

Aus dem Bereich Psychosomatik
Prof. Dr. Volker Köllner
Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät der
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Angst, Depressivität und Allgemeinbeschwerden bei Patienten mit
Reizdarmsyndrom im Vergleich zu Patienten mit chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen und psychosomatischen Patienten**

**Dissertation zum Erlangen des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von: Jorge Luis Hoppner Ganen
geb. am: 21.11.1986 in Barranquilla, Kolumbien

|

Widmung

Für meine wunderbare Frau

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
1.1. Zusammenfassung	1
1.2. Summary	3
2. Einleitung und Zielsetzung	5
3. Theoretische Grundlagen des Reizdarmsyndroms	6
3.1 Definition des Reizdarmsyndroms	6
3.1.1 Somatoforme Störungen	6
3.1.2. Definition des Reizdarmsyndroms entsprechend der S3-Leitlinie	8
3.1.3. Definition des Reizdarmsyndroms entsprechend der ROME-Kriterien	8
3.1.4. Schweregradeinteilung des Reizdarmsyndroms	10
3.2. Das post-infektiöse Reizdarmsyndrom	10
3.3. Epidemiologie des Reizdarmsyndroms	11
3.4. Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms	12
3.4.1. Das Biopsychosoziale Krankheitsmodell des Reizdarmsyndroms	12
3.4.2. Die cerebro-intestinale Achse	14
3.4.3. Viszerale Schmerzwahrnehmung	15
3.4.4. Hypothalamus-Hypophysen-Achse	16
3.4.5. Neuro-immunologische Interaktion zwischen ZNS und ENS	16
3.4.6. Die cerebro-intestinale und die intestino-cerebrale Achse als Einheit	17
3.5. Diagnostik des Reizdarmsyndroms	18
3.6. Therapie des Reizdarmsyndroms	19
3.6.1. Therapie der Diarrhoe	41
3.6.2. Therapie der Obstipation	42

3.6.3. Therapie der intestinalen Schmerzen	42
3.6.4. Nicht-medikamentöse Therapie des Reizdarmsyndroms	43
3.6.5. Medikamentöse Therapie von Angst und Depressivität in RDS-Patienten	44
3.7. Angst und Depressivität bei chronischen Schmerzen	45
3.8. Angst und Depressivität als Komorbidität bei RDS-Patienten	46
3.9. Angst und Depressivität als Komorbidität in Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	47
3.10. Angst und Depressivität als Komorbidität in Patienten mit akuten und chronischen muskuloskelettalen Beschwerden.	48
3.11. Angst und Depressivität bei Medizinstudenten	49
4. Fragestellungen und Hypothesen	50
5. Material und Methodik	53
5.1. Studiendesign	52
5.2. Probanden	52
5.2.1 Probandengruppen	52
5.2.2. Geschlechtsverteilung	53
5.2.3. Altersgruppen	53
5.3. Umgang mit fehlenden Werten	54
5.4. Fragebogen	56
5.4.1. Reizdarmfragebogen	56
5.4.2. Gießener Beschwerdebogen 24 – GBB-24	57
5.4.3. Hospital Anxiety and Depression Scale Deutsche Version – HADS-D	58
5.5. Statistik	60
6 Ergebnisse	61
6.1. Unterschiede der verschiedenen Patientengruppen	61
6.1.1. Unterschiede hinsichtlich Angst in der Gruppe der Reizdarmpatienten, CED-Patienten, psychosomatischen Patienten sowie in den Kontrollgruppen	61

6.1.2. Unterschiede hinsichtlich Depressivität in der Gruppe der Reizdarmpatienten, CED-Patienten, psychosomatischen Patienten sowie in den Kontrollgruppen	62
6.1.3. Unterschiede hinsichtlich organspezifischer Symptome in der Gruppe der Reizdarmpatienten, CED-Patienten, psychosomatischen Patienten sowie in den Kontrollgruppen	63
6.2. Korrelationen zwischen Darmbeschwerden (RDF) bzw. Allgemeinbeschwerden (GGB-24) und Angst sowie Depressivität (HADS-D) bei Reizdarmpatienten, CED-Patienten, psychosomatischen Patienten und bei den Kontrollgruppen aus orthopädischen Patienten und Studenten	65
7. Diskussion	48
7.1. Vorbemerkung	48
7.2. Beantwortung der Fragestellung	48
7.3. Diskussion der Ergebnisse	51
7.4. Methodenkritik	55
7.5. Konsequenz der Arbeit	56
8. Literaturverzeichnis	57
9. Anhang	70
9.1. Reizdarmfragebogen- deutsche Version	70
9.2. Gießener Beschwerdefragebogen- 24	72
9.3. Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version	74
10. Danksagung	76
11. Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Biopsychosoziales Krankheitsmodell des Reizdarmsyndroms nach Surdea-Blaga 2012	13
Abb. 2: Neuroanatomische Bahnen der viszeralen Schmerzwahrnehmung (Drossman 2004)	15
Abb. 3: A. Die cerebro-intestinale Achse bei Patienten mit RDS B. die intestino-cerebrale Achse bei Patienten mit RDS (Übersetzung des Flussdiagramms nach Ford 2017)	B. 17
Abb. 4: Mittelwerte der verschiedenen Stichproben der Skala Angst des HADS-D	61
Abb. 5: Mittelwerte der verschiedenen Stichproben der Skala Depressivität des HADS-D	62
Abb. 6: Mittelwerte der verschiedenen Stichproben der Skala Magenbeschwerde des GBB-24	63
Abb. 7: Mittelwerte der verschiedenen Stichproben im RDF-Gesamtscore	64

