

Psychobiologische Parameter der Stressvulnerabilität und Stressprotektion bei funktionellen gastrointestinalen Störungen

**Dr. Andreas H. Böhmelt, Dipl.Psych. I Knafla
Prof. Dr. D. H. Hellhammer & Prof. Dr. U. Ehlert**

Gliederung

1. Hintergrund und Ziele des Projektes
2. Methoden und Teiluntersuchungen
3. Stand der bisherigen Ergebnisse
4. Fortgang der Untersuchungen bis Projektabschluß
5. Publikationen

1. Hintergrund und Ziele des Projektes

Jeder dritte bis vierte Bewohner westlicher Industrienationen leidet unter ungeklärten gastrointestinalen Funktionsstörungen. Die Prävalenzen für die beiden häufigsten Formen funktioneller gastrointestinaler Störungen werden mit 10-22% für das Colon Irritabile (IBS, Irritable Bowel Syndrom; Talley, Zinsmeister, VanDyke, & Melton, 1992; Drossman, Li, Andruzzi et al., 1993) und mit 12% für die Non-Ulcus Dyspepsie (NUD; Talley & Hua-Xiang Xia, 1998) angegeben. Neben den hohen Prävalenzen und dem nicht unerheblichen Leidensdruck bei Chronifizierung der Beschwerden, verdeutlichen auch die sozioökonomische Aspekte die Dringlichkeit des Problems. Tress (1997) konnte zeigen, daß die Betroffenen als Patienten 14-fache Kosten im primären und sekundären sowie 9-fache Kosten im Bereich der tertiären Gesundheitsversorgung verursachen. Dies liegt insbesondere in den unbefriedigenden Möglichkeiten der (Pharmako-) Therapie (Drossman, 1995; Farthing, 1998) und den, sich aus mangelnden Therapiemöglichkeiten ergebenden, Schwierigkeiten in der Arzt-Patienten Beziehung (Guthrie & Creed, 1994; Drossman, 1995a, 1996;) begründet. Die Patienten fühlen sich oft mit ihrem Problem allein gelassen, was zum Phänomen des sogenannten "doctor-shoppings" führt.

Der Erkenntnisfortschritt in der Erforschung funktioneller gastrointestinaler Störungen ist durch zwei Entwicklungen gekennzeichnet. Zum einen finden sich in der tierexperimentellen Literatur elaborierte neurobiologische Modelle der Regulation der Funktionsweise des Magen-Darmsystems, die neuroendokrine Modelle der zentralnervösen Kontrolle gastrointestinaler motorischer Funktionen (siehe Übersicht bei Tache, Mönnikes, Bonaz & Rivier, 1993) sowie der Neuroendokrinologie der viszeralen Schmerzverarbeitung (siehe Übersicht bei Mayer & Gebhart, 1994) beinhalten. Diese Modelle bilden damit die bedeutsamsten Hypothesen über die beiden häufigsten gastrointestinalen Funktionsstörungen, IBS und NUD, ab, die funktionelle Störungen als Motilitätsstörung und/oder als Ausdruck viszeraler Hyperalgesie beschreiben. Zum

anderen besteht zunehmende Einigkeit über die gewichtige ätiologische Bedeutung psychosozialer Faktoren bei funktionellen gastrointestinalen Störungen (NUD: Talley, McNeal & Piper, 1988; Locke & Talley, 1993; Haug, Wilhelmsen, Berstad & Ursin, 1994; IBS: Drossman, 1995a, 1996 a + b; Goldberg & Davidson, 1997). Chronischer Stress, Ängstlichkeit und affektive Verstimmtheit, insbesondere im Zusammenhang mit belastenden Lebensereignissen und psychischen Traumata, etwa durch physischen, emotionalen oder sexuellen Mißbrauch (z.B. Drossman, Leserman, Nachman et al., 1990; Drossman, 1995b; Toner et al., 1999), wurden als bedeutsame Faktoren beschrieben. Die entscheidende Erkenntnis ist hierbei, daß die psychosozialen Faktoren nicht differentiell das Auftreten der funktionellen Beschwerden vorhersagen können, sehr wohl aber eine Chronifizierung und den Status des Betroffenen als Patient in der primären, sekundären oder tertiären Versorgung. Die begleitenden psychosozialen Faktoren korrelieren mit dem Schweregrad der Beschwerden und der Wahrscheinlichkeit, aufgrund der Beschwerden ärztliche Hilfe aufzusuchen.

Eine zentrale Rolle im tierexperimentellen neurobiologischen Modell der Arbeitsgruppe Yvette Tache nehmen der hypothalamische (Nukleus Paraventricularis, PVN) und extrahypothalamische (Amygdala-Hippocampaler-Komplex) Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF) ein, der 1981 erstmalig von Vale, Spiess, Rivier und Rivier beschrieben wurde. CRF gilt als bedeutendster neurohumoraler Mediator von Stress- und Angstreaktionen (Dunn & Berridge, 1990), der an der Regulation der endokrinen, viszeralen, Immun- und Verhaltensreaktionen bei Stress und Angst beteiligt ist (Owens & Nemeroff, 1991; Chrousos & Stratakis, 1995; Turnbull & Rivier, 1997). Die intracerebroventrikuläre (ICV) Gabe des CRF bewirkt n.a. eine Aktivierung des sympathischen (Brown & Fisher, 1990; Dunn & Berridge, 1990; Owens & Nemeroff, 1991) und eine Inhibition des parasympathischen Anteils des autonomen Nervensystems (Dunn & Berridge, 1990; Owens & Nemeroff, 1991; Tache, Goto, Gunion, Vale, Rivier & Brown, 1983) mit der Konsequenz einer Steigerung der Blutplasmalevel von Adrenalin,

Noradrenalin und Glucose und daraus resultierender Steigerung der Herzrate und des arteriellen Blutdrucks. Bei intravenöser Gabe aktiviert CRF über die Hypophyse die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HHNA) mit der Folge einer verstärkten ACTH Freisetzung und einem daraus resultierenden Anstieg des Plasma-Cortisollevels, was neben kardiovaskulären Reaktionen als Kern einer adaptiven Stressreaktion zu betrachten ist und zahlreiche Organ- und Immunfunktionen beeinflusst (Kirschbaum & Hellhammer, 1997; Heim & Ehlert, 1997).

