SF</b>	<b>t-Wert</b>	<b>p</b>
<b>Schmerz</b>	3,75 ± 0,33	1,12 ± 0,24	t(48,7)=6,40	≤ ,01
<b>Gastro-intestinal</b>	6,93 ± 0,60	0,88 ± 0,26	t(36,32)=9,21	≤ ,01
<b>Sexuell</b>	0,89 ± 0,24	0,23 ± 0,08	t(33,36)=2,58	≤ ,05
<b>Pseudoneurologisch</b>	1,54 ± 0,35	0,15 ± 0,11	t(31,82)=3,73	≤ ,01
<b>Gesamt</b>	13,11 ± 1,26	2,38 ± 0,55	t(36,76)=7,78	≤ ,01



Um zu untersuchen, ob sich die Patientenstichprobe von der der gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich Somatisierungstendenzen unterschied, wurde das SOMS (vergleiche Kapitel 5.2.2.2. ) angewandt und danach ein T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Dieser ergab, dass sich die beiden Gruppen in allen fünf erhobenen Bereichen signifikant bzw. hochsignifikant voneinander unterschieden. Die Patientengruppe lag bezüglich der Anzahl der *Schmerzsymptome*, der *gastrointestinalen Symptome*, der *sexuellen Symptome*, der *pseudoneurologischen Symptome* und der *Gesamtsymptome* signifikant bzw. hochsignifikant über der Kontrollgruppe.

### ***Verdauungssymptominventar (VSI)***

***Tabelle 12 zur Übersicht:***

<b>Subskalen</b>	<b>Patienten (N=30) Mean ± SF</b>	<b>Kontrollen (N=26) Mean ± SF</b>	<b>t-Wert</b>	<b>p</b>
<b>Magen</b>	20,70 ± 1,34	3,88 ± 0,79	t(46,28)=10,83	≤ ,01
<b>Darm</b>	38,77 ± 1,66	13,88 ± 1,35	t(54)=11,39	≤ ,01
<b>Gesamt</b>	103,80 ± 4,37	26,46 ± 2,88	t(54)=14,28	≤ ,01

Zur weiteren Erfassung und Differenzierung von Beschwerdesymptomen im gastrointestinalen Bereich wurde das VSI (vergleiche Kapitel 5.2.2.2.) eingesetzt. Die beiden Gruppen wurden daraufhin mit einem T-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Dieser ergab, dass die Patienten hochsignifikant mehr Symptome hinsichtlich aller drei Bereiche, d.h. *Magen*, *Darm* und der *Gesamtskala*, aufwiesen als die Kontrollgruppe.

### *Freiburger Beschwerdeliste (FBL)*

*Tabelle 13 zur Übersicht:*

Subskalen	Patienten (N=29) Mean $\pm$ SF	Kontrollen (N=26) Mean $\pm$ SF	t-Wert	p
Allgemein- befinden	20,41 $\pm$ 0,97	14,50 $\pm$ 0,94	t(53)=4,37	$\leq$ ,01
Anspannung	18,14 $\pm$ 1,36	11,42 $\pm$ 0,6	t(38,28)=4,52	$\leq$ ,01
Herz- Kreislauf	14,00 $\pm$ 0,96	9,88 $\pm$ 0,46	t(39,76)=3,87	$\leq$ ,01
Magen-Darm	27,21 $\pm$ 1,33	10,96 $\pm$ 0,48	t(34,95)=11,48	$\leq$ ,01
Schmerz	19,52 $\pm$ 1,37	13,27 $\pm$ 0,93	t(48,3)=3,77	$\leq$ ,01
Gesamt	99,28 $\pm$ 4,54	60,42 $\pm$ 2,45	t(42,59)=7,53	$\leq$ ,01

Die FBL (vergleiche Kapitel 5.2.2.2.) wurde eingesetzt, um außer gastrointestinalen Beschwerden weitere körperliche Symptome zu erkennen. Das Ergebnis des T-Testes für unabhängige Stichproben waren hochsignifikant höhere Beschwerdewerte der Patienten gegenüber den gesunden Probanden in allen Bereichen: *Allgemeinbefinden*, *Anspannung*, *Herz-Kreislauf*, *Magen-Darm*, *Schmerz* und der *Gesamtskala*.

### *Allgemeine Depressionsskala (ADS)*

*Tabelle 14 zur Übersicht:*

ADS	Patienten (N=27) Mean $\pm$ SF	Kontrollen (N=26) Mean $\pm$ SF	t-Wert	p
Gesamtscore	13,44 $\pm$ 1,43	7,88 $\pm$ 1,05	t(51)=3,12	$\leq$ ,01

Die ADS (vergleiche Kapitel 5.2.2.2.) wurde zur Messung der depressiven Verstimmung eingesetzt. Als erhöhter ADS-Wert gilt ein Summenwert von  $>23$  Punkten. Mittels eines erhöhten ADS-Wertes darf allerdings keinesfalls die Diagnose einer Depression vergeben werden. Die Mittelwerte beider Gruppen lagen unterhalb des kritischen Wertes von 23 Punkten. Der zum Vergleich zwischen den Gruppen

durchgeführte T-Test für unabhängige Stichproben ergab, dass die Patientengruppe hochsignifikant höhere Depressivitätswerte aufwies als die Probandengruppe. (Vergleiche Tabelle 14)

### ***State-Trait-Angst-Inventar (STAI)***

***Tabelle 15 zur Übersicht:***

<b>STAI</b>	<b>Patienten (N=27) Mean ± SF</b>	<b>Kontrollen (N=26) Mean ± SF</b>	<b>t-Wert</b>	<b>p</b>
<b>Gesamtscore</b>	43,44 ± 1,74	34,12 ± 1,49	t(51)=4,06	≤ ,01

Mit dem STAI (vergleiche Kapitel 5.2.2.2.) wurde die Trait-Angst erhoben. Der T-Test für unabhängige Stichproben ergab folgendes Ergebnis: die Patientengruppe lag bezüglich der Trait-Angst hochsignifikant über der gesunden Kontrollgruppe.

## 6.4. Hypothesengeleitete Auswertung

### 6.4.1. Psychometrische Tests

#### *Trierer Inventar zur Erfassung von Chronischem Stress (TICS)*

##### *Hypothese 1a*

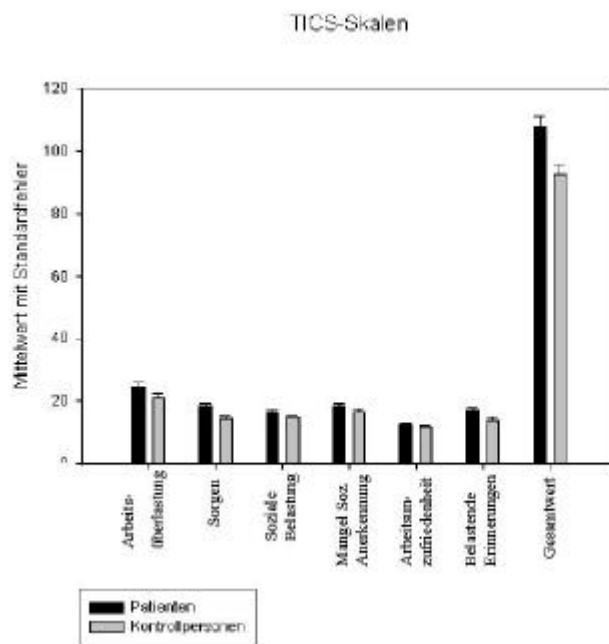
**Tabelle 16 zur Übersicht:**

Subskalen	Patienten (N=30) Mean $\pm$ SF	Kontrollen (N=26) Mean $\pm$ SF	t-Wert	p
Arbeits- überlastung	24,8 $\pm$ 1,2	21,23 $\pm$ 1,33	t(54)=2,01	$\leq$ ,05
Sorgen	18,6 $\pm$ 0,83	14,31 $\pm$ 0,74	t(54)=3,82	$\leq$ ,01
Soziale Belastung	16,2 $\pm$ 0,74	14,69 $\pm$ 0,59	t(54)=1,57	n.s.
Mangel Soz. Anerkennung	18,47 $\pm$ 0,63	16,46 $\pm$ 0,88	t(54)=1,9	n.s.
Arbeitsunzu- friedenheit	12,37 $\pm$ 0,64	11,54 $\pm$ 0,64	t(54)= ,914	n.s.
Belastende Erinnerungen	16,83 $\pm$ 0,95	14,08 $\pm$ 0,77	t(52,93)=2,25	$\leq$ ,05
Gesamtwert	107,55 $\pm$ 3,61	92,31 $\pm$ 3,27	t(53)=3,08	$\leq$ ,01

Zur Erfassung von Chronischem Stress auf verschiedenen Subskalen wurde das TICS (vergleiche Kapitel 5.2.2.2.) angewandt. Der T-Test für unabhängige Stichproben ergab, dass die Patienten gegenüber den gesunden Kontrollprobanden signifikant bzw. hochsignifikant höhere Werte auf den Skalen *Arbeitsüberlastung*, *Sorgen*, *Belastende Erinnerungen* und dem *Gesamtwert* erzielten.

Somit ist die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese „Die Patientengruppe erlebt im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein höheres Ausmaß an chronischem Stress“ ist bestätigt und hochsignifikant.

#### Graphik 4:



#### Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI)

##### Hypothese 1b

#### Tabelle zur Übersicht 17: Staninewerte

Skalen	Patienten (N=29) Mean ± SF	Kontrollen (N=26) Mean ± SF
Lebens- zufriedenheit	4,97 ± 0,38	5,69 ± 0,38
Soziale Orientierung	5,17 ± 0,37	5,96 ± 0,27
Leistungs- Orientierung	5,41 ± 0,3	5,42 ± 0,4
Gehemmtheit	5,21 ± 0,3	4,19 ± 0,47
Erregbarkeit	5,55 ± 0,42	4,54 ± 0,39
Aggressivität	4,86 ± 0,34	4,85 ± 0,35
Beanspruchung	5,59 ± 0,3	4,04 ± 0,37
Körperliche Beschwerden	5,48 ± 0,32	3,96 ± 0,31
Gesundheits- sorgen	4,90 ± 0,35	4,23 ± 0,39
Offenheit	5,17 ± 0,33	6,19 ± 0,34
Extraversion	4,66 ± 0,34	5,35 ± 0,36
Emotionalität	5,41 ± 0,35	3,73 ± 0,3

Die Erfassung von Persönlichkeitsmerkmalen erfolgte durch die revidierte Form des FPI (*Vergleiche Kapitel 5.2.2.2.*). Durch zwölf Skalen werden Dimensionen der Persönlichkeit beschrieben. Der Bereich zwischen den Stanine-Werten vier bis sechs bildet den Durchschnittswertebereich der Population. Die Mittelwerte der Patientengruppe lagen für alle Skalen im Durchschnittsbereich der Normwertskala. Für die Kontrollprobanden lagen die Skalen *Emotionalität* und *Körperliche Beschwerden* leicht darunter, *Offenheit* dagegen minimal darüber.

***Tabelle 18 zur Übersicht: Rohwerte***

Skalen	Patienten (N=29) Mean $\pm$ SF	Kontrollen (N=26) Mean $\pm$ SF	t-Wert	p
Lebens- zufriedenheit	6,38 $\pm$ 0,60	7,97 $\pm$ 0,57	t(53)=-1,91;	= ,061
Soziale Orientierung	7,03 $\pm$ 0,50	7,85 $\pm$ 0,36	t(53)= -1,29	n.s.
Leistungs- Orientierung	7,55 $\pm$ 0,53	7,69 $\pm$ 0,57	t(53)= -0,18	n.s.
Gehemmtheit	6,31 $\pm$ 0,48	4,04 $\pm$ 0,68	t(53)= 2,77	$\leq$ ,01
Erregbarkeit	7,76 $\pm$ 0,51	5,12 $\pm$ 0,57	t(53)= 3,45	$\leq$ ,01
Aggressivität	4,00 $\pm$ 0,49	4,04 $\pm$ 0,49	t(53)= -0,06	n.s.
Beanspruchung	7,62 $\pm$ 0,55	4,54 $\pm$ 0,69	t(53)= 3,53	$\leq$ ,01
Körperliche Beschwerden	5,07 $\pm$ 0,45	2,35 $\pm$ 0,34	t(53)= 4,74	= ,000
Gesundheits- sorgen	5,79 $\pm$ 0,54	4,62 $\pm$ 0,54	t(53)= 1,55	n.s.
Offenheit	5,90 $\pm$ 0,48	7,69 $\pm$ 0,52	t(53)= -2,54	$\leq$ ,05
Extraversion	6,03 $\pm$ 0,57	7,92 $\pm$ 0,67	t(53)= -2,15	$\leq$ ,05
Emotionalität	7,90 $\pm$ 0,61	3,81 $\pm$ 0,51	t(53)= 5,09	= ,000

Der T-Test für unabhängige Stichproben ergab, dass die Patienten im Gegensatz zu den Kontrollen hochsignifikant höhere Werte in den Bereichen *Gehemmtheit*, *Erregbarkeit*, *Beanspruchung*, *Körperliche Beschwerden* und *Emotionalität* hatten. In den Bereichen *Offenheit* und *Extraversion* lagen die Kontrollprobanden signifikant über den Patienten. Ein tendenzieller Unterschied ergab sich auf der Subskala *Lebenszufriedenheit*. Die Werte der Patienten lag hier unter denen der Kontrollen.

1b1: Die Nullhypothese ist angenommen, das Ergebnis der Alternativhypothese „Die Patientengruppe weist im Vergleich zu der Kontrollgruppe weniger Lebenszufriedenheit auf“ ist nicht signifikant.

1b2: Die Nullhypothese ist verworfen und die Alternativhypothese „Die Patientengruppe weist im Vergleich zu der Kontrollgruppe mehr Emotionalität auf“ bestätigt und hochsignifikant.

1b3: Die Nullhypothese ist verworfen und die Alternativhypothese „Die Patientengruppe weist im Vergleich zu der Kontrollgruppe mehr Gehemmtheit auf“ bestätigt und hochsignifikant.

1b4: Die Nullhypothese ist verworfen, die Alternativhypothese „Die Patientengruppe weist im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein höheres Maß an Beanspruchung auf“ bestätigt und hochsignifikant.

1b5: Die Nullhypothese ist verworfen, die Alternativhypothese „Die Patientengruppe weist im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein höheres Maß an körperlichen Beschwerden auf“ bestätigt und hochsignifikant.

1b6: Die Nullhypothese ist angenommen, das Ergebnis der Alternativhypothese „Die Patientengruppe weist im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein höheres Maß an Gesundheitssorgen auf“ ist nicht signifikant.

## 6.4.2. Freie Cortisolverläufe

### 6.4.2.1. Freies Cortisol im Speichel (Morgenprofil)

*Hypothese 2a*

**Tabelle 19 zur Übersicht:**

Messzeitpunkt	Patienten (N=26) Mean $\pm$ SF	Kontrollen (N=26) Mean $\pm$ SF	<i>between subjects</i>	Posthoc-t-Test
Aufwachen +30 +45 +60	12,00 $\pm$ 1,50 19,83 $\pm$ 2,03 20,99 $\pm$ 1,87 17,79 $\pm$ 1,57	14,67 $\pm$ 1,06 25,90 $\pm$ 2,17 29,44 $\pm$ 2,44 29,72 $\pm$ 2,60	F(1,50) = 363,06 p $\leq$ ,01	t(51)=-1,57;n.s. t(51)=-1,97;p=,054 t(52)=-2,77;p $\leq$ ,01 t(41,5)=-3,92;p $\leq$ ,01
<i>within subjects</i>	Zeit: F(2,13)=10,67; p $\leq$ ,01	Zeit: F(2,06)=16,61; p $\leq$ ,01	Zeit: F(3)=27,86;p $\leq$ ,01  Zeit*Gruppe: F(3)=3,74;p $\leq$ ,05	

- Die Cortisolwerte sind in nmol/l angegeben.

#### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei die Patientengruppe in den Werten unterhalb der Kontrollgruppe lag. Die Ergebnisse des Posthoc-t-Tests, bei denen nicht der Verlauf, sondern die einzelnen Messzeitpunkte verglichen wurden, ergaben keinen signifikanten Unterschied beim Aufwachwert, eine Tendenz beim Zeitpunkt +30 und hochsignifikante Unterschiede bei den Zeitpunkten +45 und +60, was darauf hinweist, dass der Cortisolanstieg der Patienten geringer (flacher) ist als der der gesunden Kontrollpersonen.

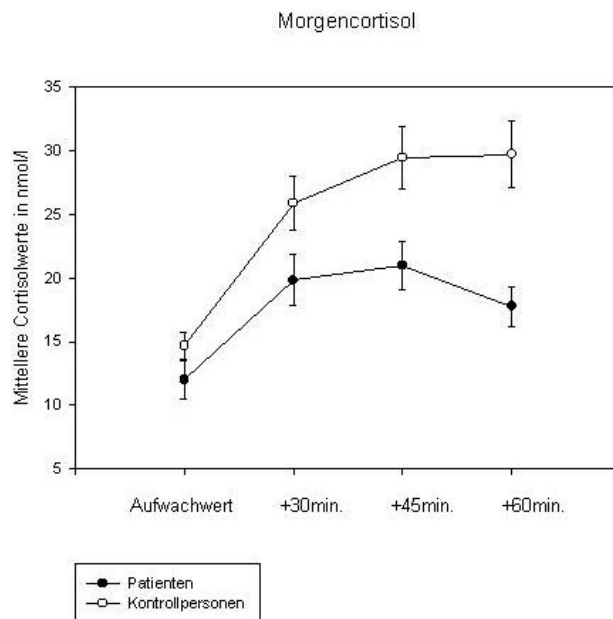
#### *Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, um eine Aussage über die Veränderung der Cortisolkonzentrationen am Morgen treffen zu können. Sowohl innerhalb der Patienten-, der Kontrollprobanden- und der Gesamtgruppe wurde ein



hochsignifikanter Effekt gefunden, der eine signifikante Veränderung der Cortisolkonzentration über die vier Messzeitpunkte, also letztlich einen Anstieg, widerspiegelt.