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Tabellarische Darstellung der Somatoformen autonomen Störung nach ICD-10	7
Tab. 2: Geschlechtsverteilung in der Gesamtstichprobe	53
Tab. 3: Mittelwerte der Altersgruppen in der Gesamtstichprobe und den (Teil-) Stichproben	54
Tab. 4: Altersverteilung in den einzelnen Stichproben	54
Tab. 5: Korrelationen zwischen organspezifischen Symptomen und Angst sowie Depressivität in den unterschiedlichen untersuchten Gruppen	66
Tab. 6: Vorhersagewert von Angst, Depressivität und Allgemeinbeschwerden auf die Reizdarmsymptome	67
Tab. 7: Prädiktorvariablen in der Gesamtkohorte sowie in den einzelnen Kohorten in Bezug auf die Reizdarmsymptome	68

Abkürzungsverzeichnis

CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CU	Colitis Ulcerosa
ENS	Enterisches Nervensystem
FODMAP	Fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide sowie Polyole
GSRS-IBS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale – Irritable Bowel Syndrome
GBB	Gießener-Beschwerdefragebogen
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version
IBD	Inflammatory bowel disease
IBS	Irritable bowel syndrome
ICD (engl. Abkz.)	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
MC	Morbus Chron
RDF	Reizdarmfragebogen
RDS	Reizdarmsyndrom
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TCA	Trizyklische Antidepressiva
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung

1.1. Zusammenfassung

Hintergrund: Das Reizdarmsyndrom wird als eine chronisch funktionelle Darmerkrankung angesehen und kann entsprechend der S3-Leitlinie wie auch nach den ROME-Kriterien definiert werden. Unklar ist, wie nah das RDS den somatoformen Störungen steht und wie stark psychische Faktoren eine Rolle bei der Krankheitsentstehung, dem Krankheitsempfinden sowie dem Krankheitsverlauf spielen. Die Patienten unterliegen einem hohen Leidensdruck aufgrund eines häufig langwierigen diagnostischen Prozesses sowie der meist chronischen und belastenden Symptomatik. Daher ist das Reizdarmsyndrom mit erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft verbunden. Vorliegende Daten zeigen, dass die Erkrankung oft mit psychopathologischen Störungen, insbesondere Depression, Angst und Somatisierung, korreliert. Die Patienten profitieren daher von einer frühzeitigen Diagnose sowie Therapie. Bislang liegen nur wenige Daten hinsichtlich des Vergleichs von organspezifischen Beschwerden, Allgemeinbeschwerden sowie Angst und Depressivität zwischen RDS-Patienten und weiteren psychisch bzw. somatisch erkrankten Patienten vor.

Methodik: Es wurden insgesamt 372 Patienten/ Probanden eingeschlossen. Untersucht wurden 4 Patientenstichproben, RDS-Patienten (n=65), Patienten, die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) leiden (n=74), Patienten mit muskuloskelettalen Beschwerden (n=72) und Patienten mit einer psychosomatischen Erkrankung (n=45) sowie eine Probandengruppe aus Medizinstudenten (n=116). Zur Beurteilung der organspezifischen Beschwerden in Bezug auf den Gastrointestinaltrakt wurde sowohl die Skala Magenbeschwerden der Kurzversion des Gießener Beschwerdeboogens (GBB-24) als auch der Reizdarmfragebogen (RDF) genutzt. Die Symptomausprägung von Angst und Depressivität wurde mit Hilfe des HADS-D und die Allgemeinbeschwerden wurden mit Hilfe des GBB-24 erfasst. Es wurde der Mittelwert der jeweiligen Patienten- bzw. Probandengruppe in den jeweiligen Fragebögen miteinander verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 20 für Windows.

Ergebnisse: Das erste wichtige Ergebnis unserer Studie ist die Bestätigung der höheren Belastung der RDS-Patienten durch Angst und Depressivität im Vergleich zu den CED-Patienten, den Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen und der studentischen Kontrollgruppe. RDS-Patienten zeigten eine vergleichbare Ausprägung von Angst und Depressivität wie psychosomatische Patienten. Ein weiteres wichtiges Ergebnis ist, dass RDS-Patienten stärker an organspezifischen Beschwerden leiden als CED-Patienten. Es bestand keine Korrelation zwischen organspezifischen Beschwerden und Angst sowie Depressivität bei den RDS-Patienten. Es zeigte sich jedoch eine bedeutsame Korrelation zwischen organspezifischen Beschwerden und Angst sowie Depressivität in der Gruppe der CED-Patienten und der Gruppe der psychosomatischen Patienten. Zu erkennen war ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen den Allgemeinbeschwerden und Angst sowie Depressivität in sämtlichen Gruppen.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend bestätigt diese Arbeit zum Großteil die Ergebnisse bereits vorgestellter Studien, dass Patienten mit einem RDS an Angst und Depressivität leiden und sogar eine ähnliche Symptomausprägung dieser beider Krankheitsbilder zeigen wie Patienten, die an einer Angststörung und Depression erkrankt sind. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit der Diagnose und Behandlung von Angst und Depressivität bei RDS-Patienten um den Krankheitsverlauf sowie das Krankheitsempfinden positiv zu beeinflussen.

1.2. Summary

Background: Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic functional bowel disease and counts among the somatoform disorders. It can be defined according to the S3 guidelines in Germany as well as according to the ROME criteria. It is associated with significantly high costs for patients, for the healthcare system and for society. Numerous studies about IBS have shown that IBS is associated with significant psychopathological disorders especially depression, anxiety and somatization. An analysis regarding the direct comparison in relation to the organ-specific complaints, general complaints as well as anxiety and depression between IBS patients and other physically or mentally ill patients does not exist to our knowledge.

Methods: A total of 372 patients / subjects were enrolled. The study included 3 patient groups, IBS patients (n = 65), patients with chronic inflammatory bowel disease (IBD) (n = 74), patients with musculoskeletal complaints (n = 72), and patients with psychosomatic disorders (n = 45), as well as a healthy study population consisting of medical student (n=116). To assess the organ-specific complaints with respect to the gastrointestinal tract, both the scale gastric disorder of the short version of the Gießener Beschwerdefragebogen (GBB-24) and the German version of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale – Irritable Bowel Syndrome (GSRS-IBS), the Reizdarmfragebogen (RDF), were used. The symptoms of anxiety and depression were recorded using the German version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) and general complaints using the GBB-24. The middle value of the subject group in the respective questionnaires was compared. Statistical evaluation was done with SPSS version 20 for Windows.