Das CRF des PVN übt hierbei regulatorische Funktionen auf die Magen- und Darmtätigkeit aus, die sowohl zentral als auch über die HHNA vermittelt werden. Diese Funktion zeigt sich in einem inhibierenden Einfluß auf die Vagusaktivität und damit einer verzögerten Magenentleerung, was neben paraventriculärem CRH auch das CRH des dorsalen Vaguskomplex (DVC) involviert (Mönnikes, Schmidt, Raybaud & Tache, 1992; Heymann-Mönnikes, Tache, Trauner, Weiner & Garrick, 1991). Mikroinjektionen in den Locus Coeruleus, lateralen Hypothalamus oder die Amygdala haben hingegen keinen Einfluß auf die Entleerung des Magens (Mönnikes, Schmidt & Tache, 1992). CRF bewirkt neben einer Inhibition der Magenentleerung (Lenz, 1987; Lenz, Burlage, Raedler & Greten, 1988) auch eine verminderte Säuresekretion (Tache, Goto & Gunion, 1983). Vermutlich sind an diesen inhibierenden Effekten auch noradrenerge Projektionen des LC beteiligt, die diese im synergistischen Zusammenwirken mit der CRF induzierten Vagusinhibition entfalten (Tache, Mönnikes, Bonaz, Suto & Rivier, 1994). Zudem konnte gezeigt werden, daß auch periphere CRF-Rezeptoren eine Rolle spielen (Sheldon, Porreca & Fisher, 1990; Lenz, Raedler, Greten, Vale & Rivier, 1988). Die periphere CRF-Wirkung ist hierbei vollkommen unabhängig von Opioid-Mechanismen und Sympathikuseinflüssen bei Ratten, Mäusen und Hunden. Sie erfordert - bei peripherer Gabe - ein intaktes vagales System. Während paraventriculäres CRF eine inhibierende Wirkung auf die Magenentleerung entfaltet, hat es eine beschleunigende Wirkung auf den Dickdarmtransit und die Defäkation (Lenz et al., 1988; Tache & Mönnikes, 1993). Die

CRF-Injektion in den lateralen Ventrikel stimuliert den Dickdarmtransit und die Defäkation. Zu beachten ist hierbei, daß CRF, neben den Wirkungen am PVN, die noradrenergen Bahnen des LC aktiviert, was über eine Aktivierung sakraler parasympathischer Neurone den Dickdarmtransit beschleunigt (Mönnikes, Schmidt, Tebbe, Bauer & Tache, 1994; Mönnikes, Schmidt & Tache, 1993). Die CRH-Injektion in den PVN oder LC in maximal effektiver Dosis bewirkt hierbei eine 5fache Beschleunigung des Dickdarmtransits sowie eine 20fache Erhöhung der Defäkation (Mönnikes, Schmidt, Raybould & Tache, 1992). Die Gabe von CRF-Antagonisten blockt sowohl die inhibierenden Effekte des CRF auf die Magenentleerung, als auch die stimulierenden Effekte auf den Dickdarmtransit. Ein erster CRF-Antagonist wurde 1984 von Rivier, Rivier und Vale entwickelt. Es zeigt sich in Untersuchungen der Wirkung des Antagonisten alpha-helical-CRF, daß die zentrale (vs. periphere) Injektion des Antagonisten die CRF-induzierte gastrale Stasis aufzuheben vermag (Sheldon, Porreca & Fisher, 1990). Ebenso kann die Stimulation des Dickdarmtransits und der Defäkation durch die CSF Gabe des CRF-Antagonisten geblockt werden (Lenz, Raedler, Greten, Vale & Rivier, 1991). Die Dickdarmstimulation durch icv-CRF Gabe kann durch CSF-Gabe, nicht aber durch periphere Gabe des CRH-Antagonisten geblockt werden.

Bereits in ihrer zusammenfassenden Übersichtsarbeit von 1993 stellten Tache et al. aufgrund der Analogien zwischen der Funktion von CRF für die Stressreaktion und der CRF-Regulation des gastralen - und Dickdarmtransits die Hypothese auf, daß Dysregulationen des paraventriculären CRF-Systems ursächlich für gastrointestinale Funktionsstörungen sein könnten. Diese These wird durch zahlreiche Befunde gestützt, die gezeigt haben, daß durch Laborstress gleiche oder ähnliche Effekte wie unter pharmakologischer (CRF-) Provokation induziert werden können. In Humanversuchen konnte eine verzögerte Magenentleerung und/oder eine Inhibition der postprandialen Aktivität des Antrums durch Furchtreize, Schmerzreize, präoperative Angst, stressinduzierende Filme, oder Videospiele nachgewiesen werden (Übersicht bei Tache,

1989). Im Tierexperiment haben passive Vermeidungsparadigmen, Footshock und Restraint gleiche Effekte gezeigt (Tache, 1989). In ähnlicher Weise haben sich sowohl im Human - als auch im Tiermodell eine Reihe von Stressoren identifizieren lassen, die eine beschleunigende Wirkung auf den Dickdarmtransit und die Defäkation haben. Im Tiermodell waren dies u.a. Restraint bei Raumtemperatur oder Kälte (Barone, Deegan, Price, Fowler, Peterson, Fondacaro & Ormsbee, 1990) und konditionierte Furcht (Gue, Junien & Bueno, 1991). Im Humanversuch konnten ähnliche Effekte unter psychologischem Laborstress und Cold-Pressor-Test nachgewiesen werden (Narducci, Snape, Battle, London & Cohen, 1985; Welgan, Meshkinpour & Hoehler, 1985; Fukudo & Suzuki, 1987). Im Tierexperiment konnte eindrucksvoll nachgewiesen werden, daß die Effekte von Stress auf gastrointestinale Funktionen CRF vermittelt sind. Die Gabe des CRF-Antagonisten alpha-helikales-CRF₉₋₄₁ intracisternal oder ICV unterbindet die stressinduzierte Verzögerung der gastralen Entleerung (Gue, Fioramonti & Bueno, 1987; Bueno & Gue, 1988; Mönnikes et al., 1992; Lenz et al., 1988). Alpha-helikales-CRF₉₋₄₁ (ICV) blockt ebenso die stressinduzierte Beschleunigung des Dickdarmtransits und der Defäkation (Williams, Peterson, Villar & Burks, 1987; Lenz et al., 1988; Bonaz & Tache, 1993). Ein direkter Beleg für die PVN Vermittlung dieser Effekte ist darin zu sehen, daß die restraint-induzierte Inhibition der gastralen Entleerung durch bilaterale Mikroinjektionen des CRH-Antagonisten in den PVN geblockt werden kann. Von der Wirkung des Restraint-Stress ist bekannt, daß dieser CRH-Neurone im PVN und CRH-Entfaltung aktiviert, wie mittels Induktion von c-fos mRNA und CRF mRNA nachgewiesen werden konnte (unter in situ Hybridisation; Mamlaky, Kvetnansky, Brady, Gold & Herkenham, 1993; Imaki, Shibasaki, Hotta & Demura, 1992).