**Graphik 5:**



Zur Überprüfung, ob psychologische Variablen einen eventuellen Einfluss auf den morgencortisolären Verlauf haben, wurden psychologische Parameter (s.u.) als Kovariaten in die Rechnung des Linearen Modells mit Messwiederholung eingesetzt.

**Tabelle 20 zur Übersicht:**

		<b>Innersubjekteffekte</b> Zeit*Kovariate	<b>Zwischensubjekteffekte</b> Kovariate                      Gruppe	
<b>ADS</b>		F(2,13)=1,02;n.s.	F(1)=,02;n.s.	
<b>STAI</b>		F(2,08)=,19;n.s.	F(1)=,34;n.s.	
<b>VSI</b>	Magen	F(2,09)=,57;n.s.	F(1)=,38;n.s.	
	Darm	F(2,09)=,18;n.s.	F(1)=,43;n.s.	
	Gesamt	F(2,10)=,01;n.s.	F(1)=,99;n.s.	
<b>FBL</b>	Allgemein	F(2,15)=2,91;p=.055	F(1)=2,27;n.s.	F(1)=3,75;p=.058
	Herz	F(2,10)=,04;n.s.	F(1)=,08;n.s.	
	Magen-Darm	F(2,10)=,38;n.s.	F(1)=,53;n.s.	
	Anspannung	F(2,10)=1,62;n.s.	F(1)=,08;n.s.	
	Schmerz	F(2,11)=1,75;n.s.	F(1)=,66;n.s.	
	Gesamt	F(2,10)=1,24;n.s.	F(1)=,00;n.s.	
<b>SOMS</b>	Schmerz	F(2,10)=,60;n.s.	F(1)=,32;n.s.	F(1)=3,36;p=.073
	Gastroint.	F(2,08)=,47;n.s.	F(1)=1,01;n.s.	F(1)=1,11;n.s.
	Sexuell	F(2,10)=3,66;n.s.	F(1)=3,04;p=.088	F(1)=12,08;p≤,01
	Pseudoneuro.	F(2,10)=,74;n.s.	F(1)=,17;n.s.	
<b>Gesamt</b>		F(2,10)=,39;n.s.	F(1)=,06;n.s.	F(1)=3,34;p=.074

*Between-Subjects:*

Für alle oben aufgeführten Kovariaten ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse beim Vergleich zwischen den Gruppen. Auf der Skala für sexuelle Symptome des SOMS war eine Tendenz erkennbar. Bei den Kovariaten ADS, STAI, alle Skalen des VSI, die Skalen „Herz“, „Magen-Darm“, „Anspannung“, „Schmerz“ und „Gesamt“ des FBL, sowie die Skalen „Sexuell“ und „Pseudoneurologisch“ des SOMS blieb der Gruppeneffekt signifikant. Bei der Skala „Allgemeinbefinden“ des FBL sowie den Skalen „Schmerz“ und „Gesamt“ des SOMS war nur noch ein tendenzieller Gruppeneffekt vorhanden. Bei der Kovariate „Magen-Darm“ des SOMS verschwand der Gruppeneffekt.

#### *Within-Subjects:*

Auch für den Vergleich innerhalb der Gruppen ergaben sich für alle Kovariaten nicht signifikante Ergebnisse. Für die Skala „Allgemeinbefinden“ des FBL war ein tendenzieller Einfluss auf den morgencortisolären Verlauf eruierbar. Zur Überprüfung, ob das Geschlecht, Nikotingenus und/oder die Einnahme östrogenhaltiger Präparate bei Frauen einen eventuellen Einfluss auf den morgencortisolären Verlauf haben, wurden diese Faktoren als Kovariaten in die Rechnung des Linearen Modells mit Messwiederholung eingesetzt.

***Tabelle 21 zur Übersicht:***

	Innersubjekteffekte	Zwischensubjekteffekte	
	Zeit*Kovariate	Kovariate	Gruppe
<b>Geschlecht</b>	F(2,1)=1,09;n.s.	F(1)=4,49;p≤,05	F(1)=10,32;p≤,01
<b>Rauchen</b>	F(2,1)=,73;n.s.	F(1)=,25;n.s.	
<b>Östrogen</b>	F(2,1)=,07;n.s.	F(1)=,77;n.s.	

#### *Between-Subjects:*

Beim Vergleich zwischen den Gruppen blieb der Gruppeneffekt beim Einsetzen aller drei Kovariaten signifikant. Die Kovariate „Geschlecht“ zeigte einen signifikanten Einfluss auf den Gruppeneffekt.

#### *Within-Subjects:*

Für den Vergleich innerhalb der Gruppen ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

Somit ist die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese „Die Patientengruppe unterscheidet sich von der Kontrollgruppe im Morgencortisolverlauf“ bestätigt und hochsignifikant, wobei die Variable „Geschlecht“ einen signifikanten Einfluss auf den Gruppenunterschied hat.

#### 6.4.2.2. Freies Cortisol im Speichel (Tagesprofil)

##### Hypothese 2b

**Tabelle 22 zur Übersicht:**

Messzeitpunkt	Patienten (N=26) Mean $\pm$ SF	Kontrollen (N=26) Mean $\pm$ SF	<i>between subjects</i>	Posthoc-t-Test
08.00 Uhr	16,03 $\pm$ 1,86	22,99 $\pm$ 2,32	F(1,50) = 16,76 p $\leq$ ,01	t(51)=-2,35;p $\leq$ ,05
11.00 Uhr	8,34 $\pm$ 0,62	12,72 $\pm$ 1,36		t(34,8)=-2,34;p $\leq$ ,01
15.00 Uhr	6,22 $\pm$ 0,50	8,96 $\pm$ 0,84		t(41,3)=-2,79;p $\leq$ ,01
20.00 Uhr	2,63 $\pm$ 0,25	3,98 $\pm$ 0,37		t(51)=-3,06;p $\leq$ ,01
<i>within subjects</i>	Zeit: F(1,36)=29,30; p $\leq$ ,01	Zeit: F(1,45)=31,23; p $\leq$ ,01	Zeit: F(3)=61,81;p $\leq$ ,01  Zeit*Gruppe: F(3)=2,02;n.s.	

- Die Cortisolwerte sind in nmol/l angegeben.

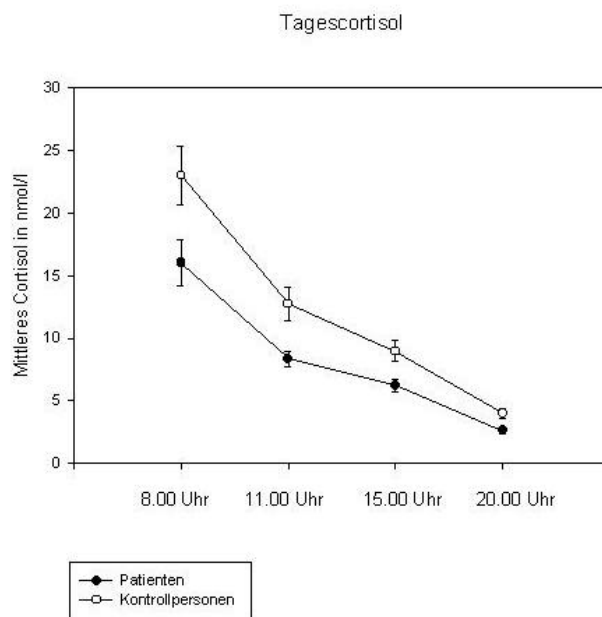
##### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei die Patientengruppe in den Werten unterhalb der Kontrollgruppe lag. Die Ergebnisse des Posthoc-t-Testes, bei denen nicht der Verlauf, sondern die einzelnen Messzeitpunkte verglichen wurden, ergaben signifikante bzw. hochsignifikante Unterschiede um 8.00 Uhr, 11.00 Uhr, 15.00 Uhr und 20.00 Uhr.

##### *Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, um eine Aussage über die Veränderung der Cortisolkonzentrationen im Tagesverlauf treffen zu können. Sowohl innerhalb der Patienten-, der Kontrollprobanden- und der Gesamtgruppe wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden, der eine signifikante Veränderung der Cortisolkonzentrationen über die Messzeitpunkt, also eine Erhaltung der zirkadianen Rhythmik, widerspiegelt.

**Graphik 6:**



Zur Überprüfung, ob psychologische Variablen einen eventuellen Einfluss auf den morgencortisolären Verlauf haben, wurden entsprechende Kovariaten in die Rechnung des Linearen Modells mit Messwiederholung eingesetzt.

**Tabelle 23 zur Übersicht:**

		Innersubjekteffekte	Zwischensubjekteffekte
		Zeit*Kovariate	Kovariate Gruppe
<b>ADS</b>		F(1,48)=,16;n.s.	F(1)=,21;n.s.
<b>STAI</b>		F(1,48)=,37;n.s.	F(1)=,67;n.s.
<b>VSI</b>	Magen	F(1,45)=,54;n.s.	F(1)=,14;n.s.
	Darm	F(1,49)=3,9;p≤,05	F(1)=,69;n.s.
	Gesamt	F(1,47)=2,8;p=,080	F(1)=,80;n.s.
<b>FBL</b>	Allgemein	F(1,44)=,19;n.s.	F(1)=,07;n.s.
	Herz	F(1,44)=,12;n.s.	F(1)=,49;n.s.
	Magen-Darm	F(1,45)=1,9;n.s.	F(1)=2,44;n.s.
	Anspannung	F(1,42)=,69;n.s.	F(1)=,30;n.s.
	Schmerz	F(1,46)=,73;n.s.	F(1)=,14;n.s.
	Gesamt	F(1,44)=,37;n.s.	F(1)=,16;n.s.
<b>SOMS</b>	Schmerz	F(1,46)=,35;n.s.	F(1)=,31;n.s.
	Gastroint.	F(1,45)=,60;n.s.	F(1)=,07;n.s.
	Sexuell	F(1,48)=4,7; p≤,05	F(1)=4,76; p≤,05
	Pseudoneuro.	F(1,46)=,63;n.s.	F(1)=1,28;n.s.
	Gesamt	F(1,45)=,25;n.s.	F(1)=,42;n.s.

#### *Between-Subjects:*

Für fast alle oben aufgeführten Kovariaten ergaben sich nicht signifikante Ergebnisse beim Vergleich zwischen den Gruppen, wobei der Gruppeneffekt stets signifikant blieb. Die Skala „Sexuell“ des SOMS war die einzige signifikante Kovariate, so dass hier von einem Einfluss der sexuellen Symptome auf den Unterschied des Cortisoltagesprofils zwischen den beiden Gruppen ausgegangen werden kann.

#### *Within-Subjects:*

Bei dem Vergleich innerhalb der Gruppen wurden signifikante Ergebnisse für die Skala „Darm“ des VSI und für die Skala „Sexuell“ des SOMS gefunden. Folglich kann hier von einem Einfluss der beiden Skalen auf den Zeiteffekt des Tagescortisolprofils ausgegangen werden. Für die „Gesamtskala“ des VSI ergab sich ein tendenzieller Einfluss.

Zur Überprüfung, ob das Geschlecht, Nikotingenus und/oder die Einnahme östrogenhaltiger Präparate bei Frauen einen eventuellen Einfluss auf den tagescortisolären Verlauf haben, wurden diese Faktoren als Kovariaten in die Rechnung des Linearen Modells mit Messwiederholung eingesetzt.

#### ***Tabelle 24 zur Übersicht:***

	Innersubjekteffekte Zeit*Kovariate	Zwischensubjekteffekte Kovariate                      Gruppe
<b>Geschlecht</b>	F(1,50)=7,20; p≤,01	F(1)=,70;n.s.
<b>Rauchen</b>	F(1,42)=,740;n.s.	F(1)=1,47;n.s.
<b>Östrogen</b>	F(1,33)=,24;n.s.	F(1)=,05;n.s.

#### *Between-Subjects:*

Beim Vergleich zwischen den Gruppen ergaben sich für alle drei Kovariaten nicht signifikante Ergebnisse. Der Gruppeneffekt blieb stets bestehen.

#### *Within-Subjects:*

Die Kovariate „Geschlecht“ erreichte beim Vergleich innerhalb der Gruppen hohe Signifikanz. Folglich hat das Geschlecht einen Einfluss auf den Zeiteffekt des Tagescortisolspiegels.

Somit ist die Nullhypothese verworfen, die Alternativhypothese „Die Patientengruppe unterscheidet sich von der Kontrollgruppe im basalen Tagescortisolverlauf“ bestätigt und hochsignifikant, wobei die Variable „Sexuelle Symptome des SOMS“ einen signifikanten Einfluss auf den Gruppenunterschied hat.

### **6.4.3. Der CRH-Stimulationstest**

#### **6.4.3.1. Freies Cortisol im Speichel**

##### *Hypothese 3a*

***Tabelle 25 zur Übersicht:***

Messzeitpunkt	Patienten (N=24) Mean $\pm$ SF	Kontrollen (N=26) Mean $\pm$ SF	<i>between subjects</i>	Posthoc-t-Test
Basal	9,46 $\pm$ 0,97	10,08 $\pm$ 1,10	F(1,48) = 8,89 p $\leq$ ,01	t(48)=-4,2;n.s.
+20	19,33 $\pm$ 2,47	25,23 $\pm$ 2,51		t(49)=-1,68;n.s.
+30	27,47 $\pm$ 2,78	34,35 $\pm$ 2,43		t(49)=-1,87;p=,068
+45	29,93 $\pm$ 2,59	42,34 $\pm$ 2,73		t(49)=-3,29;p $\leq$ ,01
+60	28,23 $\pm$ 2,14	38,86 $\pm$ 2,60		t(49)=-3,14; p $\leq$ ,01
+90	18,29 $\pm$ 1,31	26,00 $\pm$ 2,19		t(49)=-2,99;p $\leq$ ,01
+120	12,39 $\pm$ 0,95	18,26 $\pm$ 1,61		t(49)=-3,11;p $\leq$ ,01
<i>within subjects</i>	Zeit: F(2,23)=36,50; p $\leq$ ,01	Zeit: F(2,56)=46,96; p $\leq$ ,01	Zeit: F(6)=84,52;p $\leq$ ,01  Zeit*Gruppe: F(6)=2,96;p $\leq$ ,01	

- Die Cortisolwerte sind in nmol/l angegeben.

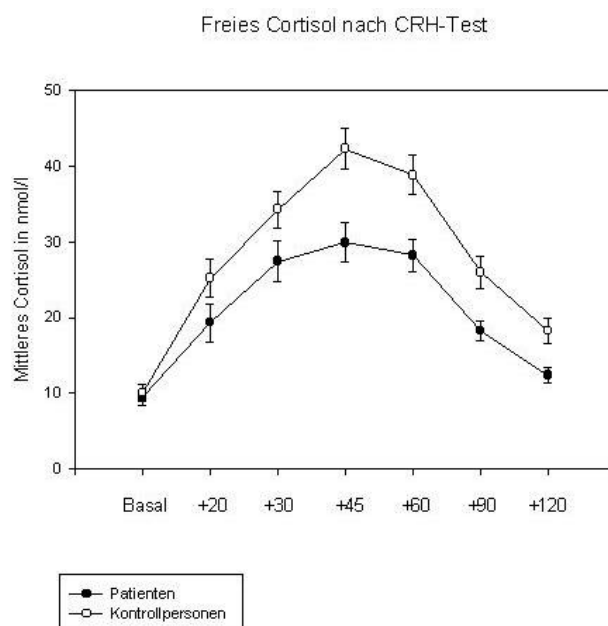
### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über die sieben Messzeitpunkte einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei die Patientengruppe in den Werten unterhalb der Kontrollgruppe lag. Die Ergebnisse des Posthoc-t-Testes, bei denen nicht der Verlauf, sondern die einzelnen Messzeitpunkte verglichen wurden, ergaben keinen signifikanten Unterschied beim Basal- und +20 Wert. Eine Tendenz war beim Zeitpunkt +30 erkennbar, hochsignifikante Unterschiede ergaben sich bei den Zeitpunkten +45, +60, +90 und +120. Folglich zeigen die Patienten nach dem CRH-Test bei vergleichbaren Ausgangswerten einen geringeren Anstieg des Speichelcortisols als die gesunden Kontrollprobanden.

### *Within-Subjects:*

Weiterhin wurde eine statistisch signifikante Veränderung der Speichelcortisolkonzentrationen im Zeitverlauf innerhalb Patienten-, der Kontrollprobanden- und der Gesamtgruppe nachgewiesen. Es wurden hochsignifikante Effekte gefunden. Demnach zeigt jede Gruppe im Mittel eine statistisch signifikante Speichelcortisolantwort.

### **Graphik 7:**





Zur Überprüfung, ob psychologische Variablen einen eventuellen Einfluss auf den morgencortisolären Verlauf haben, wurden die entsprechenden Kovariaten in die Rechnung des Linearen Modells mit Messwiederholung eingesetzt.

**Tabelle 26 zur Übersicht:**

		<b>Innersubjekteffekte</b> Zeit*Kovariate	<b>Zwischensubjekteffekte</b> Kovariate                      Gruppe	
<b>ADS</b>		F(2,56)=,55;n.s.	F(1)=,91;n.s.	
<b>STAI</b>		F(2,59)=,59;n.s.	F(1)=,06;n.s.	
<b>VSI</b>	Magen	F(2,63)=1,29;n.s.	F(1)=2,09;n.s.	F(1)=,30;n.s.
	Darm	F(2,60)=,42;n.s.	F(1)=,56;n.s.	
	Gesamt	F(2,62)=,94;n.s.	F(1)=,95;n.s.	
<b>FBL</b>	Allgemein	F(2,61)=,36;n.s.	F(1)=,46;n.s.	F(1)=,46;n.s.
	Herz	F(2,63)=,58;n.s.	F(1)=,73;n.s.	
	Magen-Darm	F(2,62)=,89;n.s.	F(1)=1,53;n.s.	
	Anspannung	F(2,62)=1,81;n.s.	F(1)=,11;n.s.	
	Schmerz	F(2,65)=1,73;n.s.	F(1)=,41;n.s.	
	Gesamt	F(2,64)=,69;n.s.	F(1)=,10;n.s.	
<b>SOMS</b>	Schmerz	F(2,58)=,25;n.s.	F(1)=,03;n.s.	F(1)=,53;n.s.
	Gastroint.	F(2,58)=,72;n.s.	F(1)=2,82;n.s.	
	Sexuell	F(2,68)=2,05;n.s.	F(1)=2,62;n.s.	
	Pseudoneuro.	F(2,63)=1,31;n.s.	F(1)=1,81;n.s.	
	Gesamt	F(2,60)=,89;n.s.	F(1)=2,31;n.s.	