Results: The first important result of our study is the confirmation of the higher burden of anxiety and depression in IBS patients in comparison to IBD patients, patients with musculoskeletal pain and the student control group. Moreover, the results show that the level of anxiety and depression in the IBS patients and the psychosomatic patients is comparable. Another important finding is that IBS patients suffer from higher organ-specific complaint than IBD patients. There is no correlation between organ-specific symptoms and anxiety and depression in IBS patients. However, there was a

significant correlation between organ-specific symptoms and anxiety as well as depression in the group of IBD patients and the group of psychosomatic patients. A significant correlation between general complaints and anxiety as well as depression in all groups is also recognized.

Conclusion: This work largely confirms the results of previous studies that IBS patients suffer from anxiety and depression and shows that in IBS patients the severity of these two conditions is even similar to those patients who suffer from anxiety and depression. The results underline the need to search and treat anxiety and depression in IBS patients.

2. Einleitung und Zielsetzung

Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine häufige, chronisch funktionelle Darmerkrankung mit einer hohen epidemiologischen Dunkelziffer. Es stellt eine Einschränkung der Lebensqualität sowie der Arbeitsproduktivität der Patienten und eine hohe Belastung für das Gesundheitssystem dar. Das Verständnis und die Erforschung der biopsychosozialen Aspekte des RDS sowie die Erkennung wichtige Komorbiditäten sind wichtig für die Entwicklung einer wirksamen Behandlung.

Im letzten Jahrzehnt haben zahlreiche Studien die Häufigkeit von psychischen Störungen bei RDS-Patienten untersucht, indem sie das Auftreten von Angst und Depressivität in RDS-Patienten mit dem Auftreten in gesunden Kontrollgruppen verglichen. Diese Studien haben über widersprüchliche Ergebnisse berichtet. Einige Studien haben gezeigt, dass das RDS mit höherer Angst bzw. Depressivität assoziiert war, während andere keine Assoziation fanden (Alander 2008, Berman 2012, Fond 2014, Lee 2012). Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, ob Patienten mit RDS an einer höheren organspezifischen sowie psychischen Symptombelastung leiden als Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Ebenfalls fehlen Daten hinsichtlich des Vergleichs von Patienten mit psychosomatischen Krankheitsbildern, anderen chronischen Krankheitsbildern (orthopädische Patienten) sowie Probanden mit akuter psychosozialer Belastung (Medizinstudenten). Aus diesem Grund besteht die Notwendigkeit eines differenzierten Einblicks in diese Fragestellung.

Das Ziel dieser Studie ist die Darstellung von Angst und Depressivität sowie allgemein- und organspezifischer Beschwerden bei RDS-Patienten im Vergleich zu psychosomatischen Patienten, CED-Patienten, orthopädischen Patienten sowie einer gesunden Vergleichsgruppe bestehend aus Medizinstudenten.

3. Theoretische Grundlagen des Reizdarmsyndroms

3.1 Definition des Reizdarmsyndroms

Das Reizdarmsyndrom als eine chronisch funktionelle Darmerkrankung kann entsprechend der S3-Leitlinie wie auch nach den ROME-Kriterien definiert werden. Sie wird in der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) sowohl unter sonstige Krankheiten des Darmes, Kennziffer K58.-, als auch unter somatoforme autonome Funktionsstörung, Kennziffer F45.3-, ausgeführt. Eine mögliche Erklärung dieser beider Ausföhrung ist die Definition der somatoformen autonomen Funktionsstörung (siehe Kap. 4.1.1) sowie die eigene Definition, die grundlegende Schwächen aufweist und die klinische Realität in mehrfacher Hinsicht nicht abbildet (Layer 2011).

3.1.1 Somatoforme Störungen

Entsprechend der ICD-10-Klassifikation liegt eine somatoforme Störung vor, wenn sich eine chronische Beschwerdesymptomatik zeigt, welche nicht durch eine somatische Ursache erklärbar ist. Im Rahmen einer somatoformen autonomen Funktionsstörung werden die Symptome des Patienten so dargestellt, dass sie einem Organ zugeordnet werden können. Die Organe werden weitestgehend oder vollständig durch das vegetative Nervensystem innerviert und kontrolliert. Häufig betroffen von somatoformen Störungen sind das kardiovaskuläre-, das gastrointestinale-, das urogenitale- und das respiratorische System. Häufig findet man einen Symptomkomplex, der zum einen aus einer vegetativen objektivierbaren Symptomatik wie Herzklopfen, Schwitzen, Erröten oder Zittern und zum anderen aus einer wechselnden unspezifische Symptomatik wie flüchtigen Schmerzen, Brennen, thorakalen Engegefühlén oder gastrointestinalen Sensationen besteht.

Der Entwurf der neuen ICD-Version, ICD-11, wurde 2018 von der WHO verabschiedet und soll in Deutschland voraussichtlich offiziell ab Januar 2022 gelten. Das Reizdarmsyndrom wird unter dem Kapitel funktionelle gastrointestinale Erkrankungen

stehen und mit der Ziffer DD-91.0 versehen werden. Diese Gruppe umfasst funktionelle Darmerkrankungen, die in Abwesenheit von organspezifischen Pathologien im Dün- oder Dickdarm hauptsächlich Symptome zeigen, die dem Darmtrakt zuzuordnen sind. Die Definition des RDS nach ICD-11 ist genauer und kommt der Definition der ROME-Kriterien näher. Hiernach wird das RDS als eine funktionelle Darmerkrankung definiert, bei der Bauchschmerzen bzw. Beschwerden im Rahmen der Defäkation, Veränderung der Darmgewohnheit oder Merkmale einer gestörten Defäkation in Verbindung stehen (WHO-ICD-11 2018).