Eine herausgehobene Bedeutung zentralnervösen CRHs konnte auch für den postoperativen gastrischen Ileus gezeigt werden. Operationen im Magen- Darmbereich aktivieren, wie andere Stressoren, CRH, Vasopressin (AVP) und oxytocinerge Neurone im PVN, wie mittels c-fos Immunreaktivität oder double immunostaining von c-fos

positiven Zellen mit Peptid-Antikörpern nachgewiesen werden kann (Bonaz, Plourde & Tache, 1993). Dabei führt die vermehrte CRH-Sekretion, neben den Wirkungen des chirurgischen Eingriffs an sich, zu einer erhöhten Interleukin-1 β (IL-1 β) Synthese und Verfügbarkeit. Das Zytokin IL-1 β hat, ebenso wie das CRH, eine inhibitorische Wirkung auf die Magenentleerung. Im Tierexperiment kann durch Gabe des CRH-Antagonisten, der eine vermehrte IL-1 β Sekretion verhindert, die IL-1 β induzierte gastrische Stasis unterbunden werden (Suto, Kiraly & Tache, 1994). Wechselwirkungen zwischen CRF und Immunmediatoren spielen möglicherweise auch eine Rolle für die Entstehung der viszeralen Hyperalgesie bei funktionell gestörten Patienten (Mayer & Gebhart, 1994).

Da die gleichen neurohumoralen und neuroimmunologischen Mechanismen und Systeme, die an Motilitätsstörungen und viszeraler Hyperalgesie beteiligt sind, auch an der Neuromodulation der Stressreaktion beteiligt sind, vermuten wir, daß sie die neurobiologischen Mechanismen, die vermittelnd zwischen Stress und psychosozialen Faktoren auf der einen sowie psychosomatischen gastrointestinalen Beschwerden auf der anderen Seite stehen, abbilden. Diese Zusammenhänge sind bislang allerdings nicht explizit, d.h. an Patientengruppen mit funktionellen gastrointestinalen Störungen, Gegenstand von Forschung gewesen. Mangels Möglichkeiten der Untersuchung zentraler Prozesse kann hierbei postuliert werden, daß sich Untersuchungen an Patienten zunächst hauptsächlich auf die Aktivität der HHNA konzentrieren sollten¹. Untersuchungen von Parametern der HHNA-Aktivität haben sich für die Diskussion um die Bedeutung von zentralem CRF für Angststörungen und Depression bewährt (Owens & Nemeroff, 1993).

¹ Vielversprechende experimentelle Ansätze lassen sich zwei neueren Arbeiten ableiten, die für die Durchführung des hier beschriebenen Projekts nicht mehr berücksichtigt werden konnten. Dies ist zum einen eine Arbeit von Kern et al. (1996), die im Humanexperiment eine Wirksamkeit von CRF auf die gastrale Säuresekretion nach intanasaler Applikation nachweisen konnte. Zum anderen konnten Fukudo et al. (1998) Wirkungen von CRF nach iv Gabe auf den Dickdarmtransit nachweisen. Hochspannende neue Untersuchungsstrategien könnten sich auch aus der Entwicklung eines Blut-Hirnschranken gängigen CRF-Antagonisten durch die Arbeitsgruppe De Souza's.

Es konnte gezeigt werden, daß Personen mit affektiven Störungen eine Hyperreaktivität der HHNA, erhöhte CRH-Level in der Cerebrospinalflüssigkeit (Nemeroff, Widerlov, Bissette et al., 1984), eine verflachte ACTH Reaktion im CRH-Challenge-Test, eine verminderte Dichte der CRF-Rezeptoren im frontalen Cortex (post-suizidal; Nemeroff, Owens, Bissette, Andorn, & Stanley, 1988) sowie Hypertrophie der Hypophyse und des Adrenocortex aufweisen.

Zusammenfassend zeigt sich, daß CRF physiologische Effekte auf die Magen-Darmtätigkeit entfaltet, die denen vergleichbar sind, die unter Streß beobachtbar sind. CRF induziert ebenfalls anxiogene Verhaltensäusserungen im Tierexperiment und korreliert mit Angst- und affektiven Störungen beim Menschen. Das in Durchführung befindliche Projekt zielt darauf, die verschiedenen Befundlagen zu physiologischen und psychologischen Effekten von CRF zu integrieren, und Beziehungen zwischen CRF-Dysregulationen und funktionellen gastrointestinalen Störungen sowie begleitenden psychosozialen Beeinträchtigungen herzustellen. Als Untersuchungsstrategie wurde ein multidimensionaler Untersuchungsansatz gewählt, der Untersuchungen zur basalen und stimulierten HHNA-Reaktivität bei Reizdarm und NUD-Patienten mit psychophysiologischen und umfassenden psychometrischen und psychodiagnostischen Tests kombiniert.

2. Teiluntersuchungen und Methoden

Psychoneuroendokrine Untersuchungen:

Es werden das basale Morgencortisol- und Cortisol Tagesprofil (Speichelmessung) erhoben. Zudem wird die Dexamethason induzierte Suppression der Morgen- und Tagescortisolwerte untersucht (low-dose Dexamethason Test). Desweiteren wird die

Funktionalität der HHNA mittels des CRH-Challenge-Tests untersucht. Hierbei werden auch Plasma-ACTH und Plasma-Cortisolwerte untersucht.

Untersuchung psychosozialer Faktoren:

Hierzu zählen die Erhebung klinisch-psychologischer Diagnosen mittels des DSM-IV basierten standardisierten und computerisierten Interviewverfahrens DIA-X von Wittchen. Zum zweiten die genaue Erfassung kritischer Lebensereignisse mittels eines umfangreichen standardisierten Interviews, des Life Events and Difficulties Schedule (LEDS) von Brown und Harris. Desweiteren werden eine Reihe psychometrischer Tests zur Erfassung der Beschwerden und des Krankheitsverhaltens (SOMS, FBL, MPI), von Persönlichkeitsfaktoren (FPI), chronischen Belastungen (TICS), Angst (STAI) und Depressivität (ADS) eingesetzt.

Psychophysiologische Untersuchungen:

Unter standardisierten Bedingungen im Labor wird eine Oberflächenableitung der slow-wave Aktivität des Magens (Elektrogastrogramm) unter leicht belastenden Bedingungen (Stroop-Test, Kopfrechnen und Ärgerinduktion) durchgeführt. Es werden hierbei zusätzlich autonome Variablen (EDA, EKG und Atmung) erhoben. Für die methodisch schwierige Messung des überaus artefaktanfälligen EGGs fand eine intensive Konsultation mit Robert Stern von der Pennsylvania State University, der als einer der führenden Experten auf dem Gebiet der EGG-Methodik gilt, statt.