*Between-Subjects:*

Für alle Kovariaten ergaben sich beim Vergleich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Ergebnisse. Der Gruppeneffekt verschwand beim Einsetzen der Kovariaten „Magen“ und „Gesamt“ des VSI, „Magen-Darm“ und „Gesamt“ (Tendenz) des FBL und „Gastrointestinal“ und „Gesamt“ des SOMS, bei den anderen blieb er bestehen.

*Within-Subjects:*

Beim Vergleich innerhalb der Gruppen wurden keine signifikanten Ergebnisse gefunden.

Zur Überprüfung, ob das Geschlecht, Nikotingenus und/oder die Einnahme östrogenhaltiger Präparate bei Frauen einen eventuellen Einfluss auf den speichelcortisolären Verlauf nach dem CRH-Test haben, wurden diese Faktoren als Kovariaten in die Rechnung des Linearen Modells mit Messwiederholung eingesetzt.

***Tabelle 27 zur Übersicht:***

	Innersubjekteffekte	Zwischensubjekteffekte	
	Zeit*Kovariate	Kovariate	Gruppe
<b>Geschlecht</b>	F(2,77)=4,30; p≤,01	F(1)=1,23;n.s.	
<b>Rauchen</b>	F(2,57)=1,13;n.s.	F(1)=,001;n.s.	
<b>Östrogen</b>	F(2,89)=1,97;n.s.	F(1)=4,59;p≤.05	F(1)=10,82; p≤.01

*Between-Subjects:*

Beim Vergleich zwischen den beiden Gruppen blieb der Gruppeneffekt beim Einsetzen aller drei Kovariaten erhalten. Für die Kovariate „Östrogenhaltige Präparate“ ergab sich ein signifikantes Ergebnis. Dies weist darauf hin, dass die Einnahme östrogenhaltiger Präparate einen Einfluss auf den Unterschied im speichelcortisolären Verlauf nach dem CRH-Test zwischen den Gruppen hat.

*Within-Subjects:*

Die Signifikanz der Kovariate „Geschlecht“ beim Vergleich innerhalb der Gruppen deutet auf einen Einfluss auf den Zeiteffekt hin.

Somit ist die Nullhypothese verworfen, die Alternativhypothese „Die Patientengruppe unterscheidet sich von der Kontrollgruppe in der freien Cortisolreaktion nach dem CRH-Test“ bestätigt und hochsignifikant, wobei die Variable „Östrogen“ einen signifikanten Einfluss auf den Gruppenunterschied hat.

### 6.4.3.2. Plasmacortisol

#### Hypothese 3b

**Tabelle 28 zur Übersicht:**

Messzeitpunkt	Patienten (N=23) Mean $\pm$ SF	Kontrollen (N=26) Mean $\pm$ SF	<i>between subjects</i>	Posthoc-t-Test
Basal	10,12 $\pm$ 0,70	9,73 $\pm$ 0,76	F(1,47) = 7,35 p $\leq$ ,01	t(47)=3,74;n.s.
+20	17,18 $\pm$ 0,58	18,82 $\pm$ 0,62		t(49)=-1,93;p=,060
+30	18,53 $\pm$ 0,53	21,14 $\pm$ 0,60		t(49)=-3,25;p $\leq$ ,01
+45	18,98 $\pm$ 0,62	22,09 $\pm$ 0,72		t(49)=-3,25;p $\leq$ ,01
+60	17,91 $\pm$ 0,68	21,66 $\pm$ 0,91		t(49)=-3,3; p $\leq$ ,01
+90	15,27 $\pm$ 0,70	17,90 $\pm$ 1,02		t(49)=-2,11;p $\leq$ ,05
+120	12,86 $\pm$ 0,74	15,06 $\pm$ 1,07		t(49)=-1,62;n.s.
<i>within subjects</i>	Zeit: F(2,35)=55,83; p $\leq$ ,01	Zeit: F(1,89)=83,95; p $\leq$ ,01	Zeit: F(6)=139,19;p $\leq$ ,01  Zeit*Gruppe F(6)=4,78;p $\leq$ ,01	

- Die Cortisolwerte sind in  $\mu\text{g/dl}$  angegeben.

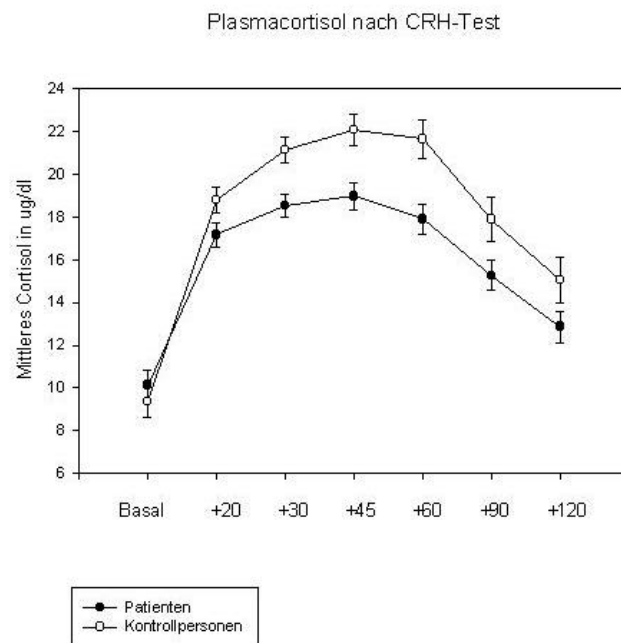
#### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über die vier Messzeitpunkte einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei die Patientengruppe in den Werten unterhalb der Kontrollgruppe lag. Die Ergebnisse des Posthoc-t-Tests, bei denen nicht der Verlauf, sondern die einzelnen Messzeitpunkte verglichen wurden, ergaben keinen signifikanten Unterschied beim Basal- und +120 Wert. Eine Tendenz war beim Zeitpunkt +20 erkennbar, signifikante bzw. hochsignifikante Unterschiede am ergaben sich bei den Zeitpunkten +30, +45, +60 und +90. Folglich zeigen die Patienten nach dem CRH-Test bei vergleichbaren Ausgangswerten einen geringeren Anstieg des Plasmacortisols als die gesunden Kontrollprobanden.

*Within-Subjects:*

Weiterhin wurde eine statistisch signifikante Veränderung der Plasmacortisolkonzentrationen im Zeitverlauf innerhalb Patienten-, der Kontrollprobanden- und der Gesamtgruppe nachgewiesen. Es wurden hochsignifikante Effekte gefunden. Demnach zeigt jede Gruppe im Mittel eine statistisch signifikante Plasmacortisolantwort.

**Graphik 8:**



Zur Überprüfung, ob psychologische Variablen einen eventuellen Einfluss auf den morgencortisolären Verlauf haben, wurden psychologische Parameter (s.u.) als Kovariaten in die Rechnung des Linearen Modells mit Messwiederholung eingesetzt.

**Tabelle 29 zur Übersicht:**

		<b>Innersubjekteffekte</b> Zeit*Kovariate	<b>Zwischensubjekteffekte</b> Kovariate                      Gruppe	
<b>ADS</b>		F(2,14)=,31;n.s.	F(1)=,02;n.s.	
<b>STAI</b>		F(2,05)=,77;n.s.	F(1)=,08;n.s.	F(1)=3,63;p=.063
<b>VSI</b>	Magen	F(2,15)=1,1;n.s.	F(1)=,06;n.s.	F(1)=3,06;p=.087
	Darm	F(2,14)=,26;n.s.	F(1)=2,41;n.s.	
	Gesamt	F(2,16)=,50;n.s.	F(1)=,55;n.s.	F(1)=3,56;p=.065
<b>FBL</b>	Allgemein	F(2,15)=,13;n.s.	F(1)=1,34;n.s.	F(1)=3,02; p=.089
	Herz	F(2,13)=,32;n.s.	F(1)=,07;n.s.	
	Magen-Darm	F(2,16)=,33;n.s.	F(1)=,00;n.s.	F(1)=2,14;n.s.
	Anspannung	F(2,13)=,50;n.s.	F(1)=,02;n.s.	
	Schmerz	F(2,19)=1,35;n.s.	F(1)=,30;n.s.	
	Gesamt	F(2,16)=,77;n.s.	F(1)=,01;n.s.	F(1)=3,16;p=.082
<b>SOMS</b>	Schmerz	F(2,14)=,40;n.s.	F(1)=,38;n.s.	F(1)=2,95;p=.093
	Gastroint.	F(2,15)=,19;n.s.	F(1)=4,84;p≤.05	F(1)=0,53;n.s.
	Sexuell	F(2,18)=,89;n.s.	F(1)=,63;n.s.	
	Pseudoneuro.	F(2,13)=,55;n.s.	F(1)=,28;n.s.	
Gesamt		F(2,16)=,14;n.s.	F(1)=2,24;n.s.	F(1)=,981; n.s.

#### *Between-Subjects:*

Für fast alle Kovariaten ergaben sich beim Vergleich zwischen den Gruppen keine signifikanten Ergebnisse. Signifikant war die Skala „Gastrointestinal“ des SOMS, hier verschwand auch der Gruppeneffekt. Dementsprechend ist hier von einem Einfluss der gastrointestinalen Symptome auf den ursprünglichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen auszugehen. Der Gruppeneffekt war ebenfalls bei den Kovariaten STAI (Tendenz), „Magen“ (Tendenz) und „Gesamt“ (Tendenz) des VSI, „Allgemeinbefinden“ (Tendenz), „Magen-Darm“ und „Gesamt“ (Tendenz) des FBL sowie der „Gesamtskala“ des SOMS nicht mehr vorhanden.

#### *Within-Subjects:*

Beim Vergleich innerhalb der Gruppen ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

Zur Überprüfung, ob das Geschlecht, Nikotingenus und/oder die Einnahme östrogenhaltiger Präparate bei Frauen einen eventuellen Einfluss auf den plasmacortisolären Verlauf nach dem CRH-Test haben, wurden diese Faktoren als Kovariaten in die Rechnung des Linearen Modells mit Messwiederholung eingesetzt.

***Tabelle 30 zur Übersicht:***

	Innersubjekteffekte	Zwischensubjekteffekte	
	Zeit*Kovariate	Kovariate	Gruppe
<b>Geschlecht</b>	F(2,35)=5,77; p≤,01	F(1)=1,06;n.s.	
<b>Rauchen</b>	F(2,04)=1,80;n.s.	F(1)=,064;n.s.	
<b>Östrogen</b>	F(2,17)=3,67; p≤,05	F(1)=4,65;.p≤,05	F(1)=6,87; p≤,05

*Between-Subjects:*

Beim Vergleich zwischen der Gruppen blieb der Gruppeneffekt beim Einsetzen aller drei Kovariaten bestehen. Für die Kovariate „Östrogen“ ergab sich ein signifikantes Ergebnis, was bedeutet, dass die Einnahme östrogenhaltiger Präparate einen Einfluss auf den Unterschied im plasmacortisolären Verlauf nach CRH-Injektion zwischen den beiden Gruppen hat.

*Within-Subjects:*

Bezüglich des Vergleiches innerhalb der Gruppen wurden signifikante Ergebnisse für die Kovariaten „Geschlecht“ und „Östrogen“ gefunden. Folglich haben diese Skalen eine signifikante Bedeutung für den Zeiteffekt des plasmacortisolären Verlaufes.

Ohne Berücksichtigung der Kovariaten wird die Nullhypothese verworfen, die Alternativhypothese „Die Patientengruppe unterscheidet sich von der Kontrollgruppe in der Plasmacortisolreaktion nach dem CRH-Test“ ist bestätigt und hochsignifikant. Unter Berücksichtigung der Kovariate „Östrogen“ sind die Ergebnisse der Alternativhypothese nur noch signifikant. Unter Berücksichtigung der Kovariate „Gastrointestinale Symptome des SOMS“ wird die Nullhypothese angenommen, der Vergleich erreicht keine Signifikanz mehr. Dies bedeutet, dass die Variablen „Östrogen“ und insbesondere „Gastrointestinale Symptome des SOMS“ den Unterschied zwischen den Gruppen erklären.

### 6.4.3.3.ACTH

#### *Hypothese 3c*

***Tabelle 31 zur Übersicht:***

Messzeitpunkt	Patienten (N=21) Mean $\pm$ SF	Kontrollen (N=25) Mean $\pm$ SF	<i>between subjects</i>	Posthoc-t-Test
Basal +20 +30 +45 +60 +90 +120	21,96 $\pm$ 2,46 66,94 $\pm$ 8,66 60,39 $\pm$ 6,67 49,72 $\pm$ 4,68 34,59 $\pm$ 3,30 20,79 $\pm$ 2,01 14,25 $\pm$ 1,50	25,75 $\pm$ 1,83 90,45 $\pm$ 10,22 89,03 $\pm$ 8,17 75,93 $\pm$ 5,74 56,68 $\pm$ 4,55 35,57 $\pm$ 3,74 21,79 $\pm$ 1,86	F(1,44) = 7,02 p $\leq$ ,05	t(47)=-1,26;n.s. t(48)=-1,74;p=,088 t(49)=-2,7;p $\leq$ ,01 t(49)=-3,5; p $\leq$ ,01 t(48)=3,88;p $\leq$ ,01 t(48)=3,40;p $\leq$ ,01 t(49)=-3,14;p $\leq$ ,01
<i>within subjects</i>	Zeit: F(1,43)=34,48; p $\leq$ ,01	Zeit: F(1,52)=41,54; p $\leq$ ,01	Zeit: F(6)=72,32;p $\leq$ ,01  Zeit*Gruppe: F(6)=2,16;p $\leq$ ,05	

- Die ACTH-Werte sind in pg/ml angegeben.

#### *Between-Subjects:*

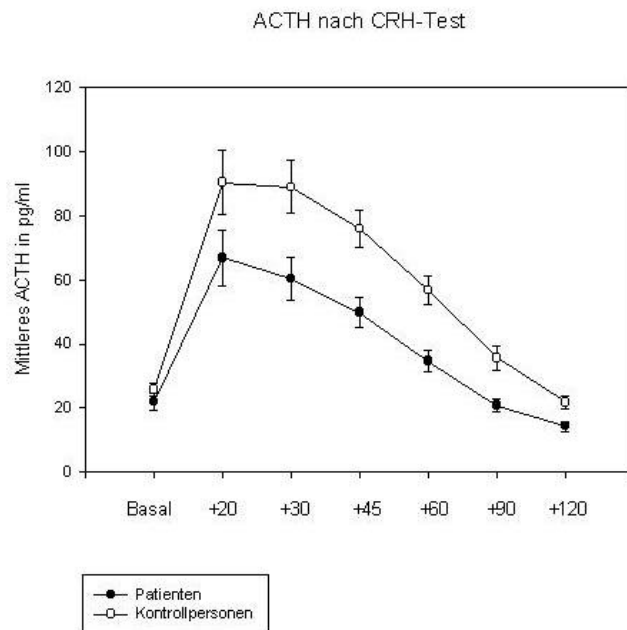
Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über die vier Messzeitpunkte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei die Patientengruppe in den Werten unterhalb der Kontrollgruppe lag. Die Ergebnisse des Posthoc-t-Tests, bei denen nicht der Verlauf, sondern die einzelnen Messzeitpunkte verglichen wurden, ergaben keinen signifikanten Unterschied beim Basalwert. Eine Tendenz war beim Zeitpunkt +20 erkennbar, hochsignifikante Unterschiede ergaben sich zu den Zeitpunkten +30, +45, +60, +90 und +120. Folglich zeigen die Patienten nach dem CRH-Test bei vergleichbaren Ausgangswerten einen geringeren ACTH-Anstieg als die gesunden Kontrollprobanden.

#### *Within-Subjects:*

Weiterhin wurde eine statistisch signifikante Veränderung der ACTH-Konzentrationen im Zeitverlauf innerhalb Patienten-, der Kontrollprobanden- und der

Gesamtgruppe nachgewiesen. Es wurden hochsignifikante Effekte gefunden. Demnach zeigt jede Gruppe im Mittel eine statistisch signifikante ACTH-Antwort.

**Graphik 9:**





Zur Überprüfung, ob psychologische Variablen einen eventuellen Einfluss auf den morgencortisolären Verlauf haben, wurden psychologische Parameter (s.u.) als Kovariaten in die Rechnung des Linearen Modells mit Messwiederholung eingesetzt.

**Tabelle 32 zur Übersicht:**

		Innersubjekteffekte Zeit*Kovariate	Zwischensubjekteffekte Kovariate                      Gruppe	
<b>ADS</b>		F(1,49)=,15;n.s.	F(1)=2,46;n.s.	
<b>STAI</b>		F(1,51)=,05;n.s.	F(1)=,01;n.s.	F(1)=3,28;p=,077
<b>VSI</b>	Magen	F(1,49)=,55;n.s.	F(1)=,14;n.s.	F(1)=,301;n.s.
	Darm	F(1,49)=,39;n.s.	F(1)=,69;n.s.	F(1)=,388;n.s.
	Gesamt	F(1,49)=,21;n.s.	F(1)=,82;n.s.	F(1)=,150;n.s.
<b>FBL</b>	Allgemein	F(1,50)=2,05;n.s.	F(1)=2,26;n.s.	F(1)=,941;n.s.
	Herz	F(1,50)=1,31;n.s.	F(1)=1,41;n.s.	
	Magen-Darm	F(1,48)=,21;n.s.	F(1)=,23;n.s.	
	Anspannung	F(1,48)=,26;n.s.	F(1)=,27;n.s.	
	Schmerz	F(1,49)=,88;n.s.	F(1)=,62;n.s.	
	Gesamt	F(1,49)=,67;n.s.	F(1)=,77;n.s.	
<b>SOMS</b>	Schmerz	F(1,48)=,15;n.s.	F(1)=,07;n.s.	F(1)=3,50;p=,068
	Gastroint.	F(1,48)=,25;n.s.	F(1)=,00;n.s.	F(1)=2,74;n.s.
	Sexuell	F(1,49)=1,25;n.s.	F(1)=2,56;n.s.	
	Pseudoneuro.	F(1,49)=,47;n.s.	F(1)=1,33;n.s.	F(1)=3,72;p=,060
	Gesamt	F(1,48)=,20;n.s.	F(1)=,48;n.s.	F(1)=1,96;n.s.