Tab. 1: Tabellarische Darstellung der somatoformen autonomen Störung nach ICD-10

F45.3-	F45.30-.39	Inkl.	Exkl.
Somatoforme autonome Störung	0. Herz und Kreislaufsystem	Da-Costa-Syndrom	Psychische- und Verhaltenseinflüsse bei anderenorts klassifizierten Störungen oder Krankheiten
	1. Oberes Verdauungssystem	Herzneurose	
	2. Unteres Verdauungssystem	Magenneurose	
	3. Atmungssystem	Neurozirkulatorische	
	4. Urogenitalsystem	Asthenie	
	7. Mehrere Organe und Systeme	Aerophagie	
	8. Sonstige Organe und Systeme	Colon irritabile	
	9. Nicht näher bezeichnetes Organ oder System-	Diarrhoe	
		Dyspepsie	
		Dysurie	
		Erhöhte Miktionshäufigkeit	
		Flatulenz	
		Husten	
		Hyperventilation	
	Pylorospasmen		
	Singultus		

3.1.2. Definition des Reizdarmsyndroms entsprechend der S3-Leitlinie

Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie (Layer 2011) liegt ein Reizdarmsyndrom (RDS) vor, wenn alle drei der folgenden Punkte erfüllt sind:

- Ausschluss von Beschwerden, die andere Krankheitsbilder charakterisieren
- Mindestens 2 abdominale Beschwerden (z.B. Blähungen und Bauchschmerzen), die länger als drei Monate bestehen
- Beschwerden, die die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigen

3.1.3. Definition des Reizdarmsyndroms entsprechend der ROME-Kriterien

Die aktuelle ROME-IV-Kriterien erschienen im Mai 2016. Es wurden diverse Änderungen vorgenommen. Der Begriff „funktionelle gastrointestinale Störung“ (functional gastrointestinal disorder) wurde aufgrund seines stigmatisierenden und irreführenden Charakters durch Störung der cerebro-intestinalen Achse (Disorder of the gut-brain interaction DGBI) ersetzt. Es wurden neue Erkrankungen, die nicht unter den Begriff der funktionellen gastrointestinalen Störungen, jedoch unter der Störung der cerebro-intestinalen Achse zugeordnet werden konnten, aufgenommen, wie z.B. opioid-induzierte gastrointestinale Hyperalgesie, opioid-induzierte Obstipation und cannabinoid-induzierte Hyperemesis.

In Bezug auf die Diagnostik des RDS wurde der Begriff „discomfort“ gelöscht da, er sich als zu unspezifisch zeigte und die Übersetzung in verschiedenen Sprachen irreführend war (Sperber 2017). Da es bei mehreren Patienten zu einer Schmerzverschlechterung bzw. keiner wesentlichen Veränderung des Schmerzes nach Defäkation kam, wurde der Begriff „Schmerzlinderung nach Defäkation“ in „Schmerz in Verbindung mit Defäkation“ geändert (Hellstrom 2011). Funktionelle Darmstörungen (funktionelle Diarrhoe, funktionelle Obstipation, Diarrhö-prädominantes RDS, obstipations-prädominantes RDS und RDS mit wechselnden Stuhlgewohnheiten) werden als ein Kontinuum und nicht als unabhängige Einheiten betrachtet (Mearin 2016). Das zeitliche Auftreten von mindestens drei Tagen im Monat

wurde gelöscht und durch einen Tag pro Woche ersetzt (Palsson 2016). Das Wort „Beginn“ in Verbindung zu der Schmerzsymptomatik bei den Diagnosen Kriterien war irrelevant und irreführend, sodass es entfernt wurde, geblieben ist „Beschwerden assoziiert mit Veränderung der Stuhlkonsistenz bzw. –Frequenz“ (Mearin 2016).

Entsprechend der aktuellen ROME-IV-Kriterien (Drossman 2016) liegt unter folgenden Bedingungen ein Reizdarmsyndrom vor:

bei wiederkehrenden abdominalen Schmerzen, die im Durchschnitt mindestens an einem Tag pro Woche in den letzten 3 Monaten aufgetreten sind und mindestens vor 6 Monaten begannen. Diese müssen in Verbindung mit mindestens zwei der folgenden drei Kriterien einhergehen:

- Veränderung der Schmerzsymptomatik in Verbindung mit Defäkation.
- Schmerzen assoziiert mit der Veränderung der Stuhlfrequenz
- Schmerzen assoziiert mit der Veränderung der Stuhlkonsistenz

Die älteren und von uns eingesetzten ROME-III-Kriterien zeigen, wie oben beschrieben, in Bezug auf die Definition des RDS jedoch wenige Unterschiede. Das RDS wird im Anhang der ROME-III-Kriterien wie folgt definiert (Langewitz 2011):

Zumindest 3 Tage pro Monat in den letzten 3 Monaten wiederkehrende Bauchbeschwerden/Unwohlsein oder Schmerzen, die vor mindestens 6 Monaten begannen. Diese müssen mit mindestens zwei der folgenden drei Kriterien in Verbindung stehen.

- Schmerzabnahme nach Defäkation
- Beginn der Beschwerden assoziiert mit einer Veränderung der Stuhlfrequenz und/oder
- Beginn der Beschwerden assoziiert mit einer Veränderung der Stuhlkonsistenz

3.1.4. Schweregradeinteilung des Reizdarmsyndroms

Anhand der ROME-Kriterien kann ein Diarrhoe-prädominantes RDS, ein Obstipations-prädominantes RDS und ein RDS mit wechselnden Stuhlgewohnheiten sowie ein nicht typisiertes RDS unterschieden werden (Mearin 2016). Diese sollten jedoch unter ständiger Re-Evaluation sein, da der Symptomkomplex des RDS keineswegs statisch ist und einem ständigen Wechsel unterliegen kann (Mearin 2016).