3. Bisherige Ergebnisse

Bislang wurden Daten von 32 Probanden mit funktionellen gastrointestinalen Störungen erhoben. Bei 27 der Probanden wurde IBS und bei 5 Probanden NUD entsprechend der Kriterien von Rom (Drossman et al., 1989) diagnostiziert. Derzeit wird die Erhebung einer Kontrollgruppe durchgeführt. Wir erwarten, bis zum Herbst des Jahres die Untersuchungen mit folgenden Fallzahlen abschließen zu können: N = 30 IBS-Patienten, N = 15 NUD Patienten und N = 30 Kontrollprobanden.

Die bisherigen Ergebnisse, die sich aufgrund der noch nicht abgeschlossenen Erhebung der Kontrollgruppe auf eine Subgruppenbildung in der Gruppe der IBS Patienten beziehen, wurden im März erstmals auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verhaltensmedizin (DGVM) vorgestellt. Tabelle 1 vermittelt eine Übersicht über Alter und Chronizität der Beschwerden der Probanden. Das mittlere Alter liegt im Erwartungsbereich. Die meisten der Probanden haben Kinder im eigenen Haushalt und verfügen über ein hohes Bildungsniveau. Die mittlere Krankheitsdauer zeigt, daß es sich um Gruppe mit hochgradig chronifizierten Beschwerden handelt.

Variable	
Mittleres Alter (SD) in Jahren	42,6 (10,3)
Mittlere Anzahl (SD) der Familienmitglieder im Haushalt	3,3 (1,6)
Mittlere Anzahl (SD) der Schuljahre	11,3 (1,8)
Mittlere Krankheitsdauer (SD) in Jahren	16,6 (11,9)

Tabelle 1: Soziodemographische Angaben der Patienten

Die Auswertungen des klinisch-diagnostischen Interviews (Abbildung 1) ergaben ein überaus auffälliges Bild. Berücksichtigt man, daß das Vorliegen einer funktionellen Erkrankung die Erfüllung der diagnostischen Kriterien einer Somatisierungsstörung, nicht aber einer Somatoformen Störung vorgibt, so zeigt sich nur bei 9,7 % der Probanden keine Diagnose einer co-morbiden psychischen Störung.

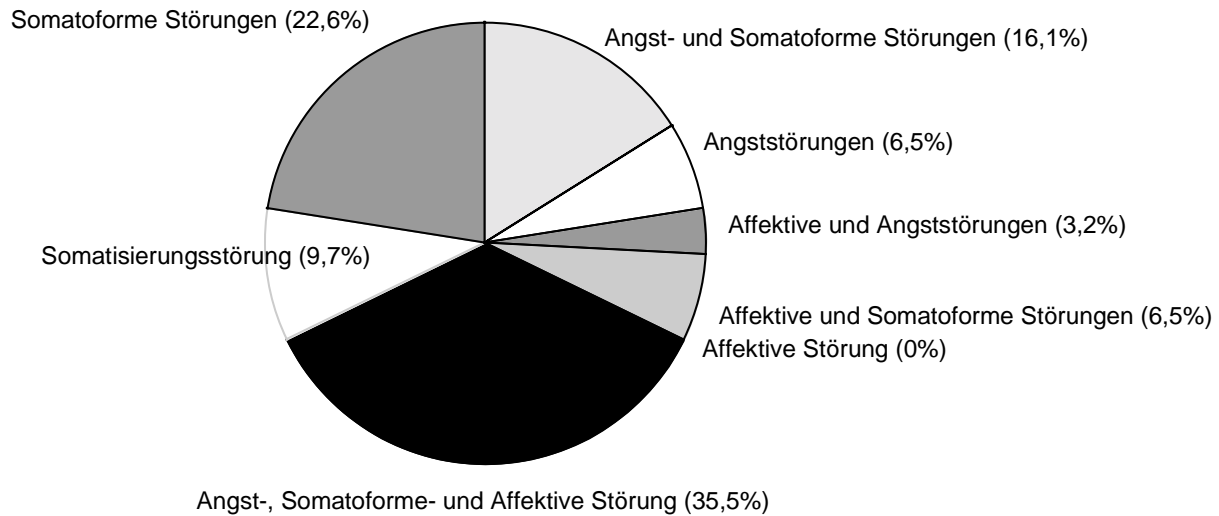


Abbildung 1: Klinische Diagnosen nach DIA-X

Bezüglich der basalen Morgencortisol und Tagesprofile (Abbildungen 2 und 3) zeigen sich im Mittel keine Auffälligkeiten. Im Morgencortisol zeigt sich ein deutlicher Anstieg innerhalb der ersten 45 Minuten nach dem Aufwachen, der durch Dexamethason-Gabe am Vorabend supprimiert wird. Im Tagesprofil ergibt sich ein typischer, über den Tag abfallender Verlauf der Cortisollevel. Nach Dexamethason-Gabe findet eine vollständige Cortisol-Suppression über den gesamten Tagesverlauf statt.