#### *Between-Subjects:*

Für alle Kovariaten ergaben sich beim Vergleich zwischen den Gruppen nicht signifikante Ergebnisse. Der Gruppeneffekt verschwand beim Einsetzen der Kovariaten „Magen“, „Darm“ und „Gesamt“ des VSI, „Magen-Darm“ des FBL, sowie „Schmerz“ (Tendenz), „Gastrointestinal“, „Pseudoneurologisch“ (Tendenz) und der „Gesamtskala“ des SOMS.

#### *Within-Subjects:*

Beim Vergleich innerhalb der Gruppen wurden keine signifikanten Ergebnisse gefunden.

Zur Überprüfung, ob das Geschlecht, Nikotingenus und/oder die Einnahme östrogenhaltiger Präparate bei Frauen einen eventuellen Einfluss auf den ACTH-Verlauf nach dem CRH-Test haben, wurden diese Faktoren als Kovariaten in die Rechnung des Linearen Modells mit Messwiederholung eingesetzt.

**Tabelle 33 zur Übersicht:**

	Innersubjekteffekte	Zwischensubjekteffekte	
	Zeit*Kovariate	Kovariate	Gruppe
<b>Geschlecht</b>	F(1,49)=,925; n.s.	F(1)=3,15;p=,083	F(1)=8,81;p≤,01
<b>Rauchen</b>	F(1,47)=,397;n.s.	F(1)=,565;n.s.	
<b>Östrogen</b>	F(1,58)=1,61; n.s.	F(1)=3,12; p=,091	F(1)=7,93; p≤,01

*Between-Subjects:*

Beim Vergleich zwischen den Gruppen ergaben sich tendenzielle Einflüsse der Kovariaten „Geschlecht“ und „Östrogen“ auf den Gruppeneffekt. Dieser blieb beim Einsetzen aller drei Kovariaten signifikant.

*Within-Subjects:*

Hinsichtlich des Vergleiches innerhalb der Gruppen wurden keine signifikanten Ergebnisse gefunden.

Somit ist die Nullhypothese verworfen, die Alternativhypothese „Die Patientengruppe unterscheidet sich von der Kontrollgruppe in der ACTH-Reaktion nach dem CRH-Test“ bestätigt und signifikant.

#### **6.4.4. Der Dexamethason-Test**

*Hypothesen 4a+4b*

**Tabelle 34 zur Übersicht:**

	Patienten (N=28)		Kontrollen (N=26)		C <sup>2</sup>	p
<b>Supersuppression ganzer Tag</b>	10	35,7%	4	15,7%	$\chi^2(1) = 2,90$	=,089
<b>Supersuppression Aufwachwert</b>	23	82,1%	14	53,8%	$\chi^2(1) = 5,00$	≤, 05

Als Einteilung für Supersupprimierer wurde ein Wert von >2nmol/l Cortisol genommen. Verglichen wurden a) die Anzahl der Supersupprimierer über den ganzen

Tag hinweg (Aufwachwert, +30, +45, +60, 8.00 Uhr, 11.00 Uhr, 15.00 Uhr und 20.00 Uhr) und b) die Anzahl der Supersupprimierer beim Aufwachwert innerhalb der Patienten- und gesunden Kontrollprobandengruppe. Auf eine mehrfaktorielle Varianzanalyse und einen ungerichteten Posthoc-t-Test wurde aufgrund von Messungenauigkeiten des Assays ab einem Wert von  $>2\text{nmol/l}$  Cortisol verzichtet. Kriterium a) erfüllten 10 Patienten (35,7%) und 4 Kontrollpersonen (15,7%). Der  $\chi^2$ -Test zur Häufigkeitsverteilung ergab einen tendenziellen Unterschied. Kriterium b) erfüllten 23 Patienten (82,1%) und 14 Kontrollpersonen (53,8%). Der  $\chi^2$ -Test zur Häufigkeitsverteilung ergab einen signifikanten Unterschied.

Somit ist die Nullhypothese im Fall a) angenommen, die Ergebnisse der Alternativhypothese „Bezogen auf die Messungen des Gesamtages unterscheidet sich der Anteil der Supersupprimierer in der Patientengruppe von dem in der Kontrollgruppe“ sind nicht signifikant. Im Fall b) ist die Nullhypothese verworfen, die Alternativhypothese „Bezogen auf den Aufwachwert unterscheidet sich der Anteil der Supersupprimierer in der Patientengruppe von dem in der Kontrollgruppe“ ist bestätigt und signifikant.

### 6.4.5. Subgruppenbildung

#### *Hypothese 5a*

Die Patientengruppe wurde mittels Quartilschnitt in den Bereichen *ADS*, *STAI*, *FBL* (*Gesamtwert*) und *SOMS* (*Schmerz*) in jeweils zwei Subgruppen „Unteres Quartil“ und „Oberes Quartil“ eingeteilt. Der mittlere Bereich (zwischen 25 und 75) wurde bei den folgenden Berechnungen nicht berücksichtigt.

***Tabelle 35 zur Übersicht: ADS***

	Cut-Off Wert	Anzahl der Patienten
Unteres Quartil (25)	9,00	9,00
Oberes Quartil (75)	21,00	7,00

***Tabelle 36 zur Übersicht: STAI***

	Cut-Off Wert	Anzahl der Patienten
Unteres Quartil (25)	36,00	7,00
Oberes Quartil (75)	50,00	8,00

***Tabelle 37 zur Übersicht: FBL***

	Cut-Off Wert	Anzahl der Patienten
Unteres Quartil (25)	77,50	7,00
Oberes Quartil (75)	115,00	8,00

***Tabelle 38 zur Übersicht: SOMS (Schmerz)***

	Cut-Off Wert	Anzahl der Patienten
Unteres Quartil (25)	2,25	7,00
Oberes Quartil (75)	5,00	9,00

### 6.4.5.1. Endokrinologische Maße

#### 6.4.5.1.1. Freies Cortisol im Speichel (Morgenprofil)

*Hypothesen 5b1*

**Tabelle 39 zur Übersicht: ADS**

Messzeitpunkt	Unteres Quartil (N=8) Mean $\pm$ SF	Oberes Quartil (N=7) Mean $\pm$ SF	<i>between subjects</i>	Posthoc-t-Test
Aufwachen	9,77 $\pm$ 2,24	16,05 $\pm$ 2,63	F(1)=4,86;p $\leq$ ,05	t(13)=-1,83;p=,090
+30	16,05 $\pm$ 2,78	24,30 $\pm$ 9,30		t(12)=-1,80;p=,096
+45	17,83 $\pm$ 1,05	24,52 $\pm$ 6,41		t(13)=-2,66;p $\leq$ ,05
+60	17,48 $\pm$ 2,34	18,97 $\pm$ 6,58		t(13)=-,44;n.s.
<i>within subjects</i>			Zeit: F(1,49)=5,11;p $\leq$ ,05  Zeit*Gruppe: F(1,49)=,75;n.s.	

- Von einem Patienten fehlten die endokrinologischen Daten.

#### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Aufwachwert, +30, +45 und +60) einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei die Subgruppe des unteren Quartils in den Werten unterhalb der des oberen Quartils lag. Die Ergebnisse des Posthoc-t-Tests, bei denen nicht der Verlauf, sondern die einzelnen Messzeitpunkte verglichen wurden, ergaben tendenzielle Unterschiede beim Aufwach- und +30-Wert. Signifikant war der Unterschied zum Zeitpunkt +45.

#### *Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hierbei ergab sich ein signifikanter Effekt.

Somit ist die Nullhypothese verworfen, die Alternativhypothese „Die depressiveren Patienten haben höhere morgencortisoläre Werte als die weniger depressiven Patienten“ ist bestätigt und signifikant.

## **STAI**

### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Aufwachwert, +30, +45 und +60) einen nicht signifikanten, aber tendenziellen Unterschied ( $F(1)=3,80; p=,077$ ) zwischen den beiden Gruppen, wobei die Subgruppe des unteren Quartils in den Werten unterhalb der des oberen Quartils lag.

### *Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(2,40)=9,63; p=,000$ ).

Somit ist die Nullhypothese angenommen, die Ergebnisse der Alternativhypothese „Die ängstlicheren Patienten haben höhere morgencortisoläre Werte als die weniger ängstlichen Patienten“ sind nicht signifikant.

## **FBL**

### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Aufwachwert, +30, +45 und +60) einen nicht signifikanten Unterschied ( $F(1)=2,13; n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

### *Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde für ein signifikanter Effekt gefunden ( $F(1,60)=5,29; p\leq,05$ ).

Somit ist die Nullhypothese angenommen, die Ergebnisse der Alternativhypothese „Die Patienten mit mehr körperlichen Beschwerden haben niedrigere morgencortisoläre Werte als die Patienten mit weniger körperlichen Beschwerden“ sind nicht signifikant.

### **SOMS (Schmerz)**

#### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Aufwachzeit, +30, +45 und +60) einen nicht signifikanten Unterschied ( $F(1)=,28;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

#### *Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde für ein signifikanter Effekt gefunden ( $F(2,52)=3,08;p\leq,05$ ).

Somit ist die Nullhypothese angenommen, die Ergebnisse der Alternativhypothese „Die Patienten mit mehr Schmerzen haben niedrigere morgencortisoläre Werte als die Patienten mit weniger Schmerzen“ sind nicht signifikant.

### **6.4.5.1.2. Freies Cortisol im Speichel (Tagesprofil)**

#### *Hypothese 5b2*

### **ADS**

#### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (8.00, 11.00, 15.00 und 20.00 Uhr) einen nicht signifikanten Unterschied ( $F(1)=2,26;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

*Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(1,46)=18,71; p=,000$ ).

Somit ist die Nullhypothese angenommen, die Ergebnisse der Alternativhypothese „Die depressiveren Patienten haben höhere tagescortisoläre Werte als die weniger depressiven Patienten“ sind nicht signifikant.

**Tabelle 40 zur Übersicht: STAI**

Messzeitpunkt	Unteres Quartil (N=6) Mean $\pm$ SF	Oberes Quartil (N=7) Mean $\pm$ SF	<i>between subjects</i>	Posthoc-t-Test
8.00 Uhr 11.00 Uhr 15.00 Uhr 20.00 Uhr	10,07 $\pm$ 3,36 6,17 $\pm$ ,070 5,65 $\pm$ 0,68 2,67 $\pm$ 0,48	24,09 $\pm$ 3,61 8,75 $\pm$ 1,41 5,00 $\pm$ 0,85 2,41 $\pm$ 0,56	$F(1)=12,64; p\leq,01$	$t(10)=-2,72; p\leq,05$ $t(11)=-1,56; n.s.$ $t(11)=,58; n.s.$ $t(10)=,35; n.s.$
<i>within subjects</i>			Zeit: $F(1,31)=17,10; p\leq,01$  Zeit*Gruppe: $F(1,31)=5,27; p\leq,05$	

- Von zwei Patienten fehlten die endokrinologischen Daten.

*Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (8.00, 11.00, 15.00 und 20.00 Uhr) einen hochsignifikanten Unterschied im Vergleich zwischen den zwei Gruppen, wobei die Subgruppe des unteren Quartils hinsichtlich der Werte unterhalb der des oberen Quartils lag. Die Ergebnisse des Posthoc-t-Tests, bei denen nicht der Verlauf, sondern die einzelnen Messzeitpunkte verglichen wurden, ergaben einen signifikanten Unterschied zum dem 8.00 Uhrzeitpunkt.



*Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hierbei ergab sich ein hochsignifikanter Effekt.

Somit ist die Nullhypothese verworfen, die Alternativhypothese „Die ängstlicheren Patienten haben höhere tagescortisoläre Werte als die weniger ängstlichen Patienten“ ist bestätigt und hochsignifikant.

***Tabelle 41 zur Übersicht: FBL***

Messzeitpunkt	Unteres Quartil (N=7) Mean $\pm$ SF	Oberes Quartil (N=8) Mean $\pm$ SF	<i>between subjects</i>	Posthoc-t-Test
8.00 Uhr 11.00 Uhr 15.00 Uhr 20.00 Uhr	13,23 $\pm$ 1,89 6,91 $\pm$ 0,56 5,52 $\pm$ 0,97 2,87 $\pm$ 0,33	19,04 $\pm$ 3,90 10,11 $\pm$ 1,00 5,91 $\pm$ 0,84 2,45 $\pm$ 0,58	F(1)=4,73;p $\leq$ ,05	t(12)=-1,34;n.s. t(13)=-2,66;p $\leq$ ,05 t(13)=-,31;n.s. t(13)=,55;n.s.
<i>within subjects</i>			Zeit: F(1,37)=22,21;p=,000  Zeit*Gruppe: F(1,37)=1,40;n.s.	

*Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (8.00, 11.00, 15.00 und 20.00 Uhr) einen signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen den zwei Gruppen, wobei die Gruppe des unteren Quartils in den Werten unterhalb der des oberen Quartils lag. Der Posthoc- t-Test, bei dem nicht der Verlauf, sondern die einzelnen Messzeitpunkte verglichen wurden, ergab einen signifikanten Unterschied zum 11.00 Uhrzeitpunkt.

*Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde für ein hochsignifikanter Effekt gefunden.

Somit ist die Nullhypothese verworfen, die Alternativhypothese „Die Patienten mit mehr körperlichen Beschwerden haben niedrigere tagescortisoläre Werte als die Patienten mit weniger körperlichen Beschwerden“ ist nicht bestätigt. Das Ergebnis ist in umgekehrter Richtung hochsignifikant.

### **SOMS (Schmerz)**

#### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (8.00, 11.00, 15.00 und 20.00 Uhr) einen nicht signifikanten Unterschied ( $F(1)=,11;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

#### *Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde für ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(1,43)=13,43;p\leq,01$ ).

Somit ist die Nullhypothese angenommen, die Ergebnisse der Alternativhypothese „Die Patienten mit mehr Schmerzen haben niedrigere tagescortisoläre Werte als die Patienten mit weniger Schmerzen“ sind nicht signifikant.

### **6.4.5.1.3. Freies Cortisol nach CRH-Test**

#### *Hypothese 5b3*

### **ADS**

#### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Basalwert, +20, +30, +45, +60, +90 und +120) einen nicht signifikanten Unterschied ( $F(1)=1,10;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

*Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(2,29)=13,73;p=,000$ ).

**STAI**

*Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Basalwert, +20, +30, +45, +60, +90 und +120) einen nicht signifikanten Unterschied ( $F(1)=,18;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

*Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(1,67)=,67;p\leq,01$ ).

**FBL**

*Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Basalwert, +20, +30, +45, +60, +90 und +120) einen nicht signifikanten Unterschied ( $F(1)=,36;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

*Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(2,14)=14,36;p=,000$ ).

## **SOMS (Schmerz)**

### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Basalwert, +20, +30, +45, +60, +90 und +120) einen nicht signifikanten Unterschied ( $F(1)=,03;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

### *Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(1,87)=14,54;p=,000$ ).

Somit ist die Nullhypothese angenommen, in allen vier Fällen sind die Ergebnisse der Alternativhypothese „Die gefundenen Subgruppen unterscheiden sich in der freien Cortisolreaktion nach dem CRH-Test“ nicht signifikant.

## **6.4.5.1.4. Plasmacortisol nach CRH-Test**

### *Hypothese 5b4*

## **ADS**

### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Basalwert, +20, +30, +45, +60, +90 und +120) einen nicht signifikanten Unterschied ( $F(1)=,80;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

### *Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(1,69)=17,40;p=,000$ ).

## **STAI**

### *Between-Subjects*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Basalwert, +20, +30, +45, +60, +90 und +120) einen nicht signifikanten Unterschied ( $F(1)=,11;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

### *Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(1,75)=20,13;p=,000$ ).

## **FBL**

### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Basalwert, +20, +30, +45, +60, +90 und +120) einen nicht signifikanten Unterschied ( $F(1)=1,19;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

### *Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(1,86)=27,18;p=,000$ ).

## **SOMS (Schmerz)**

### *Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Basalwert, +20, +30, +45, +60, +90 und +120) einen nicht signifikanten Unterschied ( $F(1)=,14;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

*Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(2,43)=27,89;p=,000$ ).

Somit ist die Nullhypothese angenommen, in allen vier Fällen sind die Ergebnisse der Alternativhypothese „Die gefundenen Subgruppen unterscheiden sich in der Plasmacortisolreaktion nach dem CRH-Test“ nicht signifikant.

#### **6.4.5.1.5. ACTH nach CRH-Test**

*Hypothese 5b5*

#### **ADS**

*Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Basalwert, +20, +30, +45, +60, +90 und +120) keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $F(1)=,45;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

*Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(1,42)=12,67;p\leq,01$ ).

#### **STAI**

*Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Basalwert, +20, +30, +45, +60, +90 und +120) keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $F(1)=,27;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

*Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(1,51)=19,87;p=,000$ ).

**FBL**

*Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Basalwert, +20, +30, +45, +60, +90 und +120) keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $F(1)=,15;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

*Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(1,46)=18,89;p=,000$ ).