Der Schweregrad des RDS kann im englischen Sprachraum mit Hilfe des IBS-severity scoring system (IBS-SSS) beurteilt werden (Wiklund 2003). Dieses wird jedoch meist in Studien zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt (Layer 2011). Seit 2017 steht in deutscher Sprache der Reizdarmfragebogen zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung zur Verfügung (Schäfer et al. 2017).

3.2. Das post-infektiöse Reizdarmsyndrom

Dem post-infektiösen RDS (PI-RDS) geht eine infektiöse Gastroenteritis voraus und es stellt meist ein RDS vom Diarrhoe-Typ dar (Thabane 2009). Zwei Metanalysen mit jeweils 8 und 18 Studien zeigten ähnliche Ergebnisse mit einem sechs- bis siebenfach erhöhten Risiko ein RDS nach einer Gastroenteritis zu entwickeln (Halvorson 2006; Thabane 2007). Eine substantielle Anzahl der RDS-Fälle zeichnet sich nach vorausgegangener gastrointestinaler Infektion ab, wobei sich primär die RDS-Symptomatik und dann die psychischen Komorbiditäten entwickeln (Jones 2017). Obwohl es sich in den meisten Fällen bei dem verursachenden pathogenen Keim um ein Bakterium handelt, kommen Viren und Parasiten als Verursacher ebenfalls in Frage (Lee 2017). Das Konzeptmodell des PI-RDS ist ein multifaktorielles Modell, das die intestinale Entzündung mit erhöhter Permeabilität der Darmwand, die veränderte senso-motorische Funktion des Darms und die vorhandenen psychischen Störungen und die Wirtsfaktoren (weibliches Geschlecht, Alter und genetische Prädisposition) einbezieht und versucht den pathophysiologischen Entstehungsmechanismus zu erklären (Conceptual model for post-infectious irritable bowel Syndrom, Thabane 2009). Im Vergleich zum RDS hat das PI-RDS, historisch gesehen, eine mildere psychiatrische Komorbidität und eine bessere Prognose (Dunlop 2003). Bislang gibt es keine wirksame Therapie für das PI-RDS. Da das PI-RDS klinisch nicht vom

sporadischen RDS zu unterscheiden ist, erfolgt die Therapie, so wie bei RDS, symptomorientiert (Lee 2017).

3.3. Epidemiologie des Reizdarmsyndroms

Hinsichtlich der Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz des Reizdarmsyndroms sind die Angaben in der Literatur sehr variabel und definitionsabhängig (Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders, Statistics of IBS, 2015). Man geht davon aus, dass 22 Millionen Menschen in den Vereinigten Staaten von Amerika betroffen sind. Das entspricht 14% der dortigen Population. In Asien sind zwischen 3% und 16% der Bevölkerung betroffen (Hungin 2005). In Westeuropa zeigt sich eine Prävalenz von 10-20% mit einer Inzidenz von 1.2% pro Jahr (Rusu 2015).

Klinische Stichproben ergaben, dass von allen Reizdarmpatienten nur 10-20% medizinische Versorgung in Anspruch nehmen. Entsprechend ist die epidemiologische Dunkelziffer hoch (Rusu 2015). In den USA wurde eine bevölkerungsbasierte Stichprobe durchgeführt. Hier zeigte sich, dass nur 20% der Personen mit RDS-Symptomatik einen Arzt aufsuchten (Douglas 1993). Eine epidemiologisch ähnlich aufgebaute Studie in Deutschland mit kleinerer, jedoch eher bevölkerungsrepräsentativer Stichprobe aus München zeigte ähnliche Ergebnisse wie die US-Amerikanische Stichprobe (Herschbach 1999). Die meisten RDS-Patienten, ca. 20%, bleiben in hausärztlicher Betreuung, 4% werden vom Facharzt gesehen, und nur 1% sucht Hilfe in tertiären Referenzzentren, in denen z.B. auch Psychiater oder Chirurgen involviert sind (Drossman et al 1993). Die in universitären Referenzzentren betreuten RDS-Patienten haben in ca. 60% gleichzeitig eine gravierende psychiatrische sowie psychosoziale Störung. Diese Patienten leiden mindestens doppelt so häufig an depressiven Störungen und Angststörungen wie Patienten mit somatischen gastrointestinalen Erkrankungen (Langewitz 2016).

Das RDS ist mit erheblichen Kosten für die Patienten, das Gesundheitssystem und die Gesellschaft verbunden (Canavan 2014). Die Kosten für den Patienten selbst gehen weit über die rezeptfreien Medikamente gegen Verstopfung, Diarrhöe oder abdominale

Schmerzen hinaus. Sie beinhalten ebenfalls eine signifikante Reduktion in allen gemessenen Dimensionen der Lebensqualität (Dean 2014). Relevante Arbeitsunfähigkeitszeiten und Reduktion der Leistungsfähigkeit wurden ebenfalls aufgezeigt (Silk 2001). Die direkten Gesundheitskosten sind erheblich. Sie liegen in Deutschland bei etwa 791,- € pro Patient im Jahr (Müller-Lissner 2002). Insgesamt liegen die indirekten und direkten Gesundheitskosten in Deutschland bei 994,- € pro Patient im Jahr (Müller-Lissner 2002).

3.4. Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms

Die Pathogenese des Reizdarmsyndroms ist noch nicht abschließend geklärt. In der ICD-10-Klassifikation ist das RDS sowohl in Kapitel V (F45.3-), den somatoformen Störungen, als auch in Kapitel XI (K58), der Gastroenterologie, aufgeführt (ICD-10-WHO 2016). Das Zusammenspiel zwischen einer beeinträchtigten Darmmotilität und einer beeinträchtigten Schmerzwahrnehmung sowie der Einfluss von neuro-immunologische Interaktionen und psychosozialen Faktoren wird diskutiert (Camilleri 2005). In diesem Zusammenhang beschreiben Hatcher et al. 2008 die Korrelation zwischen einer schlechten Ausbildung und somatisch nicht erklärbaren Beschwerden (Hatcher 2008).