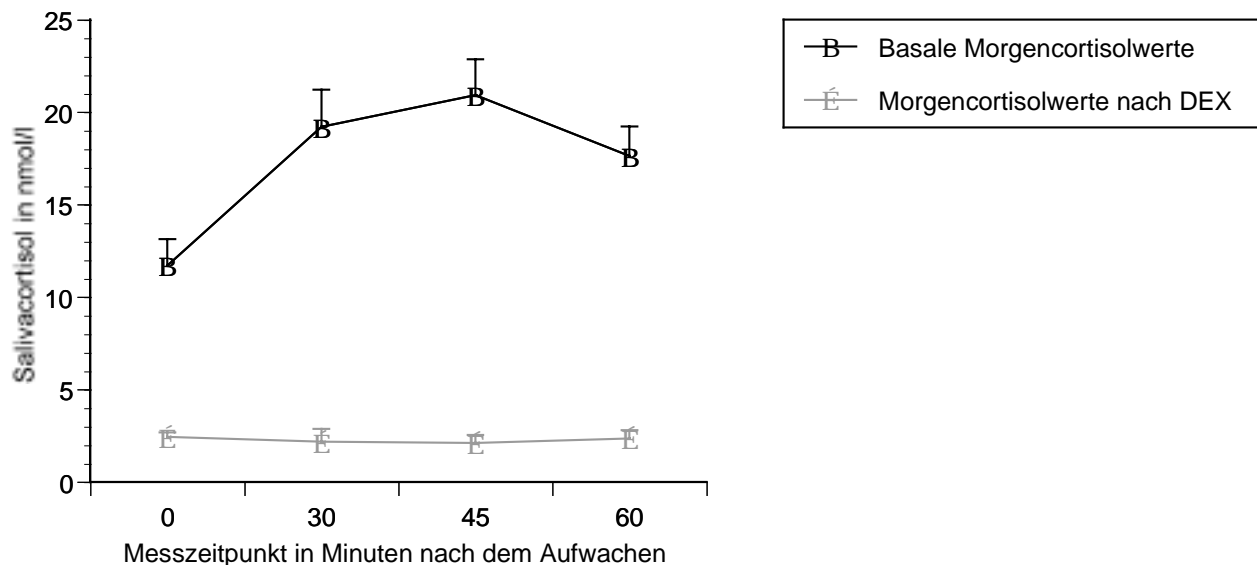


Abbildung 2: Morgencortisolwerte (Speichel) basal und nach Dexamethason-Gabe

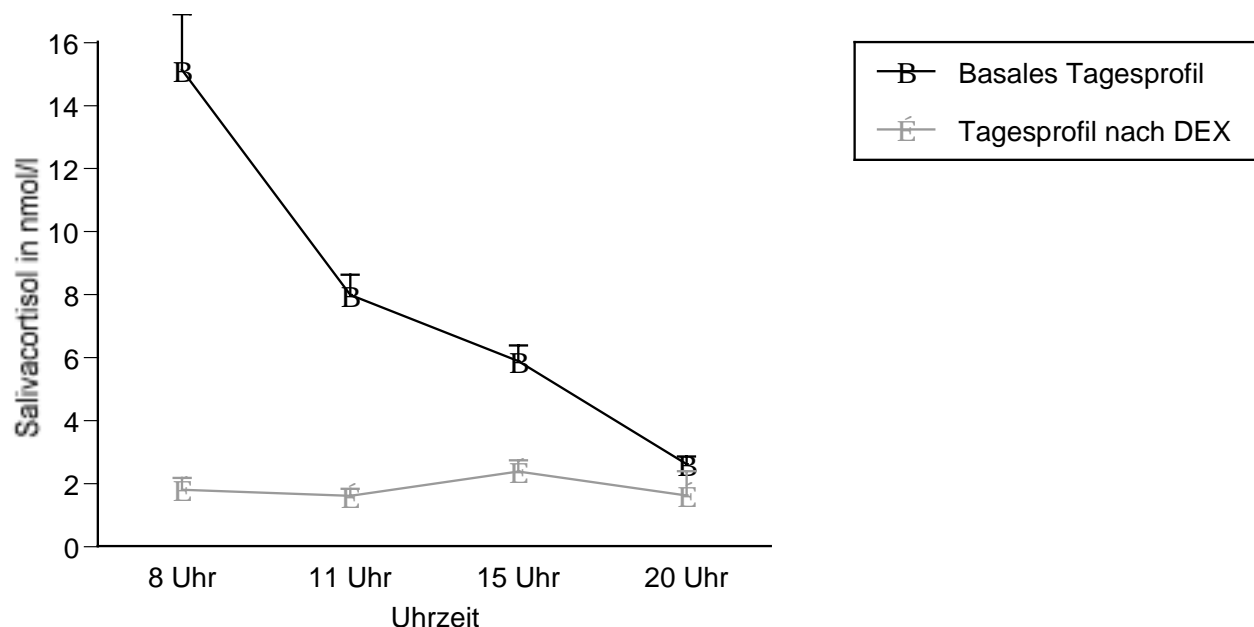


Abbildung 3: Cortisol-Tagesprofile (Speichel) basal und nach Dexamethason-Gabe

Aufgrund der diagnostischen Heterogenität der Gesamtpatientengruppe wurde angenommen, daß sich Subgruppen anhand voneinander abweichender Cortisolwerte unterscheiden lassen. Entsprechend der Literaturbefunde ist davon auszugehen, daß sich Patienten mit deutlich erniedrigten Cortisolspiegeln (Hypocortisolismus) von Patienten mit normentsprechenden Cortisolwerten und Patienten mit deutlich erhöhten Cortisolspiegeln (Hypercortisolismus) diskriminieren lassen. Als Referenzmeßzeitpunkt wird mehrheitlich der Morgen-Cortisolwert herangezogen. In der Literatur werden Cut-off-Werte für das freie oder das Gesamtcortisol bisher nur bei manifesten Endokrinopathien wie dem Morbus Addison oder dem Cushing Syndrom definiert (Caduff, Staub, Nordmann, Radü & Landolt, 1991; Kling, Roy, Doran, Calabresse, Rubinow et al., 1991; Boscaro, Sonino, Paoletta, Rampazzo & Mantero, 1988); insbesondere für erniedrigte Cortisolwerte bei psychisch auffälligen Patienten liegen derart anerkannte Definitionswerte bisher nicht vor. Im Rahmen dieser Untersuchung soll als Referenzzeitpunkt des Cortisols der Aufwachwert betrachtet werden. Der Aufwachwert wurde gegenüber dem 8.00 Uhr-Wert bevorzugt, da die Aufwachtzeit der

Probanden nicht standardisiert wurde, und somit zum 8.00-Meßzeitpunkt die Probanden bereits unterschiedlich lange aktiv waren. Nach vorläufigen Kriterien des FPP (Forschungszentrum für Psychobiologie und Psychosomatik) kann bei einem Aufwachwert <7 nmol/l (MW = 12 nmol/l, SD = 5) von „Hypocortisolismus“, und bei einem Wert > 17 nmol/l von „Hypercortisolismus“ gesprochen werden. Wie bereits in Kap. 5.1 erläutert, dienen die Bezeichnungen „Hypocortisolismus“ und „Hypercortisolismus“ nur deskriptiven Zwecken.

Die anhand dieser Kriterien unterteilten Subgruppen wurden auf Unterschiede im Verlauf des Tagesprofils sowie der Morgencortisolwerte überprüft. Die Berechnung der Cortisolwert-Fläche unter Kurve wurde sowohl bezüglich der Morgencortisolwerte (AUC-MOR²) als auch bezüglich der Tagesprofile (AUC-TAG) signifikant. Die Ergebnisse im Einzelnen finden sich in der Tabelle 2.

Endokrine Befunde	„Hypo-cortisolismus“ N = 9	„Normo-cortisolismus“ N = 13	„Hyper-cortisolismus“ N = 6	ANOVA (df = 2)
AUC-MOR MW (SD) nmol/l * min	636.19 (366.98)	1166.72 (436.94)	1469.49 (344.32)	p = 0.001 F-Wert 8.743
AUC-TAG MW (SD) nmol/l * std	67.28 (20.05)	87.00 (24.00)	104.23 (26.97)	p = 0.016 F-Wert 4.929

Tabelle 2: Cortisolwert-Fläche unter Kurve für Morgen- und Tagescortisol

² Die Cortisolwert-Fläche unter der Kurve (AUC) wurde entsprechend folgender Formel bestimmt:

$$AUC = \frac{1}{n-1} (C_{i+1} - C_i) * z_i / 2 + C_i * z_i$$

(mit C_i = Einzelmessungen; z_i = zeitliche Abstände zwischen den Messungen; n = Anzahl der Messungen).