**SOMS (Schmerz)**

*Between-Subjects:*

Die Rechnung mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Lineares Modell) auf einem Faktor ergab über den Verlauf der vier Messzeitpunkte (Basalwert, +20, +30, +45, +60, +90 und +120) keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $F(1)=,29;n.s$ ) im Vergleich zwischen den zwei Gruppen.

*Within-Subjects:*

Weiterhin wurden innerhalb der zwei Gruppen die mittleren Cortisolkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten verglichen, hier wurde ein hochsignifikanter Effekt gefunden ( $F(1,19)=16,14;p\leq,01$ ).

Somit ist die Nullhypothese angenommen, in allen vier Fällen sind die Ergebnisse der Alternativhypothese „Die gefundenen Subgruppen unterscheiden sich in der ACTH Reaktion nach dem CRH-Test“ nicht signifikant.

#### **6.4.5.1.6. Supersupprimierer nach Dexamethasontest**

##### *Hypothesen 5b6*

#### **ADS**

In der Subgruppe des unteren Quartils befanden sich 4 Supersuppressoren (44,4%), 4 Nicht-Supersupprimierer (44,4%), bei einer Person (11,1%) fehlten die Werte. In der Subgruppe des oberen Quartils waren 1 Supersupprimierer (14,3%) und 6 Nicht-Supersupprimierer (85,7%). Der  $\chi^2$  – Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $\chi^2 (2)=3,00;n.s.$ ).

Somit ist die Nullhypothese angenommen, die Ergebnisse der Alternativhypothese „Die depressiveren Patienten haben einen geringeren Anteil an Supersupprimierern als die weniger depressiven“ sind nicht signifikant.

#### **STAI**

In der Subgruppe des unteren Quartils waren 3 Supersupprimierer (42,9%), 3 Nicht-Supersupprimierer (42,9%), bei einer Person (14,3%) fehlten die Werte. In der Subgruppe des oberen Quartils befanden sich 1 Supersupprimierer (14,3%) und 6 Nicht-Supersupprimierer (85,7%). Der  $\chi^2$  – Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $\chi^2 (2)=3,00;n.s.$ ).

Somit ist die Nullhypothese angenommen, die Ergebnisse der Alternativhypothese „Die ängstlicheren Patienten haben einen geringeren Anteil an Supersupprimierern als die weniger ängstlichen“ sind nicht signifikant.



## **FBL**

In der Subgruppe des unteren Quartils befanden sich 1 Supersupprimierer (14,3%) und 6 Nicht-Supersupprimierer (85,7%). In der Subgruppe des oberen Quartils waren 2 Supersupprimierer (25%) und 6 Nicht-Supersupprimierer (75%). Ein  $\chi^2$  – Test konnte nicht durchgeführt werden, da die Minimalvoraussetzung für die Durchführung des Tests zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung aufgrund von  $f(e) < 5$  in  $> 20\%$  der Zellen nicht erfüllt war.

## **SOMS (Schmerz)**

In der Subgruppe des unteren Quartils waren 2 Supersupprimierer (28,6%), 4 Nicht-Supersupprimierer (57,1%), bei 1 Person (14,3%) fehlten die Werte. In der Subgruppe des oberen Quartils befanden sich 4 Supersupprimierer (44,4%) und 5 Nicht-Supersupprimierer (55,6%). Der  $\chi^2$  – Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $\chi^2(2) = 1,55; n.s.$ ).

Somit ist die Nullhypothese angenommen, die Ergebnisse der Alternativhypothese „Die Patienten mit mehr Schmerzen haben einen höheren Anteil an Supersupprimierern als die Patienten mit weniger Schmerzen“ sind nicht signifikant.

## **7. Diskussion und Ausblick**

In diesem Kapitel sollen die Ergebnisse der Studie zusammengefasst und, mitunter mit Bezug auf bisherige Forschungsergebnisse, diskutiert werden. Am Schluss soll ein Ausblick für zukünftige Forschungsprojekte gegeben werden.

### **7.1. Zusammenfassung und Bewertung der Merkmale der Patientengruppe**

In unserer Studie hatten 36,7% Patienten die Diagnose IBS, 16,7% die Diagnose „NUD“ und 46,6% die Diagnose „IBS & NUD“. Innerhalb des letzten Jahres vor der Untersuchung erfüllten 56,7%, in der Vergangenheit 76,7% und zu keinem Zeitpunkt 23,3% der Patienten mit FGIS die Kriterien für eine Somatoforme Störung nach DSM-IV (*siehe Tabelle 2 in Abschnitt 2.3. und Abschnitt 6.1.1.*). Dieses Ergebnis verweist noch einmal auf den bestehenden Unterschied zwischen Funktionellen Gastrointestinalen Störungen und der Somatoformen Störung des Gastrointestinaltraktes (vgl. Moshagen, 1997). Der Vergleich der (komorbiden) psychischen Störungen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe innerhalb des letzten Jahres vor der Untersuchung (*siehe Abschnitt 6.2.*) ergab signifikant höhere Prävalenzen seitens der Patienten in allen Bereichen „Affektive Störung“, „Angststörung“ und allgemein „Psychische Diagnose“, was vorherige Befunde (vgl. z.B. Masand, Kaplan, Gupta & Bhandary, 1997; Blanchard & Scharf, 2002 – *siehe Abschnitt 3.6.*) repliziert. Bei der Betrachtung psychischer Diagnosen nach DSM-IV (*siehe Tabelle 5 in Abschnitt 3.6.*) in der Vergangenheit (*siehe Abschnitt 6.2.*) verhielt es sich ebenso, bis auf die Kategorie „Affektive Störungen“: hier war nur ein tendenziell größerer Anteil der Patienten als Kontrollpersonen (43,3% versus 21,4%) betroffen.

Unsere Patientengruppe wies in diversen somatischen Bereichen außerhalb des Gastrointestinaltraktes mehr Beschwerden (Schmerzen, Sexuelle Symptome, Pseudoneurologische Symptome, Anspannung und Herz-Kreislauf Probleme) auf. Darüber hinaus war sie laut psychometrischer Testung depressiver und ängstlicher als die Kontrollgruppe (*siehe Abschnitt 6.3.*). Diese Ergebnisse untermauern die

bisheriger Studien (vgl. Haug, Sverbak, Wilhelmsen, Berstad & Ursin, 1994 - *siehe Abschnitt 3.5.6.*). Hierbei ist allerdings wichtig zu beachten, dass bei der von uns untersuchten Stichprobe von einem FGIS-Patienten-Klientel auszugehen ist (*siehe auch Abschnitt 7.3.*). Der Großteil der Patienten berichtete, mit der ärztlichen Hilfe nicht zufrieden zu sein und sich durch dieses Forschungsprojekt Linderung der Beschwerden bzw. einen Rat im Umgang mit ihnen zu erhoffen. Diese Befunde sprechen für große Defizite im Gesundheitssystem, was eine differenziertere Betrachtung der Symptomatik und Durchführung einer Therapie unter Einbezug körperlicher und psychischer Aspekte für unumgänglich erscheinen lässt.

## **7.2. Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse**

Patienten mit FGIS erleben im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden laut TICS insgesamt und in den Bereichen Arbeitsüberlastung, Sorgen und belastende Erinnerungen ein höheres Ausmaß an chronischem Stress (*siehe Abschnitt 6.4.1.*). Darüber hinaus stellen sie sich auf der Ebene der Persönlichkeit gehemmter, unsicherer und kontaktscheuer (FPI-R Skala4 *Gehemmtheit*), erregbarer, empfindlicher und unbeherrschter (FPI-R Skala5 *Erregbarkeit*), angespannter, überforderter und sich „oft im Stress fühlend“ (FPI-R Skala7 *Beanspruchung*), emotional labiler und ängstlicher dar, haben mehr Probleme sowie körperliche Beschwerden (FPI-R SkalaN *Emotionalität*) und sind introvertierter, zurückhaltender, überlegter und ernster (FPI-R SkalaE *Extraversion*) als gesunde Kontrollpersonen (*siehe Abschnitt 6.4.1.*). Ein Teil dieser Ergebnisse stimmt mit denen vorheriger Untersuchungen überein, die besagen, dass Patienten mit FGIS verglichen mit gesunden Kontrollpersonen als ängstlicher (vgl. Magni, Mario, Bernasconi & Mastropalola, 1987), neurotischer (vgl. Tanum, & Malt, 2001) und an mehr körperlichen Beschwerden leidend (vgl. Haug, Sverbak, Wilhelmsen, Berstad & Ursin, 1994) beschrieben werden (*siehe Abschnitt 3.5.6.*). Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die in unserer Studie untersuchten Patienten in Relation zu der im FPI-R verwendeten Normstichprobe in allen Bereichen im Normbereich liegen.

Bei den Messungen basaler HHNA-Aktivität lag die Patientengruppe sowohl im morgen- als auch im tagescortisolären Verlauf deutlich unter dem der

Kontrollprobandengruppe. Beim Morgencortisolprofil zeigten sie bei einem niedrigeren, aber dennoch vergleichbaren Aufwachwert zwar einen Anstieg des freien Cortisols im Speichel, der jedoch deutlich geringer war als der der Kontrollprobanden, was nur zum Teil auf geschlechtliche Unterschiede (Kovariate) zurückzuführen war (*siehe Abschnitt 6.4.2.1.*). Im Tagescortisolprofil lagen die Patienten mit FGIS bereits beim acht Uhr Wert unterhalb der Kontrollgruppe, dieser Unterschied blieb den ganzen Tag über bis zum Abend bestehen. Wie dem Ergebnisteil in *Abschnitt 6.4.2.2.* zu entnehmen ist, kommt den sexuellen Symptomen eine Bedeutung hinsichtlich des Unterschiedes im Cortisolverlauf zu. Jedoch sind diese nicht allein verantwortlich für diesen Unterschied, da er auch noch unter Berücksichtigung dieser Kovariate signifikant bleibt. Diese Ergebnisse lassen in jedem Fall auf eine den ganzen Tag über herabgesetzte HHNA-Aktivität bei Patienten mit FGIS schließen. Nach dem Dexamethason-Suppressionstest unterschied sich die Anzahl der Supersupprimierer über den ganzen Tag hinweg nur tendenziell. Beim Aufwachwert gab es unter den Patienten signifikant mehr Supersupprimierer als in der Kontrollgruppe (*siehe Abschnitt 6.4.4.*). Demzufolge ist die Feedbacksensitivität der HHNA bei Patienten mit FGIS intakt bis geringfügig erhöht. Nach dem CRH-Challenge Test (*siehe Abschnitt 6.4.3.*) hatten Patienten bei einem zwar niedrigeren, aber vergleichbaren Ausgangswert einen geringeren ACTH-Anstieg im Plasma (*siehe Abschnitt 6.4.3.3.*). Der Anstieg des freien Cortisols im Speichel (*siehe Abschnitt 6.4.3.1.*) und des Plasmacortisols (*siehe Abschnitt 6.4.3.2.*) war bei zwar niedrigeren, aber vergleichbaren Ausgangswerten in der Patientengruppe ebenfalls deutlich geringer. Bei den beiden letzten Messarten hatte die Einnahme östrogenhaltiger Präparate (Kovariate) (*siehe Tabelle 27 in Abschnitt 6.4.3.1. und Tabelle 30 in Abschnitt 6.4.3.2.*) zwar einen gewissen Einfluss auf die Unterschiede, der Unterschied zwischen den Gruppen im plasmacortisolären Verlauf war aber eindeutig auf gastrointestinale Symptome (Kovariate) zurückzuführen (*siehe Tabelle 29 in Abschnitt 6.4.3.2.*). Da sowohl die Zeitpunkte der ACTH und Cortisol „Peaks“ (+20 min. und +45 min.) als auch die des negativen Feedbacks von Cortisol und ACTH Ausschüttung (zwischen +45 min. und +60 min.) erwartungskonform waren, können wir bei Patienten mit FGIS davon ausgehen, dass die Feedbackmechanismen der HHNA intakt sind, Aktivität und Reagibilität insgesamt aber auf einem herabgesetzten Niveau ablaufen. Aufgrund der (deutlich) flacheren Anstiege von ACTH und Cortisol ist davon auszugehen, dass die Störung nicht auf der Ebene der

Nebennierenrinde, sondern bereits auf der Ebene der Hypophyse liegt. Möglicherweise ist hier die Anzahl der CRF-Rezeptoren verringert (siehe auch Böhmelt, A., Franke, S., Hellhammer, D.H. & Ehlert, U., eingereicht), um einen durch chronischem Stress verursachten CRF-Überschuss „herunterzuregulieren“.

Da Patienten mit FGIS ein heterogenes Klientel sind, welches zum einen eine depressiv-ängstliche, zum anderen eine durch Schmerzen und körperliche Beschwerden gezeichnete Symptomatik aufweist, wurde angenommen, dass sich die Patientengruppen mit hohen und niedrigen Werten in den jeweiligen Bereichen im Hinblick auf HHNA-Aktivität, Reagibilität und Feedbacksensitivität voneinander unterscheiden. Depressiv-ängstliche Patienten würden hier eher eine höhere Aktivität und Reagibilität der HHNA mit Feedbackinsensitivität (vgl. Goldstein, Halbreich, Asnis, Endicott & Alvir, 1987; Holsboer et al., 1987; Nemeroff, 1988; Coryell, Noyes & Schlechte; 1989; Checkley, 1996 – *siehe Abschnitt 4.3.3. und 4.3.4.*), Patienten mit Schmerzen und körperlichen Beschwerden eher eine niedrigere Aktivität und Reagibilität der HHNA mit erhöhter Feedbacksensitivität (vgl. Crofford, Pillemer, Kalogeras, Cash, Michelson et al., 1994; Heim & Ehlert, 1999; Cleare, Miell, Heap, Sookedo, Young et al., 2001 – *siehe Abschnitt 4.3.2. und 4.3.5.*) aufweisen. Diese Annahme wurde in unserer Studie zum größten Teil nicht bestätigt, wobei die Subgruppeneinteilung aufgrund methodischer Probleme (Mehrfachkomorbiditäten, zu kleine Gruppengrößen) nicht auf der Basis klinischer Diagnosen des DIA-X (*siehe Abschnitt 5.2.2.1.*), sondern der von psychometrischen Testwerten (*siehe Abschnitt 5.2.2.2.*) vorgenommen wurde. Die Subgruppen unterschieden sich nach dem CRH-Stimulationstest und dem Dexamethason-Suppressionstest nicht voneinander, so dass bei dem Klientel mit FGIS allgemein weiterhin von einer verringerten HHNA-Aktivität, -Reagibilität und einer intakten bis leicht erhöhten Feedbacksensitivität ausgegangen werden kann. Unterschiede gab es im morgencortisolären Verlauf bei Patienten mit niedrigen versus hohen ADS-Werten, letztere zeigten einen höheren Anstieg als erstere, lagen aber noch immer unterhalb der Kontrollgruppe. Bezüglich des tagescortisolären Verlaufes zeigten sich Unterschiede zwischen Patienten mit hohen versus niedrigen STAI (Ängstlichkeit) Werten und zwischen Patienten mit vielen versus wenigen körperlichen Beschwerden. Bei ersteren lagen ängstlichere Patienten beim 8.00 Uhr Wert über den weniger ängstlicheren, allerdings nur geringfügig über der Kontrollgruppe. Patienten mit vielen körperlichen Beschwerden

hatten außerdem einen höheren 11.00 Uhr Wert als Patienten mit wenigen körperlichen Beschwerden, dieser war aber niedriger als der der Kontrollgruppe. (Siehe Abschnitt 6.4.5.) Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich vermuten, dass die FGIS hinsichtlich der „endokrinologischen Pathologie“ der HHNA relativ einheitlich sind, was diagnostisch und gegebenenfalls therapeutisch - im Falle einer medikamentösen Behandlung - von Relevanz ist. Dies muss zuvor jedoch an einer größeren Stichprobe überprüft werden. Dennoch werden komorbide psychische Erkrankungen, die viele Patienten in dieser und anderen Studien (vgl. Blanchard, Scharf, Schwarz et al., 1990; Haug, Svebak, Wihelmsen et al., 1994; Mayer, Craske & Naliboff, 2001; Blanchard & Scharf, 2002 – siehe Abschnitt 3.6.) aufwiesen, auf psychologischer Ebene zur Aufrechterhaltung der FGIS beitragen. So wird ein ängstlicher Mensch auf (ungewohnte) körperliche Prozesse intensiver achten, diese verstärkt wahrnehmen, sich sorgen und im Gegenzug den Fokus stark auf sie richten (vgl. MacLeod et al., 1986). Ein depressiver Patient wird eine übertriebene Bewertung normaler körperlicher Symptome und Empfindungen (vgl. Barsky et al., 1988) zeigen und seine Umwelt sowohl als bedrohlicher als auch als hoffnungsloser erleben (Beck, 1967). (Siehe Abschnitt 3.7.) Im Hinblick auf modulierte Wahrnehmungs- und Bewertungsprozesse von körperlichen Symptomen und anderen Problembereichen sollten komorbide Störungen bei einer Psychotherapie in jedem Fall berücksichtigt werden, um eine erfolgreiche Behandlung zu ermöglichen.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten mit FGIS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen mehr chronischen Stress erleben, was sich endokrinologisch in einer verminderten Aktivität und Reagibilität der HHNA bei intakter bis leicht erhöhter Feedbacksensitivität ausdrückt. Möglicherweise besteht hier ein direkter Zusammenhang zu Magen- und Darmsymptomen (vgl. Fukudo et al., 1998 - Abschnitt 3.5.4.). Komorbide psychische Symptomatiken bei FGIS scheinen nach unseren Ergebnissen keinen, oder nur einen verschwindend geringen Einfluss auf die HHNA-Aktivität zu haben. Aber auch wenn sie endokrinologisch betrachtet eine eher unwichtige Rolle spielen sollten, ist ihre Bedeutung für die Entstehung und Aufrechterhaltung von FGIS noch unklar. Sie sollten, ebenso wie Persönlichkeitsfaktoren, in einer psychotherapeutischen Behandlung berücksichtigt werden.