Zum weiteren Verständnis des Krankheitsgeschehens können das biopsychosoziale Krankheitsmodell des Reizdarmsyndroms und das Modell der bidirektionalen cerebro-intestinalen Achse herangezogen werden (Surdea-Blaga 2012).

3.4.1. Das Biopsychosoziale Krankheitsmodell des Reizdarmsyndroms

Das Biopsychosoziale Krankheitsmodell des RDS beschreibt die einzelnen Faktoren der Pathogenese und ihre wechselseitigen Beziehungen untereinander. Von besonderer Bedeutung scheint hier die cerebro-intestinale Achse zu sein. Diese stellt die bidirektionale Verbindung zwischen dem zentralen Nervensystem (ZNS) und dem enterischen Nervensystem dar.

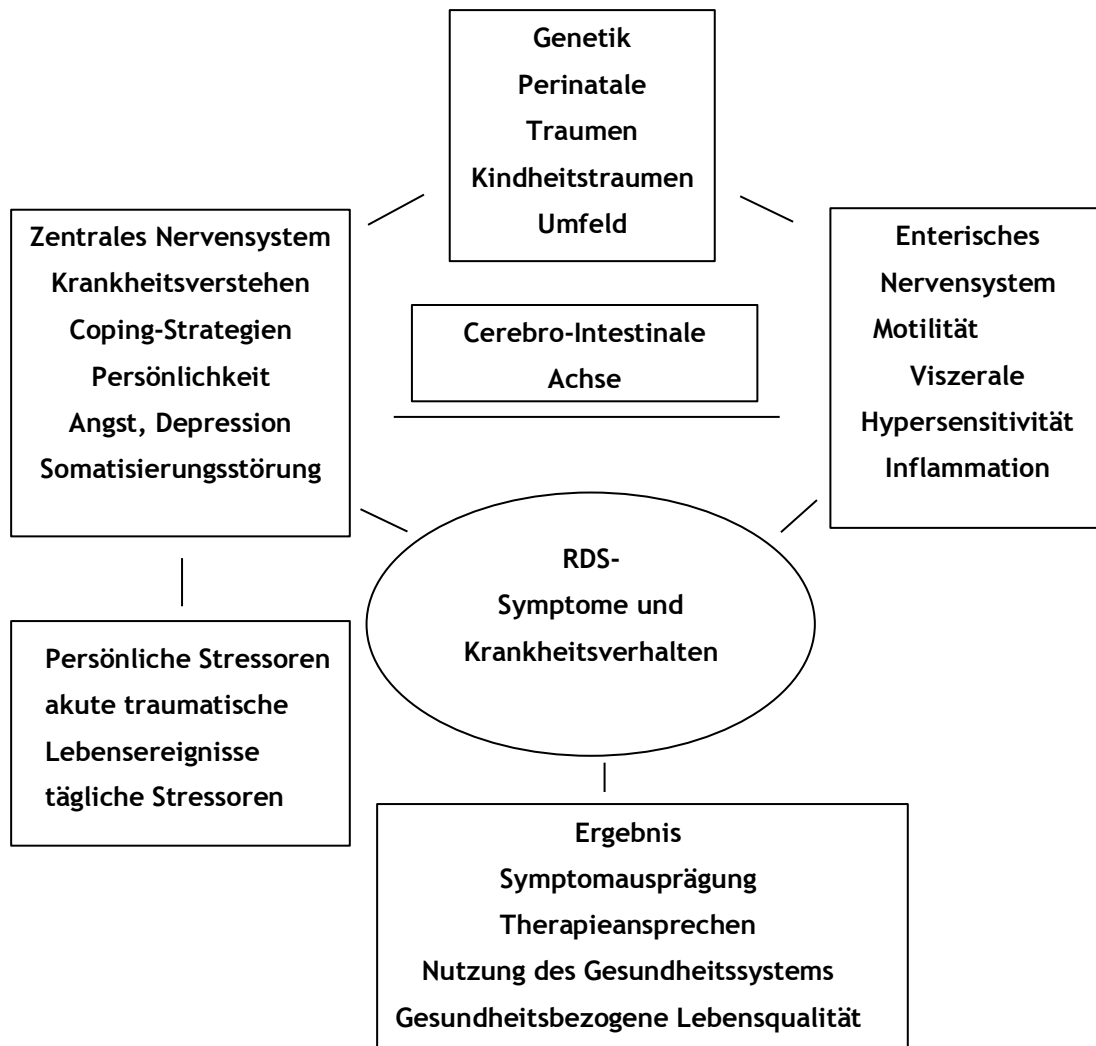


Abb. 1: Biopsychosoziales Krankheitsmodell des Reizdarmsyndroms nach Surdea-Blaga 2012

Die Kommunikation zwischen ZNS und ENS erfolgt über neurologische, immunologische und endokrine Mechanismen, auch cerebro-intestinale Achse genannt (Tougas 2000). Im Folgenden wird die Darstellung der viszeralen Schmerzwahrnehmung, der Hypothalamus-Hypophysen-Achse sowie der neuroimmunologischen Interaktion zwischen ZNS und ENS beschrieben.

3.4.2. Die cerebro-intestinale Achse

Das Verständnis der neuronalen Regulation von Darmfunktion und -empfindung macht es leichter, die Wechselbeziehung von Emotionalität, Darmfunktion und Schmerz zu verstehen. Darm und Gehirn sind eine integrierte Einheit und kommunizieren bidirektional weitgehend über komplexe Bahnen (Jones 2006). Innerhalb des ZNS befindet sich der Ort der Darmkontrolle hauptsächlich innerhalb des limbischen Systems, einer Region des Säugetiergehirns, die sowohl für die interne als auch die externe Homöostase des Organismus verantwortlich ist. Die Erzeugung von Emotionen und damit verbundenen physiologischen Veränderungen sind die Arbeit des limbischen Systems und aus einer neuroanatomischen Perspektive kann die "Körper-Körper-Interaktion" in dieser Region weitgehend entstehen. Schließlich ist das limbische System auch an der Top-down-Modulation der viszeralen Schmerzübertragung sowie der viszeralen Wahrnehmung beteiligt (Jones 2006).