Die Formel gilt ebenfalls für folgende AUC-Berechnungen.

Tabelle 2 zeigt, daß sich bezüglich der hier vorgenommenen Subgruppeneinteilung anhand des 08:00-Werts sowohl für die basalen Morgencortisol- als auch für die Tagesprofile eine deutlich signifikante Gruppeneinteilung ergibt. Hinsichtlich der HHNA-Reaktivität im CRH-Challenge-Test (Abbildungen 4 und 5) ergab die Subgruppenbildung keine bedeutsamen Ergebnisse.

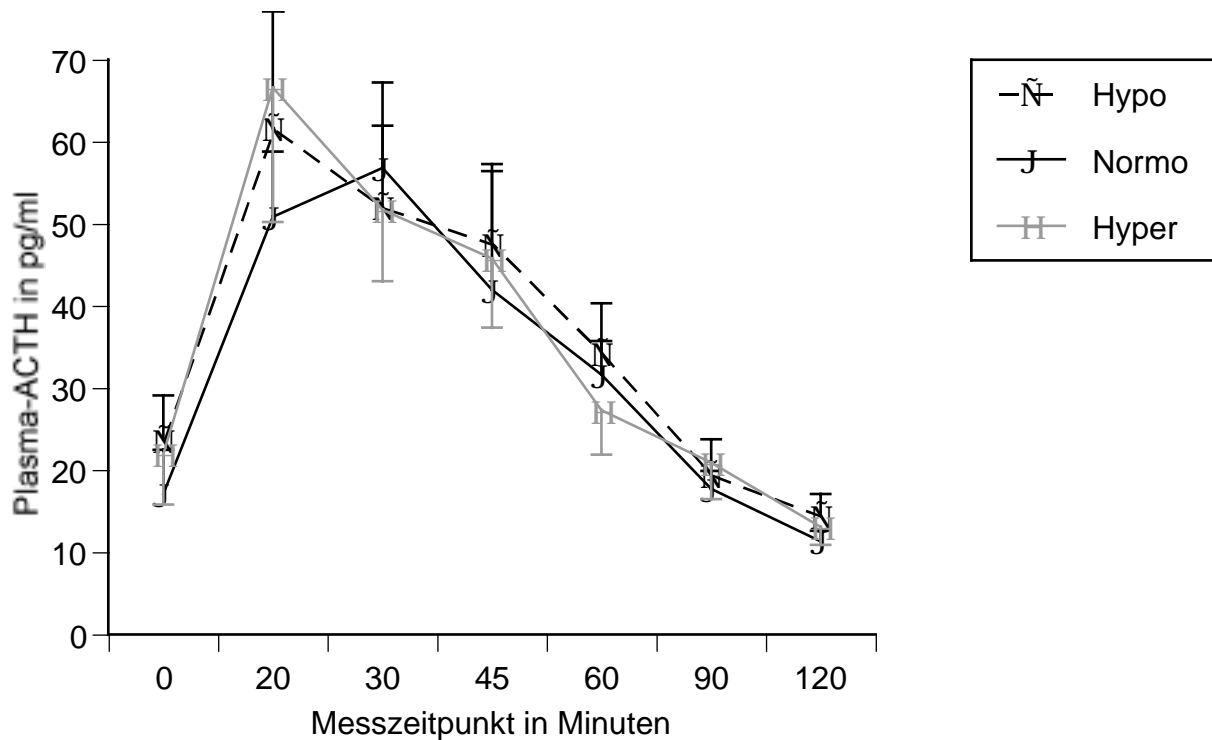


Abbildung 4: Plasma-ACTH Werte nach CRF Challenge (1 µg/kg Körpergewicht)

Auch für die Messung der HHNA-Feedbacksensitivität mittels des low-dose Dexamethasontests konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden werden. Die Gruppeneinteilung anhand der unstimulierten Cortisolwerte ergab allerdings bedeutsame Beziehungen zu psychometrischen Variablen. Die Gruppe der Probanden mit erhöhten Cortisolwerten zeigt deutlich höhere Summenwerte in der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) von Hautzinger und Bailer (1993; Abbildung 6).

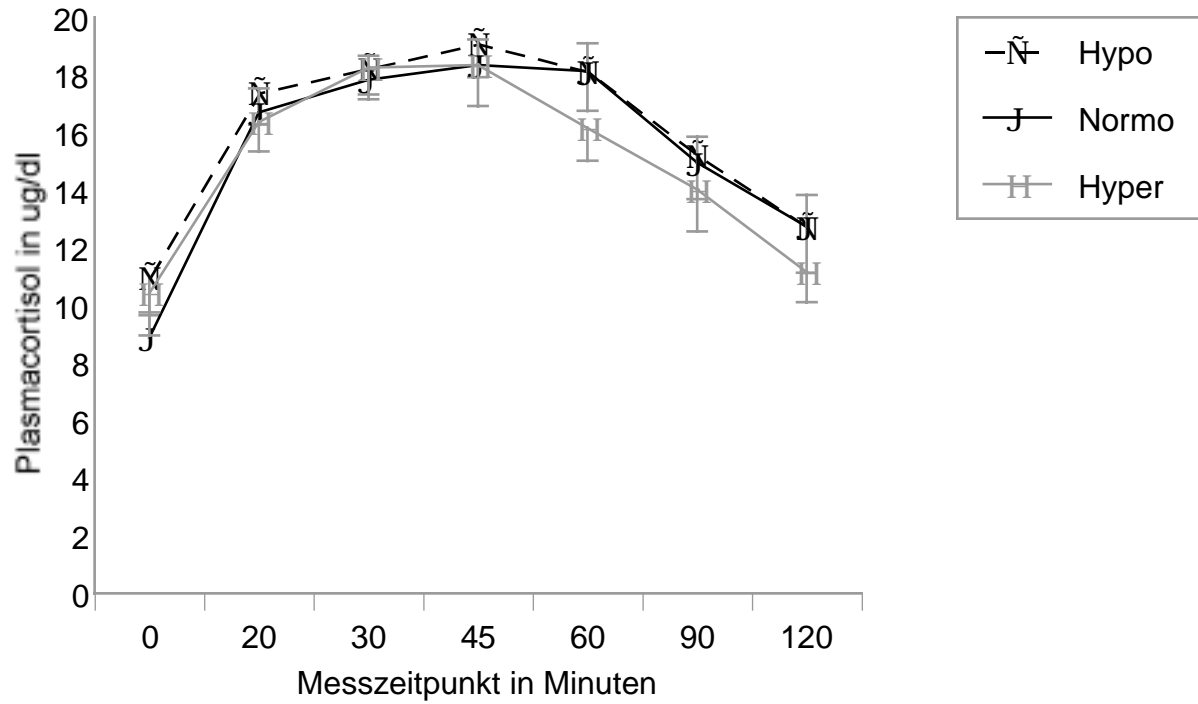


Abbildung 5: Plasma-Cortisol Werte nach CRF-Challenge (1 µg/kg Körpergewicht)