### **7.3. Einschränkungen der Studie**

Nach wenigen Studien mit kontroversen Ergebnissen war dieses Projekt das erste, das die HHNA systematisch auf basale Aktivität, Reagibilität und Feedbacksensitivität untersucht hat. Darüber hinaus wurden psychosoziale Aspekte, komorbide Störungen und Persönlichkeitsfaktoren einbezogen. Einschränkungen bestanden in der Thematik „FGIS-Patient“ versus „FGIS-Nicht Patient“ (vgl. Drossman, Sandler, McKee & Lovitz, 1982; Whitehead, Bosmajian, Zonderman, Costa & Schuster, 1988 – *Abschnitt 3.5.6. und 3.6.*). Unsere Patientengruppe bestand aus Patienten, die fast alle wegen ihrer Beschwerden mindestens einen Arzt, meistens aber mehrere Ärzte aufgesucht hatten. Folglich ist hier von einem FGIS-Patienten Klientel mit einem hohen Maß an psychosozialen Begleiterscheinungen auszugehen. Es wäre äußerst interessant, in zukünftigen Studien Vergleiche zwischen Patienten versus Nicht-Patienten aufzustellen, sowohl in Bezug auf endokrinologische als auch psychosoziale Aspekte (*siehe auch Abschnitt 7.4.*). Weitere Probleme bei unserer Stichprobe waren eine kleine Größe des Patientenkollektivs (N=30), relativ unterschiedliche Altersgruppen und eine hohe Schwankungsbreite in der Erkrankungsdauer (1-40 Jahre). Bei dem letzten Punkt ist es möglich, dass nach mehreren Jahren eine stärkere HHNA Veränderung vorliegt als nach einem. Alle Patienten gaben allerdings phasenweise Beschwerden an, die zum Zeitpunkt der Untersuchung akut vorlagen. Diese Punkte sind insbesondere auf Schwierigkeiten bei der Rekrutierung zurückzuführen, dennoch sollte dies - wenn möglich - in zukünftigen Projekten berücksichtigt werden. Im Falle einer größeren Stichprobe wäre es u.a. wünschenswert, wenn eine Einteilung von Subgruppen auf der Grundlage klinischer Diagnosen und dementsprechende Vergleiche endokrinologischer und psychosozialer Natur erfolgen könnten.

### **7.4. Ausblick**

Wie bereits in *Abschnitt 7.1.* erwähnt berichten viele Patienten von mangelndem Vertrauen in ärztliche Hilfe und von einem „Sicht-nicht-Verstanden-Fühlen“ hinsichtlich ihrer Magen- und Darmbeschwerden seitens der Mediziner. Dies liegt zum größten Teil daran, dass im klinischen Alltag nur Symptome des eigenen

Fachbereiches berücksichtigt werden, eine interdisziplinäre Kooperation aber nur selten stattfindet. Eine Zusammenarbeit von Gastroenterologen, Internisten, Allgemeinmediziner und Psychotherapeuten im Bereich Psychosomatik wäre dringend notwendig, um geeignete Behandlungsansätze und -methoden zu erarbeiten, um die Beschwerden der Patienten langfristig zu lindern.

In diesem Zusammenhang wären im Anschluss an dieses Projekt mehrere Fragestellungen, psychologischer und endokrinologischer Natur, interessant:

- 1.) Die Einführung objektiver Stressmessungen zur Klärung der Frage, ob Patienten mit FGIS real mehr Stress haben oder ihn bei vergleichbarer Belastung nur erleben. In diesem Zusammenhang könnten kognitive Verarbeitungs- und Bewertungsmechanismen sowie Copingstrategien untersucht werden.
- 2.) Studien mit mehreren und längeren endokrinologischen Messungen (mehrere Provokationstests und basale Messungen über mindestens eine Woche), sowohl während als auch nach Auftreten der Beschwerden, um zu prüfen, ob endokrinologische Abnormalitäten dauerhafter oder regenerativer Art sind.
- 3.) Eine Therapiestudie unter Berücksichtigung der Heterogenität psychischer Begleiterscheinungen des Klientels, welche zum einen den Effekt der Therapie und zum anderen endokrinologische Aspekte überprüft. Reguliert sich die Abnormalität der HHNA (kurz- und langfristig), wenn die Störung und/oder die Symptome verschwinden?
- 4.) Im Hinblick auf unsere und die Ergebnisse von Fukudo et al. (1998) sollten zukünftige Projekte den Einfluss von CRH (iv) sowohl auf die HHNA als auch auf die Magen- und Darmtätigkeit kombiniert untersuchen.
- 5.) Die Messung anderer bei der Stressantwort beteiligten Botenstoffe, z.B. Noradrenalin, um die Reagibilität und möglicherweise Beeinträchtigung anderer Systeme zu überprüfen.



- 6.) Zur Verifizierung der Modelle des Brain-Gut-Link und des Enteric Nervous Systems sollten Untersuchungen, die Stresserleben, zentralnervöse CRF-Regulation und gastrointestinale Symptome einbeziehen, durchgeführt werden.

Darüber hinaus wäre es, wie bereits in *Abschnitt 7.3.* erwähnt, bei jeder dieser Fragestellungen wichtig zwischen FGIS-Patienten und FGIS-Nicht-Patienten zu differenzieren. Ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen hätte die Überprüfung, ob „Abnormalitäten“ physiologischer und/oder psychischer Art wirklich im Zusammenhang mit gastrointestinalen Symptomen stehen, oder deren Entstehung und Aufrechterhaltung eher anderer Natur sind, zum Ziel.

## Literaturverzeichnis

- Abrahamsson, H. (1987). Gastrointestinal motility in patients with the irritable bowel syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology Suppl 130*, S. 21
- Alfven, G., de la Torre, B. & Uvnas-Moberg, K. (1994). Depressed concentrations of oxytocin and cortisol in children with recurrent abdominal pain of non-organic origin. *Acta Paediatrica*, 83(10), S. 1076-1080
- Almounajed, G. & Drossman, D.A. (1996). Newer aspects of the irritable bowel syndrome. *Primary Care* 23(3), S. 477-495
- Almy, T.P. & Tulin, M. (1947). Alterations in colonic function in man under stress. Experimental production of changes simulating the „irritable colon“. *Gastroenterology*, 8, S. 616-626
- Almy, T.P., Tulin, M. (1949). Alterations in man under stress. Experimental production of sigmoid spasm in healthy persons. *Gastroenterology*, 12, S. 425-436
- Almy, T.P., Abbot, F.K., Hinkle, L.E. (1950). Alterations in colonic function in man under stress, 4: hypomotility of the sigmoid colon and its relationship to the mechanism of functional diarrhea. *Gastroenterology*, 15, S. 95-105
- Almy, T.P., Kern, F. & Tulin, M. (1992). Management of the irritable bowel syndrome: different views of the same disease. *Ann. Intern. Med.* 116, S. 1027-1028
- American Psychiatric Association (APA) (Deutsche Bearbeitung von Wittchen, H.-U., Saß, H., Zaudig, M., Köhler, K.). (1987). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen: *DSM-III-R*. Weinheim: Beltz
- Arana, G.W. & Forbes, R.A. (1991). Dexamethasone for the treatment of depression: a preliminary report. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52 (7), S. 304-306
- Baber, N.S., Dourish, C.T. & Hill, D.R. (1989). The Role of CCK, caerulein, and CCK antagonists in nociception. *Pain*, 39, S. 307-328
- Banki, C.M., Kamasci, L., Bisette, G. & Nemeroff, C.B. (1992). CSF corticotropin releasing hormone and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse. *European Neuropsychopharmacology*, 2, S. 107-113
- Barsky, A.J., Goodson, J.D., Jane, R.S. & Cleary, P.D. (1988). The amplification of somatic symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 50, S. 510-519
- Bass, C. (1986). Life event and gastrointestinal symptoms. *Gut*, 27, 123-126
- Beck, A.T. (1967). *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects*. New York: Harper & Row

- Beck, A.T. (1990). *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. London: Pinguin
- Beglinger, C. & Degen, L. (2002). Role of thyrotrophin releasing hormone and corticotrophin releasing factor in stress related alterations of gastrointestinal motor function. *Gut*, 51(1), S. 145-149
- Bennet, E., Baeureoage, J., Langeludekke, P., Kellow, J. & Tennant, C. (1991). Life stress and non-ulcer dyspepsia; A case-control study. *J.Psychosom.Res.*, 34, S. 215-222
- Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (1990). *Biologische Psychologie*. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong: Springer
- Blanchard, E.B., Radnitz, C., Schwarz, S.P., Neff, D.F. & Gerardi, M.A. (1987). Psychological changes associated with self-regulatory treatments of irritable bowel syndrome. *Biofeedback and Self-Regulation*, 12, S. 31-38
- Blanchard, E.B., Scharf, L., Schwarz, S.P., Suls, J.M. & Barlow, D.H. (1990). The Role of Anxiety and Depression in the Irritable Bowel Syndrome. *Behaviour Research and Therapy*, 28(5), S. 401-405
- Blanchard, E.B., & Scharff, L. (2002). Psychosocial Aspects of Assessment and treatment of Irritable Bowel Syndrome in Adults and Recurrent Abdominal Pain in Children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70(3), S. 725-738
- Bleijenberg, G., Fennis, J.F.M., Han, J. & Kuijpers, C. (1996). Funktionelle gastrointestinale Beschwerden. In: Meermann, R. & Vandereycken, W. (Hrsg.), *Verhaltenstherapeutische Psychosomatik*, S. 291-311, Stuttgart, New York: Schattauer
- Böhmelt, A., Franke, S., Hellhammer, D.H., Ehlert, U. (eingereicht). Basal and Stimulated Free Salivary Cortisol Levels in Patients with Chronic Functional Gastrointestinal Disorders and Healthy Controls.
- Bommelaer, G., Rouch, M., Dapoigny, M. & Deasalle, P. (1986). Epidemiology of functional bowel disorders in apparently healthy people. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 10, S. 7-12
- Bradette, M., Pare, P., Douville, P. & Mourin, A. (1991). Visceral perception in health and functional dyspepsia. Crosscover study of gastric distension with placebo and domperidone. *Digestive Diseases and Science*, 36 (1), S. 52-58
- Brien, T.G. (1981). Human corticosteroid binding globulin. *Clinical Endocrinology*, 14, S. 193-212
- Brown, M.R. (1989). Neuropeptide Regulation of the Autonomic Nervous system. In: Y. Taché, J.E., Morley, M.R., Brown, M.R. (Eds.). *Neuropeptides and Stress*. New York: Springer, S. 107-120

- Brown, M.R. & Fischer, L.A. (1989). Corticotropin-Releasing Factor: Regulation of the Autonomic Nervous System. In: Weiner, H., Florin, I., Murison, R. & Hellhammer, D.H. (Eds.). (1989). *Frontiers in Stress Research*. Lewiston: Huber, S. 233-239
- Brown, W.A., Daamen, M., D'Agostino, C., Dockery, E.L., Fournier, P.A. & Parsells, A.H. (1983). Cortisol level response to 1-and 2-mg doses of dexamethasone. *American Journal of Psychiatry*, 140, S. 609-611
- Buske-Kirschbaum, A., Jobst, S., Psych, D., Wustmans, A., Kirschbaum, C., Rauh, W. & Hellhammer, D. (1997). Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosomatic Medicine*, 59 (4), S. 419-426
- Buske-Kirschbaum, A., Geiben, A., Hollig, H., Morschauer, E. & Hellhammer, D.H. (2002). *Journal of Clinical Endocrinological Metabolism*, 87 (9), S. 4245-4251
- Camilleri, M. & Neri, M. (1989). Motility disorder and stress. *Digestive diseases and science*. 34, S. 1777-1786
- Cann, P.A., Read, N.W., Brown, C., Hobson, N., Holdsworth, C.D. (1983). Irritable bowel syndrom – relationship of disorders in the transit of a single slid meal to symptom patterns. *Gut* 24, S. 405
- Carroll, B.J., Feinberg, M., Greden, J.F., Tarika, J., Albala, A.A., Haskett, R.F., McI. James, N. & Kronfol, Z. (1981). A Specific Laboratory Test for the Diagnosis of Melancholia. *Archives of General Psychiatry*, 38, S. 15-22
- Chalmers, D.T., Lovenberg, T.W., Grigoriadis, D.E. et al. (1996) Cortisotropin-releasing factor receptors: from molecular biology to drug design: Trends. *Pharmacology Science*, 17, S. 166-172
- Chaudhary, N.A., & Truelove, S.C. (1962). The irritable bowel syndrome: a study of the clinical featres, predisposing causes and prognosis in 130 cases. *Q.J.Med.*, 31, S. 307-322
- Checkley, S. (1996). The neuroendokrinology of depression and chronic stress. *British Medical Bulletin*, 52 (3), S. 597-617
- Childs, G.V. (1992). Structure-function correlates in the corticotropes of the anterior pituitary. *Frotiers in Neuroendocrinology*, 13 (3), S. 271-317
- Cleare, A.J., Miell, J., Heap, E., Sookdeo, S. Young, L., Malhi, G.S. & O'Keane, V. (2001). Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *Journal of Clinical Endocrinological Metabolism*, 86 (8), S. 3545-3554
- Cook, I.J., Van Eeden, A. & Collins, S.M. (1987). Patients with irritable bowel function have a greater pain tolerance than normal subjects. *Gastroenterology*, 93, S. 727-733

Condren, R.M., O'Neill, A., Ryan, M.C., Barrett, P. & Thakore, J.H. (2002). HPA axis response to a psychosocial stressor in generalised social phobia. *Psychoneuroendocrinology*, 27 (6), S. 693-703

Conen, D. & Frey, D. (1982). Colon irritabile – Ja oder nein? Ist die Anamnese eine Entscheidungshilfe? *Schweiz. med. Wschr.*, 15, S. 531-534

Corinaldesi, R., Stanghellini, V., Rati, C., Rea, E., Salgemini, R., Barbara, R. (1987). Effects of chronic administration of cisapride on gastric emptying of a solid meal and on dyspeptic symptoms in patients with idiopathic gastroparesis. *Gut*, 28, S. 300-305

Coryell, W., Noyes, R.jr. & Schlechte, J. (1989). The significance of HPA axis disturbance in panic disorder. *Biological Psychiatry*, 25, S. 989-1002

Craig, T.K.J. & Brown, G.W. (1984). Goal frustration and life events in the aetiology of painful gastrointestinal disorder. *J. Psychosom. Res.*, 28, S. 411-421

Creed, F.H., Craig, T. & Farmer, R.G. (1988). Functional abdominal pain, psychiatric illness and life events. *Gut*, 29, S. 235

Crofford, L.J., Pillemer, S.R., Kalogeras, K.T., Cash, J.M., Michelson, D., Kling, M.A., Sternberg, E.M., Gold, P.W., Chrousos, G.P. & Wilder, R.L. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 37 (11), S. 1583-1592

Csef, H. (1995). Vom „funktionellen Syndrom“ zur „somatischen Störung“. *Fortschr.Med.*, 113(18), S. 275-277

Csef, H. (1996). Neuere psychosomatische Beiträge zur Pathogenese und Therapie des Colon Irritabile (Reizdarm-Syndrom). *Z. Gastroenterol*, 34, S. 250-255

Csef, H. & Kraus, M.R. (1995). Colon irritabile und Non Ulcer dyspepsie. *Fortschr.Med.*, 113(18), S. 278-281

Davis, R.H., Clench, M.H. & Mathias, J.R. (1988). Effects of domperidone in patients with chronic unexplained upper gastrointestinal symptoms. A double-blind, placebo-controlled study. *Digestive Diseases and Science* 33, S. 1505-1511

Dekaris, D., Sabioncello, A., Mazuran, R., Rabatic, S., Svoboda-Beusan, I., Racunica, N.L. & Tomasic, J. (1993). Multiple changes of immunologic parameters in prisoners of war. Assessments after release from a camp in Manjaca, Bosnia. *Journal of the American Medical Association*, 270, S. 595-599

De la Torre, B. (1994). Psychoendocrinologic mechanisms of life stress. *Stress Medecine*, 10, S. 107-114

DeLongis, A., Folkmann, S. & Lazarus, R.S. (1988). The impact of daily stress on health and mood: Psychological and social resources as mediators. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(3), S. 486-495

Deter, H.C. & Wienbeck, M. (1998). Funktionelle Darmbeschwerden. *Deutsches Ärzteblatt*, 95(33), S. 1605-1611

Dickhaus, B., Mayer, E.A., Firooz, N., Stains, J., Conde, F., Olivas, T.I., Fass, R., Mayer, M. & Naliboff, B.D. (2003). Irritable bowel syndrome patients show enhanced pattern modulation of visceral perception by auditory stress. *American Journal of Gastroenterology*, 98 (1), S. 135-143

Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M.H. (1993). Internationale Klassifikation psychischer Störungen: *ICD-10*, Bern: Huber

Dinan, T.G., O'Keane, V., O'Boyle, C., Chua, A. & Keeling, P.W. (1991). A comparison of the mental status, personality profiles and life events of patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84(1), S. 26-28

Drossman, D.A. (1993a). Psychosocial considerations in gastroenterology. In: Sleisenger, M., Fortran, J.S., Scharschmidt, B.F. & Feldman, M. (Eds.), *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, S. 3-17, Philadelphia: WB Saunders

Drossman, D.A. (1994). Irritable Bowel Syndrome. *The Gastroenterologist*, 2, S. 315-326

Drossman, D.A. (1994a). The functional gastrointestinal disorders and their diagnosis: A coming of age. In: Drossman, D.A., Richter, J.E., Talley, N.J., Thompson, W.G., Corazziari, E. & Whitehead, W.E. (Eds.). *The Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment*. S. 1-23, Boston: Little, Brown

Drossman, D.A. (1994b). Abuse and functional gastrointestinal illness: what is the link? *Am.J.Med.*, 97, S. 105-107

Drossman, D.A. (1994c). Irritable Bowel Syndrome. *The Gastroenterologist*, 2, S. 315-326

Drossman, D.A. (1995). Abuse and gastrointestinal illness: what is the link? *Am.J.med.*, 97, S. 105-107

Drossman, D.A. (1996a). Irritable bowel syndrome. In: Olden, K.W. (ed.) *Handbook of Functional Gastrointestinal Disorders*. S. 189-204, New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, Inc.