3.4.3. Viszerale Schmerzwarnung

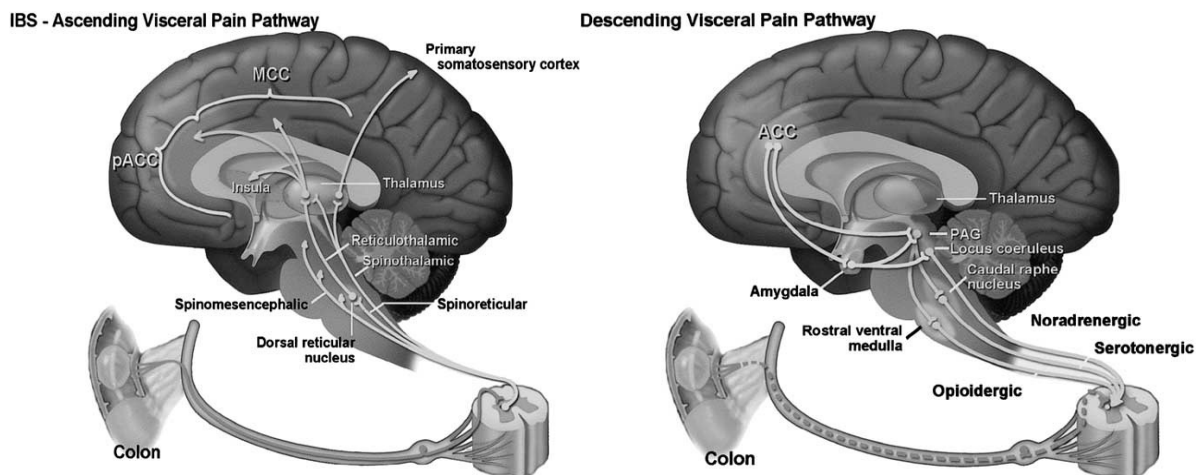


Abb. 2: Neuroanatomische Bahnen der viszerale Schmerzwarnung (Drossman 2004)

Die linke Abbildung zeigt die afferenten viszerale Schmerzbahnen. Der Tractus spinothalamicus liefert Information, die zum größten Teil auf den primären somatosensorischen Kortex gerichtet ist. Ihre Funktion besteht darin, die viszerale Stimuli auf Körperteile zuzuordnen und zu diskriminieren. Der Tractus spinoreticularis leitet die Information an verschiedene Zentren des Mesencephalon und des limbischen Systems. Diese Zentren sind für die Bearbeitung der sensiblen, affektiven und reflexiven Aspekte des Schmerzreizes zuständig (Drossman 2004).

Die rechte Abbildung zeigt die efferente inhibitorische Schmerzbahnen. Ein Teil des limbischen Systems, der Gyrus cinguli pars anterior, übt seine Wirkung auf das Mesencephalon und Metencephalon aus, welche wiederum efferente inhibitorische Signale auf die Neuronen der Hinterhörner im Rückenmark senden. Diese opioidergen, serotonergen, noradrenergen Bahnen regulieren die Stärke der afferenten Stimuli, die das ZNS erreichen (Drossman 2004).

3.4.4. Hypothalamus-Hypophysen-Achse

Chronischer Stress und der damit verbundene Anstieg des corticotropin releasing Hormon (CRH) wurden in Patienten mit RDS in verschiedenen Studien gezeigt (Tache 1999, Patachioli 2001, Jones 2006). Es wurde nachgewiesen, dass CRH die Motilität und Sensibilität des Darmes verändert. Dieses führt zu einer Hypermotilität und zu einer erhöhten Schmerzwahrnehmung von Dehnungsreizen (Jones 2006). Ebenfalls wurde der Effekt von CRH auf die Permeabilität des Darmes beschrieben. Hierbei führten erhöhte CRH-Werte in Studien ebenfalls zu einer erhöhten Permeabilität des Darmes (Tache 1999, Patachioli 2001). Wie bereits beschrieben sind die oben ausgeführten Symptome die Hauptsymptome des RDS. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass die Blockade von CRH keinen therapeutischen Nutzen hat (Sweetser S 2009), was einen Einblick in die Komplexität der Krankheitsentstehung und -aufrechterhaltung gibt.

3.4.5. Neuro-immunologische Interaktion zwischen ZNS und ENS

Das ENS ist in der Lage intrinsische Aktivität ohne jegliche exentrische neuronale Signale zu entwickeln (Lomax 2005). Der Gastrointestinaltrakt stellt den größten Teil des Immunsystems des menschlichen Körpers dar. Es existiert eine komplexe Beziehung zwischen dem mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe, ZNS und ENS (Mayer 2002). Darüber hinaus können Motilitätsstörungen fern von informatorischem Geschehen entstehen. Diffuse Symptomkomplexe können aus diesem Weg auf eine lokale Entzündung zurückgeführt werden (Lomax 2005).

Infektiöse gastrointestinale Infektionen wurden als Auslöser des RDS gehäuft gesehen und als sogenanntes postinfektiöses RDS beschrieben. Bei manchen RDS-Patienten lassen sich histologisch- und immunhistochemisch-inflammatorische Veränderungen des Kolons nachweisen (Andresen 2008).

3.4.6. Die Cerebro-intestinale und die Intestino-cerebrale Achse als Einheit

Die Zusammenhänge der oben aufgeführten Modelle werden in folgendem Flussdiagramm dargestellt.