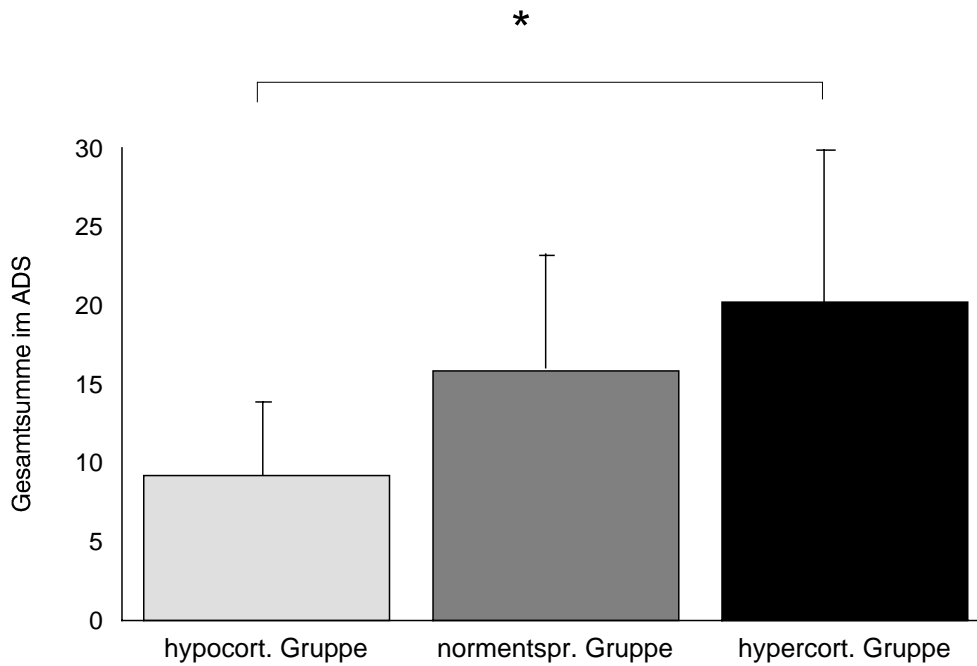


Abbildung 6: ADS-Summenwerte der Subgruppen

Die Gruppe der relativ hypocortisolären Probanden weist hingegen die niedrigsten Depressionsscores auf. Korrespondierend hierzu zeigen sich bei dieser Gruppe auch signifikant niedrigere Summenwerte in der Traitversion des State-Trait-Anxiety Inventars (STAI-X2, Laux, Glanzmann, Schaffer, & Spielberger, 1991).

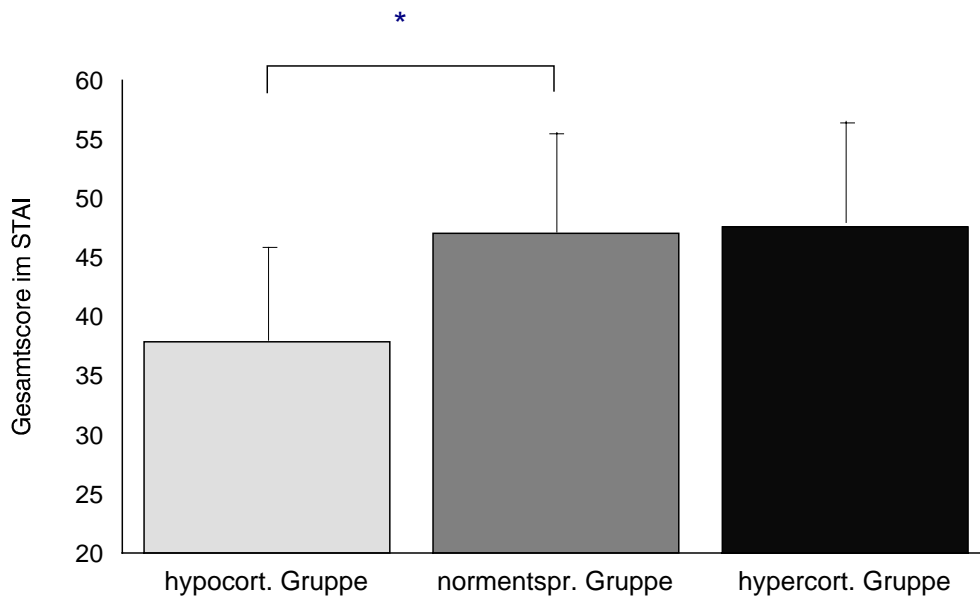


Abbildung 6: STAI-X2-Summenwerte der Subgruppen

Während die relative hypocortisoläre Gruppe niedrigere Depressions- und Traitangstwerte aufweist, zeigt sie sich als die Gruppe der Patienten, die über die größte Anzahl an Beschwerden klagt. Im Screening für Somatoforme Störungen (SOMS; Rief, Schäfer, & Fichter, 1992) gibt diese Gruppe signifikant mehr gastrointestinale- und Schmerzsymptome sowie im Trend mehr pseudoneurologische Symptome (Abbildung 7).