Drossman, D.A. (1996b). Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model (ed.), *Journal of Clinical gastroenterology*, 22 (4), S. 252-254

Drossman, D.A. (1996c). Chronic functional abdominal pain. *American Journal of Gastroenterology*, 91 (11), S. 2270-2281

- Drossman, D.A., Sandler, R.S., McKee, D.C. & Lovitz, A.L. (1982). Bowel patters among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel disfunction. *Gastroenterology* 83, S. 529-534
- Drossman, D.A., McKee, D.C., Sandler, R.S., Mitchel, C.M., Cramer, E.M., Lowman, B.C. & Burger, A.L. (1988). Psychosocial factors in the irritable in patients and non-patients with the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 95, S. 701-708
- Drossman, D.A., Leserman, J., Nachman, G., Li, Z., Gluck, H., Toomey, T.C. & Mitchell, C.M. (1990). Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann.Intern.Med.*, 113, S. 828
- Drossman, D.A., Thompson, W.G., Talley, N.J., Funch-Jensen, P., Janssens, J. & Whitehead, W.E. (1990). Identification of subgroups of funcnional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology International*, 3(4), S. 159-172
- Drossman, D.A. & Thompson, W.G. (1992). The irritable bowel syndrome: Review and a graduated multicomponent treatment approach. *Ann.intern.Med.*, 116, S. 1009-1016
- Drossman, D.A., Li, Z., Andruzzi, E., Temple, R.D., Talley, N.J., Thompson, W.G., Whitehead, W.E., Jannssens, J., Funch-Jensen, P., Corazziari, E., Richter, J.E. & Koch, G.G. (1993) U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders: Prevalence, Sociodemography and Health Impact. *Digestive Diseases and Sciences*, 38 (9), S. 1569-1580
- Druge, G., Raedler, A., Greten, H. & Lenz, H.J. (1989). Pathways mediating CRF-induced inhibition of gastric acid secretion in rats. *American Journal of Physiology*, 256 (11), S. 214-219
- Duus, P. (1990). *Neurotopologische Diagnostik. Anatomie, Physiologie, Klinik*. New York: Thieme, S. 263-274
- Eckenrode, H. (1984). Impact of chronic and acute stressors on daily reports of mood. *Journal of Personality and Social Psychology*, 46 (4), S. 907-918
- Elwan, O., Abdella, M., El Bayad, A.B. & Hamdy,S. (1991). Hormonal changes in headache patients. *Journal of the Neurological Science*, 106, S. 75-81
- Faber, H. & Haid, H. von (1980). *Endokrinologie. Biochemie und Physiologie der Hormone*. Stuttgart: Eugen Ulmer
- Fahrenberg, J. (1986), *FBL-W Freiburger Beschwerdenliste-Wiederholungsform*. In: Internationale Skalen für Psychiatrie (ed. C.-C. I. P. Sclarium). Weinheim:Beltz
- Fahrenberg, J., Hampel, R. & Selg, H. (1989). *Das Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI-R)*. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie
- Ferguson, A., Sircus, W. & Eastwood, M.A. (1977). Frequency of „functional“ gastrointestinal disorders. *Lancet II*, S. 613

- Fock, K.M., Chew, C.N., Tay, L.K., Peh, L.H., Clan, S. & Pang, E.P. (2001). Psychiatric Illness, personality traits and irritable bowel syndrome. *Ann Acad Med Singapore*, 30 (6), S. 611-614
- France, R.D. & Krishnan, K.R.R. (1985). The dexamethasone suppression test as a biologic marker of depression in chronic pain. *Pain*, 21, S. 49-55
- Franken, F.H. (1978). Irritable Colon. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 103, S. 655
- Friedman, M.H.F. & Snape, W.J. (1946). Color changes in the mucosa of the colon in children as affected by food and psychic stimuli. (abstract) *Fed Proc*, 5, S. 30
- Fukudo, S., Nomura, T. & Hongo, M. (1998). Impact of corticotropin releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with the irritable bowel syndrome. *Gut*, 42, S.845-849
- Geenen, R., Jacobs, J.W. & Bijlsma, J.W. (2002). Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheumatic Dis Clin North Am (Abstract)*, 28 (2), S. 389-404
- Gold, P.W., Gwirtsman, H., Avgerinos, P.C., Nieman, L.K., Gallucci, W.T., Kaye, W., Jimmerson, D., Ebert, M., Rittmaster, R., Loriaux, L. & Chrousos, G.P. (1986). Abnormal HPA function in anorexia nervosa. *New England Journal of Medicine*, 314, S. 1335-1342
- Gold, P.W. & Chrousos, G.P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, 7(3), S. 254-275
- Goldstein, S., Halbreich, U., Asnis, G., Endicott, J & Alvir, J. (1987). The hypothalamic pituitary adrenal system in panic disorders. *American Journal of Psychiatry*, 144, S. 1320-1323
- Gomborne, J., Dewsnap, P., Libby, G. & Farthing, M. (1995). Abnormal Illness Attitudes In Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 39 (2), S. 227-230
- Gorard, D.A., Dewsnap, P.A., Medbak, S.H., Perry, L.A., Libby, G.W. & Farthing, M.J.G. (1995). Central 5-hydroxytryptaminergic function in irritable bowel syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 30, S. 994-999
- Gulley, L.R. & Nemeroff, C.B. (1993). The neurobiological basis of mixed depression-anxiety states. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54 (1), S. 16-19
- Guthrie, E. (1993). Short term psychotherapy in irritable bowel syndrome (IBS). *Brit. J. Psychiat.*, 163, S. 315-321
- Halstedt, J.A., Amerongen, S.T. & Silbert, A. (1946). Clinical and psychological aspects of cardiospasm. *Bulletin of the New England Medical Center*, 11, S. 68-74



Harvey, R.F. & Read, A.E. (1973). Effect of cholecystokinin on colonic motility and symptoms in patients with the irritable bowel syndrome. *Lancet I*: S. 1

Harvey, R.F., Saliha, S.Y. & Read, A.E. (1983). Organic and functional disorders in 2000 gastroenterology outpatients. *Lancet I*: S. 632

Harvey, R.F., Mauad, E.C. & Brown, A.M., 1987, Prognosis in the irritable bowel syndrome: A 5-year prospective study., *Lancet*, 17, S. 963-965

Haug, T.T., Sverbak, S., Wilhelmsen, I., Berstad, A. & Ursin, H. (1994). Psychological factors and somatic symptoms in functional dyspepsia. A comparison with duodenal ulcer and healthy controls. *Journal of Psychosomatic Research*, 38(4), S. 281-291

Hautzinger & Bailer (1993), *ADS: Allgemeine Depressionsskala*. Weinheim: Beltz.

Heaton, K.W., O'Donnell, L.J.D. & Braddon, F.E.M. et al. (1992). Symptoms of irritable bowel syndrome in British urban community: consulters and non-consulters. *Gastroenterology*, 102, S. 1962-1967

Heim, C. (1996). *Psychoendokrinologische Untersuchung von Frauen mit chronischen Unterbauchbeschwerden*. Aachen: Shaker

Heim, C. & Ehlert, U. (1999). Pharmakologische Provokationstests zur Einschätzung der neuroendokrinen Funktion. In Kirschbaum, C. & Hellhammer, D.H.: Psychoneuroendokrinologie und Psychoimmunologie (1999). *Enzyklopädie der Psychologie*. Themenbereich C, Serie 1, Biologische Psychologie, Band 3, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe

Heim, C., Ehlert, U., Hanker, J.P. & Hellhammer, D.H. (1999). Psychological and endocrine correlates of chronic pelvic pain associated with adhesions. *Journal of Psychosomatic Obstetrical Gynaecology*, 20 (1), S. 11-20

Heim, C., Ehlert, U. & Hellhammer, D. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), S. 1-35

Heitkemper, M., Jarrett, M., Cain, K., Shaver, J., Bond, E., Woods, N.F. & Walker, E. (1996). Increased urinary catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome. *The American Journal of Gastroenterology* 91 (5), S. 906-913

Heitkemper, M., Jarrett, M. & Bond, E. (2002). Irritable bowel syndrome: more than a gut feeling. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 29 (4), S. 202-209

Hellhammer, D.H. (1993). Psychoendokrinologie und Psychosomatik. *Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin*, 2, S. 21-28

Hellhammer, D.H. & Ehlert, U. (1991). Psychoneurobiologie der Angst. In Hellhammer, D. & Ehlert, U. (Hrsg.). (1991). *Verhaltensmedizin: Ergebnisse und Anwendung*, Bern: Verlag Hans Huber, S. 85-96

- Hellhammer, D.H. & Pirke, K.M. (1996). Neuroendokrinologische Grundlagen. In Ehlers, A. & Hahlweg, K. *Grundlagen der klinischen Psychologie. Enzyklopädie der Psychologie*. Themenbereich D, Serie 2, Bd. 1. Hogrefe: Göttingen
- Henry, J.P. (1992). Biological basis of the stress response. *Integrative Physiological and Behavioral Science*, 27(1), S. 66-83
- Hill, O. & Blendis, L. (1995). Physical and psychological evaluation of „non-organic“ abdominal pain. *Gut*, 8, S. 221-229
- Hiramatsu, R. & Nisula, B.C. (1987). Erythrocyte-associated cortisol: measurement, kinetics of dissociation and potential physiological significance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 64, S. 1224-1232
- Hochmann, S.O. & Hochapfel, G. (1995). *Neurosenlehre, Psychotherapeutische und Psychosomatische Medizin*. Stuttgart, New York: Schattauer
- Holmes, K.M. & Salter, R.H. (1982). Irritable bowel syndrome- a safe diagnosis? *BMJ*, S. 1533-1534
- Holsboer, F., Gerken, A., Berdeleben, U.v., Grimm, W., Beyer, H., Müller, O.A. & Stalla, G.K. (1986). Human corticotropin-releasing hormone in depression. *Biological Psychiatry*, 21, S. 601-611
- Holsboer, F., Phillip, M., Bardeleben, U. von & Wiedemann, K. (1987). Endocrine methods in affective disorders. In: *Advanced Methods in Psychobiology* (eds J.N. Hintgen, D., Hellhammer, D.H. & Huppmann, G.). Hogrefe: Toronto, S. 53-66
- Holtmann, G. & Goebell, H. (1992). Ursachen der funktionellen Dyspepsie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 117, S. 1029-1034
- Jones, R. & Lydeard, S. (1989). Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *British Medical Journal*, 298, S. 30-32
- Jones, R., Lyedard, F.D.R., Hobbs, J.E. (1990). Dyspepsia in England and Scotland. *Gut*, 31, S. 401-405
- Kellow, J.E., Langeluddecke, P.M., Eckersley, G.M., Jones, M.P. & tennant, C.C. (1992). Effects of acute psychologic stress on small-intestinal motility in health and the irritable bowel syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 27 (1), S. 53-58
- Kerlin, P. (1989). Postprandial antral hypomotility in patients with idiopathic nausea and vomiting. *Gut* 30, S. 54-59
- Kern, W., Schiefer, B., Schwarzenburg, J., Stange, E.F., Born, J. & fehm, H.L. (1997). Evidence for central nervous effects of corticotropin-releasing hormone on gastric acid secretion in humans. *Neuroendocrinology*, 65, S. 291-298

Kirschbaum, C. (1991). *Cortisolmessung im Speichel-eine Methode der biologischen Psychologie*. Bern: Huber

Kirschbaum, C. & Hellhammer, D.H. (1999). Die Hypothalamus-Hypophysen-nebennierenrinden-Achse. In: Birbaumer, N., Frey, D., Kuhl, J. Prinz, W. & Weinert, F.E. (Hrsg.), *Enzyklopädie der Psychologie: Themenbereich C, Theorie und Forschung, Serie I, Biologische Psychologie, Band 3, Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*, S. 79 – 140, Göttingen: Hogrefe.

Knorrning, L. & Almay, B.G.L. (1989). Neuroendocrine responses to fenfluramine in patients with idiopathic pain syndromes. *Nord. Psychiatr. Tidsskr.*, 43, S. 61-65

Koloski, N.A., Talley, N.T. & Boyce, P.M. (2001). Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and non ulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *Am Gastroenterol.*, 96 (5), S. 1340-1349

Kruis, W., Thieme, Ch., Weinzierl, W., Schussler, P., Holl, J. & Paulus, W. (1984). A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 87, S. 1-7.

Kuhlmann, D. & Straub, H. (1986). *Einführung in die Endokrinologie*. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft

Kumar, G.P.N. & Wingate, D.L. (1985). The irritable bowel syndrome: a paroxysmal motor disorder. *Lancet*, 2, S. 973-977

Langeludekke, P., Goulston, K. & tennant, L. (1990). Psychological factors in dyspepsia of unknown cause: a comparison with peptic ulcer disease. *J. Psychosom.Res.*, 34 (2), S. 215-222

Latimer, P.R. (1983a). Irritable Bowel Syndrome. Psychosomatic Illness Review. *Psychosomatics*, 24, S. 205-218

Latimer, P.R. (1983b). *Functional Gastrointestinal Disorders: A behavioral medicine approach*. New York: Springer Publishing Company

Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C.D. (1991). *Das State-Trait-Angstinventar (STAI)*. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.

Lenz, H.J. (1990). Mediation of gastrointestinal stress responses by corticotropin releasing factor. *Annals of the New York Academy of Science*, 597, S.81-91

Lenz, H.J, Messmer, B. & Zimmermann, F.G. (1992). Noradrenergic inhibition of canine gallbladder contraction and murine pancreatic secretion during stress by corticotropin-releasing factor. *The Journal of clinical investigation*, 89, S. 437-443

Linhart, P. (1987) In: Hotz, J. & Rösch, W. (Hrsg.). (1990). *Funktionelle Störungen des Verdauungstraktes*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.

- Longstreth, G.F. & Wolde-Tsadik, G. (1993). Irritable Bowel-type symptoms in HMO examinees: prevalence, demographics, and clinical correlates. *Dig. Dis. Sci.*, 38, S. 1581-1589
- Lydiard, R.B. (2001). Irritable Bowel Syndrome, Anxiety, and depression: What are the Links? *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(8), S. 38-45
- Lynn, R.B. & Friedmann, L.S. (1993). Irritable Bowel Syndrome. *New Engl. J.Med.*, 23, S. 1940-1945
- Macht, M., Schultz-Gambard, E. & Morley, J.E. (1995). Neurochemische Regulation der Nahrungsaufnahme und emotionale reaktivität im Hungerzustand. In G. Debus, G. Erdmann & K.W. Gallus (Hrsg). *Biopsychologie von Streß und emotionalen Reaktionen*. Göttingen: Hogrefe.
- MacLeod, C., Mathews, A. & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 95, S. 15-20
- Magni, G., Mario, F., Bernasconi, G. & Mastropaola, G. (1987). DSM-II diagnosis associated with dyspepsia of onknown cause. *Am.J.Psychiat.*, 144, S. 1222-1223
- Malagelada, J.R., Camilleri, M. & Stanghellini, V. (1986). *Manometric diagnosis of gastrointestinal motility disorders*. New York: Thieme Media Publlishers
- Masand, P.S., Kaplan, D.S., Gupta, S., Bhandary, A.N., Nasra, G.S., Kline, M.D. & Margo, K.L. (1995). Major Depression and Irritable Bowel syndrome: Is there a relationship? *JClinPsychiatry*, 56(8), S. 363-367
- Masand, P.S., Kaplan, D.S., Gupta, S. & Bhandary, A.M. (1997). Irritable Bowel Syndrome and Dysthymia: Is there a Relationship? *Psychosomatics*, 38(1), S. 63-69
- Mason, J.W. (1968). A review of psychoendocrine research on the pitutary-adrenal cortical system. *Psychosomatic Medicine*, 30, S. 576-607
- Mayer, E.A., Craske, M. & Naliboff, B.D. (2001). Depression, Anxiety, and the Gastrointestinal System. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(8), S. 28-36
- Mechanic, D. & Volkart, E.H. (1960). Illness behaviour and medical diagnosis. *Journal of Health and Human Behaviour*, 1, S. 86-94
- Mendeloff, A.I., Monk, M. & Siegel, C.I. et al. (1970). Illness experience and life stress in patients with irritable colon and with ilcerative colitis: An epidemiologic study of ulcerative colitis and regional enteritis in Baltimore. *N. Engl. J. Med.*, 282(14), S. 1960-1964
- Mertz, H., Lembo, T., Syntik, B., Raeen, H., Hirsh, T. & Mayer, E.A. (1993). Rectal afferent mechanisms and symptoms in patients with the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 104, S. 551

- Mertz, H., Naliboff, B., Munakata, J., Niazi, N. & Meyer, E.A. (1995). Altered Rectal Perception is a Biological Marker of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 109, S. 40
- Meyer, B.M., Beglinger, C. & Jansen, J.B.; et al. (1989). Role of cholecystokinin in regulation of gastrointestinal motor functions. *Lancet*, 2.
- Miller, A.H., Spencer, R.L., Pulera, M., Kang, S., McEwen, B.S. & Stein, M. (1992). Adrenal steroid receptor activation in rat brain and pituitary following dexamethasone: implications for the dexamethasone suppression test. *Biological Psychiatry*, 32, S. 850-869
- Mishra, K.H. & Pandey, H.P. (1996). A study on physiological changes in certain psychosomatic disorders with reference to cortisol, blood glucose and lipid profile. *The Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 40(2), S. 151-154
- Mitchell, C.M. & Drossman, D.A. (1987). Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 92, S. 1282
- Mönnikes, H., Schmidt, B.G., Tebbe, J., Bauer, C. & Taché, Y. (1994). Microinfusion of corticotropin-releasing factor into the locus coeruleus/subcoeruleus nuclei stimulates colonic motor function in rats. *Brain Research*, 644, S. 101-107
- Mönnikes, H., Raboult, H.E., Schmidt, B. et al. (1993). CRF in the paraventricular nucleus of the hypothalamus stimulates colonic motor activity in fasted rats. *Peptides*, 14, S. 743-747
- Mönnikes, H., Schmidt, B.G. & Taché, Y. (1993). Psychological stress-induced accelerated colonic transit in rats involves hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Gastroenterology*, 104 (3), S. 716-723
- Moshagen, D.H. (1997). Funktionelle Beschwerden – somatoforme Störungen. In: Moshagen, D.H. (Hrsg.). *Klientenzentrierte Therapie bei Depressionen, Schizophrenie und psychosomatischen Störungen*, S. 33-67, Heidelberg:Ansager
- Nemeroff, C.B. (1988). The role of corticotropin-releasing factor in the pathogenesis of major depression. *Pharmacopsychiatry*, 21, S. 76-82
- Nemeroff, C.B., Widerlov, E., Bisette, G., Wallens, H., Karlsson, I., Eklund, K., Kilts, G. & Loosen, P. (1984). Elevated immunoreactive corticotropin releasing hormone in depressed patients. *Science*, 224, S. 1342-1344
- Nemeroff, C.B., Owens, M.J., Bisette, G., Andorn, A.C. & Stanley, M. (1988). Reduced corticotropin binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Archives of General Psychiatry*, 45, S. 577-579
- Nozu, T., Martinez, V., Rivier, J. et al. (1999). Peripheral urocortin delays gastric emptying: role of CRF receptor 2. *American Journal of Physiology*, 276, S. 867-874

- Olden, K.W. (1996). *Handbook of Functional Gastrointestinal Disorders*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Orth, D.N. (1992). Corticotropin-releasing hormone in humans. *Endocrine reviews*, 13, S. 164-191
- Owens, M.J. & Nemeroff, C.B. (1991). Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacological Review*, 43, S. 425-473
- Owens, D.M. et al. (1995). The Irritable Bowel Syndrome: Long term prognosis and the Physician-Patient Interaction. *Ann. Intern. Med.*, 122 (2), S. 107-112
- Patacchioli, F.R., Angelucci, L., Dellerba, G., Monnazzi, P. & Leri, O. (2001). Actual stress, psychopathology and salivary cortisol levels in the irritable bowel syndrome (IBS). *Journal of Endocrinological Investigation*, 24 (3), S. 173-177
- Pimparkar, B.D. (1970). Irritable bowel syndrome. *J. Indian Med. Assoc.*, 54, S. 95-102
- Peterson, H. (1982). Further investigations and treatment of non-ulcer dyspepsia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 17, Suppl. 134
- Pöldinger, L.W. (1988). Das Syptom „Schwindel“ aus psychiatrischer Sicht. *Neurologie und Psychiatrie*, 2(3), S. 237-244
- Pruessner, J. C., Wolf, O., Hellhammer, D.H., Buske-Kirschbaum, A., Auer, K. von, Jobst, S., Kaspers, F. & Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: Reliable biological marker for the assessment of the adrenocortical activity. *Life Science*
- Pruessner, M., Hellhammer, D.H., Pruessner, J.C. & Lupien, S.J. (2003) Self-reported symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. *Psychosomatic Medicine*, 65 (1), S. 92-99
- Riedel, W., Schlapp, U., Leck, S., Netter, P. & Neeck, G. (2002), Blunted ACTH and cortisol responses to systemic injection of corticotropin-releasing hormone (CRH) in fibromyalgia: role of somatostatin and CRH-binding protein. *Annual New York Academic Science*, 966, S.483-490
- Rief, W., Schäfer, S. & Fichter, M.M. (1992). SOMS: Ein Screening Verfahren zur Identifizierung von Personen mit somatoformen Störungen. *Diagnostica*, 38, S. 228-241
- Rief, W. & Hiller, W. (1998). *Somatisierungsstörung und Hypochondrie*, S. 28-38, Göttingen: Hogrefe
- Rose, R.M. (1984). Overview over endocrinology of stress. In: Brown, G.M. (Ed.), *Neuroendocrinology and Psychiatric Disorder*. New York: Raven Press

- Saito, Y.A., Schoenfeld, P. & Locke, G.R. (2002). The Epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterology*, 97(8), S. 1910-1915
- Sandler, R.S., Drossman, D.A., Nathan, H.P. & McKee, D.C. (1984). Symptom Complaints and health care seeking behaviour in subjects with bowel dysfunction. *Gastroenterology*, 87, S. 314
- Saß, H., Wittchen, H.-U. & Zaudig, M. (1996). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie
- Schettler, H. (1981). *Innere Medizin*. Band 1., Stuttgart: Thieme
- Schommer, N. & Hellhammer, D.H. (2003). Psychobiologische Beiträge zum Verständnis stressbezogener Erkrankungen. In: Reinecker, H. (Hrsg.) *Lehrbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie*. 4. Auflage, S. 61-72, Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie
- Schüffel, W. & Uexküll, Th. von (1990). Ulcud duodeni. In: Uexküll, Th. von (Ed.). *Psychosomatische Medizin*. S. 825-838, München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg
- Schüffel, W., Loew, T., Enck, P. & Uexküll, Th. von (1996). Funktionelle Syndrome im gastrointestinalen Bereich. In: Uexküll, Th. von (Ed.). *Psychosomatische Medizin*. S. 701-713, München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg
- Schürmeyer, T.H., Avgerinos, P.C., Gold, P.W., Gallucci, W.T., Tomai, T.P., Cutler, L.B., Loriaux, D.L. & Chrousos, G.P. (1984). Human corticotropin-releasing factor in man: Pharmacokinetic properties and dose-response of plasma adreno-corticotropin and cortisol secretion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 59, S. 1103-1108
- Schulte, H.M. & Schürmeyer, T.H. (1986). Corticotropin-releasing Factor: Praktische Anwendung in der Klinik. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 111, S. 28-31
- Schulz, P. & Schlotz, W. (1995). *Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Streß (TICS): Skalenkonstruktion und teststatistische Überprüfung*. Universität Trier, Fachbereich I – Psychologie
- Schwarz, S.P., Blanchard, E.B., Berremann, C.F., Scharff, L., Taylor, A.E., Greene, B.R. et al. (1993). Psychological aspects of irritable bowel syndrome: Comparisons with inflammatory bowel disease and non-patient controls. *Behaviour Research and Therapy*, 31, S. 297-304
- Schweizer, E.E., Swenson, C.M., Winokur, A., Rickels, K. & Maislin, G. (1986). The dexamethasone suppression test in generalized anxiety disorder. *British Journal of Psychiatry*, 149, S. 320-322

- Scott, L.V. & Dinan, T.G. (1998). Urinary free cortisol excretion in chronic fatigue syndrome, major depression and healthy volunteers. *Journal of Affective Disorders*, 47(1-3), S. 49-54
- Sensky, T. (1999). Kognitive Faktoren in der Verhaltensmedizin – Relevanz für Diagnose und Therapieerfolg. In: Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin  
Silbernagel, S. & Despopoulos, D., (1983), *Taschenatlas der Physiologie*. Stuttgart: Thieme
- Smith, M.A., Davidson, J., Ritchie, J.C., Kudler, H., Lipper, S., Chappell, P. & Nemeroff, C.B. (1989). The corticotropin-releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 26, S. 349-355
- Smith, R.C., Greenbaum, D.S., Vancouver, J.B., Henry, R.C., Reinhart, M.A., Greenbaum, R.B., Dean, H.A. & Mayle, J.E. (1990). Psychosocial factors are associated with health care seeking rather than diagnosis in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 98(2), S. 293-301
- Steiner, M., Haskett, R.F., & Carroll, B.J. (1980), Premenstrual Tension Syndrome: The development of research diagnostic criteria and new rating scales. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 62, S. 177-190
- Sternberg, E.M. (1993). Hypoimmune fatigue syndromes: Diseases of the stress response? *Journal of Rheumatology*, 20(3), S. 418-421
- Stokes, P.E., Stoll, P.M., Koslow, S.H., Maas, W., Davis, J.M. & Robin, E. (1984). Pretreatment DST and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in depressed patients and comparison groups. *Archives of General Psychiatry*, 41, S. 257-267
- Stratakis, C.A. & Chrousos, G.P. (1995). Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Annals of the New York Academy of Science*, 771, New York: The New York Academy of Science
- Svendsen, J.H., Munck, L.K. & Anderson, J.R. (1985). Irritable bowel syndrome-prognosis and diagnostic safety. A 5-year follow-up study. *Scand. J. Gastroenterol*, 130, S. 1171-1173
- Taché, Y., Martinez, V., Million, M. et al. (2001). Stress and the gastrointestinal tract III. Stress-related alterations of gut motor function: role of the brain corticotropin-releasing factor receptors. *American Journal of Gastrointestinal Liver Physiology*, 280, S.173-177
- Taché, Y., Martinez, V., Million, M. et al. (1999). Corticotropin-releasing factor and the brain-gut motor response to stress. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 13(A), S.18-25
- Taché, Y., Mönnikes, H., Bonaz, B., Suto, G. & Rivier, J. (1994). Role of brain CRF in stress-related alterations of gastrointestinal motor function. Abstract No. 254. *First World Congress on Stress*. Bethesda, MD



- Taché, J.E., Stephens, R.L. & Ishikawa, T. (1989). Stress-Induced Alterations of Gastrointestinal Function: Involvement of Brain CRF and TRH. In: Weiner, H., Florin, I., Murison, R. & Hellhammer, D.H. (Eds.). (1989). *Frontiers in Stress Research*. Lewiston: Huber, S. 265-275
- Talley, N.J., Fung, L.H., Gilligan, I.J., McNeil, D. & Piper, D.W. (1986). Association of anxiety, neuroticism and depression with dyspepsia of unknown cause. A case-control study. *Gastroenterology*, 90, S. 886-892
- Talley, N.B., Shuter, B., McCruden, G., Jones, R., Hoschl, D. & Piper, D.W. (1989). Lack of association between gastric emptying of solids and symptoms in nonulcer dyspepsia. *Journal of Clinical Gastroenterology* 11, S. 625-630
- Talley, N.J., Phillips, S.F., Bruce, B., Twomey, C., Zinsmeister, A.R. & Melton III, L.J. (1990). Relation among Personality and Symptoms in Non-Ulcer Dyspepsia and the Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 99, S. 327-333
- Talley, N.J., Zinsmeister, A.R., van Dyke, C. et al. (1991). Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 101, S. 927-934
- Talley, N.J., Helgeson, S. & Zinsmeister, A.R. (1992). Are sexual and physical abuse linked to functional gastrointestinal disorders? *Gastroenterology*, 102, S. 52
- Talley, N.J., Fett, S.L., Zinsmeister, A.R. & Meton, L.J. (1994). Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study. *Gastroenterology*, 107, S. 1040-1049
- Tanum, L. & Malt, K.F. (2001). Personality and physical symptoms in nonpsychiatric patients with functional gastrointestinal disorder. Relationship between personality, reported pain and somatic distress in patients with functional gastrointestinal disorder without psychopathology and controls. *J Psychosom Res*, 50(3), S. 139-146
- Thompson, W.G. (1989). The irritable bowel. *Gut*, 25, S.305-320
- Thompson, W.G. & Heaton, K.W. (1980). Functional bowel disorders in apparently healthy people. *Gastroenterology*, 79, S. 283-288
- Thompson, W.G., Doteval, G., Drossman, D.A., Heaton, W. & Kruis, W. (1989). Irritable bowel syndrome: Guidelines for the diagnosis. *Gastroenterology Int*, 2, S. 92-95
- Thompson, W.G. (1994). Functional bowel disorder. In: Drossman, D.A., Richter, J.E., Talley, N.J. (Eds.). (1994). *The Functional Gastrointestinal Disorders: diagnosis, pathophysiology, and treatment: a multinational consensus. Ed. 1*. Boston, Little, Brown, S. 115
- Thornton, S., McIntyre, P., Murray-Lyon, I. & Gruzelier, J. (1990). Psychological and psychophysiological characteristics in irritable bowel syndrome. *British Journal of Clinical Psychology*, 29(3), S. 343-345

- Toner, B.B. (1994). Cognitive-behavioural treatment of functional somatic syndromes: Integrating gender issues. *Cognitive and Behavioural Practice*, 1, S. 157-158
- Tress, W. (1997). *Psychosomatische Grundversorgung: Kompendium der interpersonellen Medizin*. Stuttgart, New York: Schattauer
- Turnbull, A.V. & Rivier, C. (1997). Corticotropin-releasing factor (CRF) and endocrine responses to stress: CRF receptors, binding protein, and related peptides. *Proc Soc Exp Biol Med*, 215, S. 1-10
- Uexküll, Th. von (1990). *Psychosomatische Medizin*. München: Urban und Schwarzenberg
- Uexküll, Th. von (1992). Funktionelle Syndrome in der Inneren Medizin. In: *Psychosomatische Medizin*. 4. Auflage, München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg
- Uexküll, Th. von (1996). *Psychosomatische Medizin*. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg
- Uexküll, Th. von & Köhle, K. (1996). Funktionelle Syndrome. In: Uexküll, Th. von (Hrsg.). *Psychosomatische Medizin*. S. 655-669, München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg
- Valdés, M, Garcia, L., Treserra, J., de Pablo, J. & de Flores, T. (1989). Psychogenic pain and depressive disorders: an empirical study. *Journal of Affective Disorders*, 16, S. 21-25
- Walker, E.A., Roy-Byrne, P.P., Katon, W.J., Li, L., Amos, D. & Jaranek, G. (1990). Psychiatric illness and irritable bowel syndrome- a comparison with inflammatory bowel disease. *American Journal of Psychiatry*, 147 (5), S. 565-572
- Walker, E.A., Gelfand, A.N., Gelfand, M.D. & Katon, W.J. (1995). Psychiatric diagnosis, sexual and physical victimization, and disability in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease. *Psychological Medicine*, 25(6), S. 1259-1267
- Welgan, P., Meshkinpour, H. & Beeler, M. (1988). Effect of anger on colon motor and myoelectric activity in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 94, S. 1150-1156
- Westberg, P., Modigh, K., Lisjo, P. & Eriksson, E. (1991). Higher postdexamethasone cortisol serum levels in agoraphobic than in nonagoraphobic panic disorder patients. *Biological Psychiatry*, 30, S. 247-256
- Williams, J.A. (1982). Cholecystokinin: a hormone and a neurotransmitter. *Biomed. Res.*, 3, 107-115

Whitehead, W.E., Engel, B.T. & Schuster, M.M. (1980). Irritable bowel syndrome: physiological differences between diarrhea-predominant and constipation predominant patients. *Dig.Dis.Sci.*, 25, S. 404

Whitehead, W.E., Winget, C., Fedoravicius, A.S., Wooley, S. & Blackwell, B. (1982). Learned illness behaviour in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer. *Digestive Diseases and Science*, 27 (3), S. 202-208

Whitehead, W.E., Bosmanjian, L., Zonderman, A.B., Costa, P.T., Jr. & Schuster, M.M. (1988). Symptoms of psychologic distress associated with irritable bowel syndrome. Comparison of community and medical clinic samples. *Gastroenterology*, 95 (3), S. 709-714

Whitehead, W.E., Holtkotter, B., Enck, P. & Hoelzl, R. (1990). Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 98, S. 1187-1192

Whitehead, W.E., Crowell, M.D., Robinson, J.C. et. Al. (1992). Effects of stressful life events on bowel symptoms: Subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut*, 33, S.825

Wittchen, H.-U. & Pfingster, H. (1997). *DIA-X*. Swets & Zeitlinger B.V., Swets Test Services, Frankfurt

Wobster, E.L., Lewis, D.B., Torpy, D.J. et al. (1996). In vivo and in vitro characterization of antalarmin, a nonpeptide corticotropin-releasing hormone (CRH) receptor antagonist: suppression of pituitary ACTH release and peripheral inflammation. *Endocrinology*, 137, S. 5747-5750

Wong, M.L., Kling, M.A., Munson, P.J., Listwalk, S., Licinio, J., Prolo, P., Karp, B., McCutcheon, I.E., Geraciotti, T.D., Jr., DeBellis, M.D., Rice, K.C., Goldstein, D.S., Velhuis, J.D., Chrousos, G.P., Oldfield, E.H., McCann, S.M. & Gold, P.W. (2000). Pronounced and sustained central hyperadrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97(1), S. 325-330

Wood, J.D. (2002). Neuropathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 35, S. 11-22

Wood, J.D. (1998). Enteric neuro-pathobiology. In: Phillips, S.F., Wingate, D. (eds.), *Functional disorders of the gut*. London: Harcourt Brace, 1998; S.19-42

Wood, J.D., Physiology of the enteric nervous system (1994), In: Johnson, L.R., Alpers, D.H., Christensen, J., Jacobsen, E.D. & Walsh, J.H. (eds.) (1994). *Physiology of the gastrointestinal track*. 3<sup>rd</sup> ed., New York: Raven Press, S. 423-482

Wood, J.D. (1989). Electrical and synaptic behaviour of enteric neurons. In: Wood, J.D. (ed.). *Handbook of physiology: the gastrointestinal system, motility and circulation, Vol.1*, Oxford: Oxford University Press, 1989, S.465-517

Wood, B., Wessely, S., Papadopoulos, A., Poon, L. & Checkley, S. (1998). Salivary cortisol profiles in Chronic Fatigue syndrome. *Neuropsychobiology*, 37 (1), S. 1-4

Yehuda, R., Southwick, S.M., Nussbaum, G., Wahby, V., Giller, E.L. & Mason, J.W. (1990). Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 178, S. 366-369

Yehuda, R., Lowy, M.T., Southwick, S.M., Shaffer, D. & Giller, E.L.Jr (1991). Increased number of glucocorticoid receptors on post-traumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 148 (1), S. 499-504

Yehuda, R., Lowy, M.T., Southwick, S.M., Krystal, J., Bremner, D., Charney, D.S. & Mason, J.W. (1993). Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in post-traumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150(1), S. 83-96

You, C.H., Lee, K.Y., Bernier, W.Y., Mengy, R. (1980). Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 79, S. 311-314