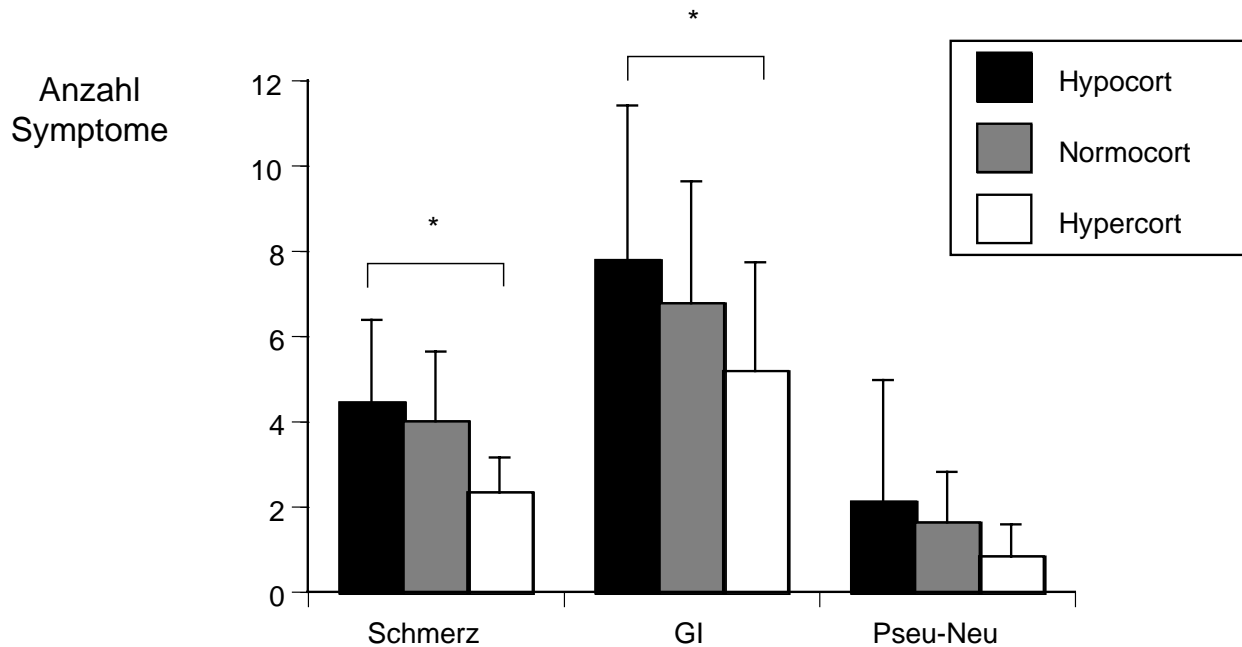


Abbildung 7: Anzahl der Symptommennungen im SOMS nach Subgruppen

Die hier gefundene Subgruppenbildung steht sehr gut mit theoretischen Überlegungen in Einklang. Verminderte basale Morgencortisol- und Tageslevel korrespondieren mit einer signifikant erhöhten Anzahl an gastrointestinalen und Schmerzsymptomen im SOMS. Es handelt sich bei dieser Gruppe möglicherweise um eine Gruppe von Patienten mit vornehmlich Somatoformer Störung, die sich hauptsächlich in den (schmerzhaften-) gastrointestinalen Beschwerden manifestiert. Als Erklärungsmodell kann hier auf die tierexperimentell nachgewiesene Bedeutung der cortisolinduzierten Hemmung des Prostaglandins, die möglicherweise bei dieser Patientengruppe disinhibiert und mit vermehrter Synthese und Freisetzung einhergeht, verwiesen werden. Die Folge ist dann eine Zunahme somatoviszeraler Schmerzsymptome, wie sie hier beobachtet wurde. Relativ erhöhte Cortisolwerte korrespondieren hingegen mit signifikant erhöhter Depressivität und Traitangst. Dieser Befund steht in Einklang mit früheren psychoneuroendokrinen Befunden zur Depression. Der Bezug zu erhöhter Ängstlichkeit ergibt sich dabei vor allem aus der hohen Korrelation der Testverfahren ADS und STAI. Da es sich zum derzeitigen Zeitpunkt nur um vorläufige Ergebnisse handelt, sind diese Interpretationen sicherlich nur mit Vorsicht zu treffen. Eine

Bestätigung dieses Befundes, daß aus dem Kollektiv der Patienten mit Reizdarmbeschwerden sinnvolle Subgruppeneinteilungen (Somatisierer vs. affektiv Verstimmte/Ängstliche) auch anhand basaler Cortisolwerte vorgenommen werden können, würde therapeutische Implikationen sowohl für die Pharmakotherapie als auch für psychotherapeutische Interventionen mit sich bringen und könnte Wege zu einer angemesseneren, da angepaßteren Behandlung der Beschwerden eröffnen.

4. Fortgang der Untersuchungen bis zum Projektabschluß

Es wird angestrebt, die Datenerhebung bis zum Herbst des Jahres abzuschließen. Mit den dann bestehenden Stichprobengrößen von $N = 45$ Reizdarmpatienten, $N = 15$ NUD-Patienten und $N = 30$ Kontrollprobanden ergeben sich deutlich erweiterte Möglichkeiten der Datenauswertung. Es ist hierbei anzumerken, daß die relativ geringe Stichprobengröße für die NUD-Patientengruppe ihre Ursache hauptsächlich darin hat, daß Oberbauchbeschwerden anscheinend häufig auch mit der Erfüllung der Kriterien für den Reizdarm einhergehen und diese Gruppe somit nach den gültigen Standards der Kriterien von Rom (Drossman et al., 1989) als Reizdarmpatienten zu klassifizieren ist. Wir sehen eine Gruppe von 15 Patienten mit "reinen" Oberbauchbeschwerden als ausreichend an, um zumindest Trends aufzeigen zu können, sollte sich diese Gruppe von den Patienten mit Reizdarmbeschwerden in relevanten Merkmalen unterscheiden.

Erst nach Abschluß der Erhebung der Kontrollgruppe wird es möglich sein, die Daten zu der dezidierten qualitativen und quantitativen Erfassung kritischer Lebensereignisse sowie des psychophysiologischen Untersuchungsteils auszuwerten. Bezüglich der kritischen Lebensereignisse zeigt sich bislang bei den Patienten eine Vielzahl belastender Ereignisse sowie anhaltender Schwierigkeiten, wobei wir erwarten, hier in der Kontrollgruppe deutlich weniger Hinweise auf Belastungen und Schwierigkeiten zu finden. Ähnlich

erwarten wir sowohl im Elektrogastrogramm als auch den vegetativen Variablen im psychophysiologischen Untersuchungsteil eine geringere Aktivierung durch die moderaten Stressbedingungen bei den Kontrollprobanden.

Es wird bei den abschließenden Auswertungen insbesondere spannend sein festzustellen, ob die Subgruppenergebnisse stabil bleiben und welche spezifischen Unterschiede die Subgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweisen. Der Vergleich mit der Kontrollgruppe wird es dann auch ermöglichen, die mittleren Tagesprofile basal und nach Dexamethason sowie die Ergebnisse des CRH-Challenge-Tests auf generelle Auffälligkeiten zu prüfen.

5. Geplante Publikationen

Böhmelt, A. H., Hardt, M.-E., Hellhammer, D. H., & Ehlert, U. (in prep.). Critical life events and HPA dysregulations in chronified Irritable Bowel Syndrome patients.

Böhmelt, A. H., Hellhammer, D. H., & Ehlert, U. (in prep.). Surface electrogastrogramm measures under different activation conditions in chronic Irritable Bowel patients and controls.

Böhmelt, A. H., Hellhammer, D. H., & Ehlert, U. (in prep.). Psychoneuroendocrinological and psychological markers of the Irritable Bowel Syndrome.

Böhmelt, A. H., Hellhammer, D. H., & Ehlert, U. (in prep.). HPA-reactivity in Irritable Bowel Syndrome: Feedback sensitivity and CRH-Challenge