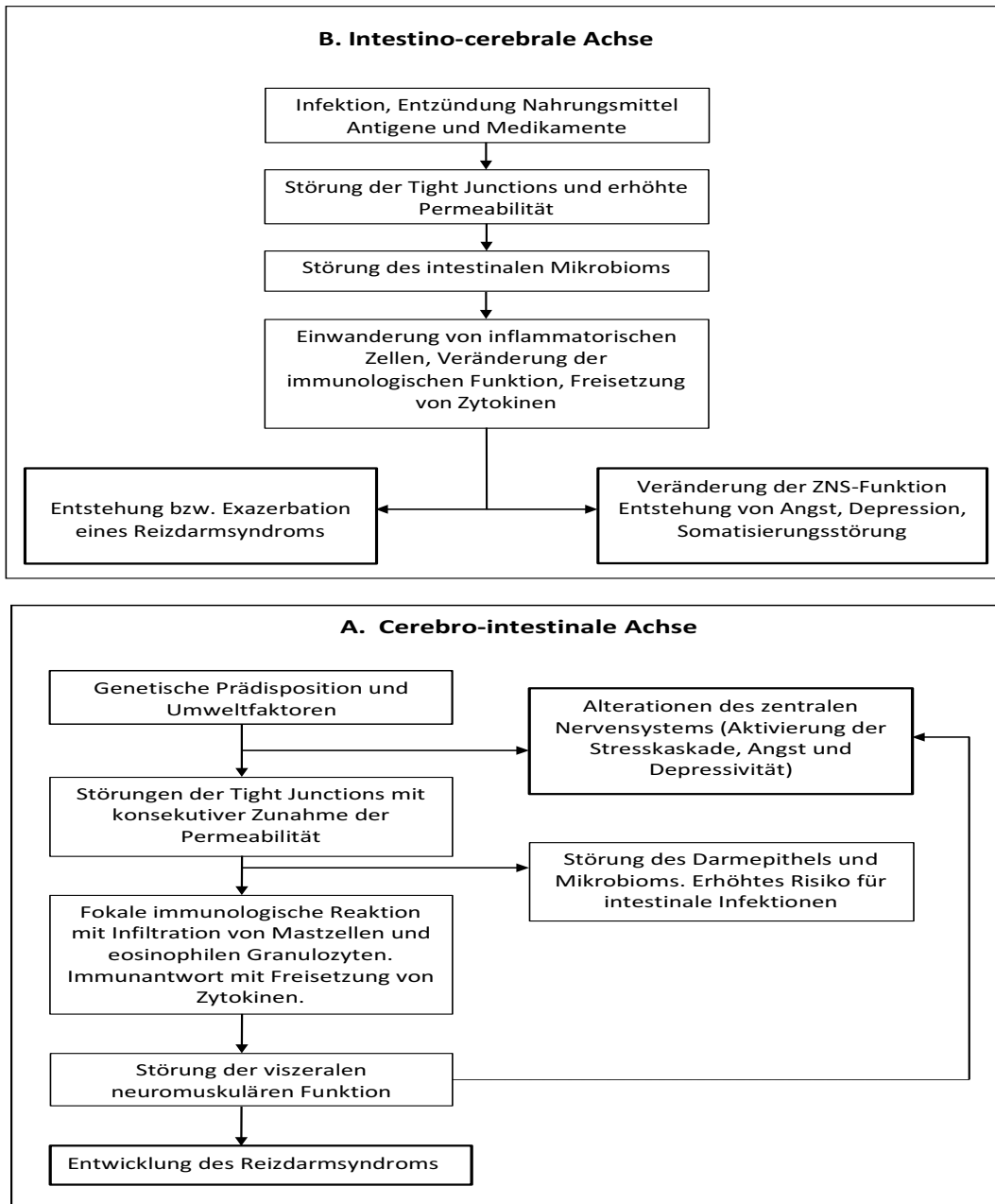


Abb. 3:

A. Die Cerebro-intestinale Achse bei Patienten mit RDS

B. die Intestino-cerebrale Achse bei Patienten mit RDS (Übersetzung des Flussdiagramms nach Ford 2017)

3.5. Diagnostik des Reizdarmsyndroms

Die Diagnose Reizdarmsyndrom ist eine Ausschlussdiagnose (Layer 2011). Bevor die Diagnose eines RDS gestellt werden kann, müssen infektiöse, maligne, endokrinologische oder inflammatorische Ursachen ausgeschlossen werden. Ebenfalls sollte an Malabsorptionssyndrome, Nahrungsmittel-Intoleranzen und Medikamentennebenwirkungen gedacht werden. Es empfiehlt sich eine Basisdiagnostik mittels einer ausführlichen Anamnese zur Art und Dauer der Beschwerden sowie einer körperlichen Untersuchung durchzuführen. Im Anschluss sollte eine laborchemische Basisdiagnostik, Bestimmung von fäkalem Calprotectin und serologische Tests in Bezug auf Zöliakie sowie eine Sonographie der Schilddrüse und des Abdomens erfolgen (Layer 2011). Zeitgleich kann eine Stuhluntersuchung auf pathogene Keime erfolgen. Bei weiblichen Patienten empfiehlt sich eine gynäkologische Untersuchung. Ebenfalls sollte eine Ileokoloskopie durchgeführt werden (Garcia Rodriguez 2000).

Sind alle potentiellen somatischen Erkrankungen ausgeschlossen, erfolgt die Diagnose anhand der aktuellen ROM-IV-Konsensus-Kriterien (siehe Kap. 4.1.3). Da diese erst 2016 erschienen sind, wurden in dieser Studie die RDS-Patienten anhand der Rome-III-Konsensus-Kriterien eingeschlossen. Die Kriterien werden von Experten auf dem Gebiet der Gastroenterologie in einer Konsensus-Konferenz mit Hilfe der Delphi-Methode in Rom festgelegt.

3.6. Therapie des Reizdarmsyndroms

Da zum aktuellen Zeitpunkt kein kausales Therapieregime vorliegt, erfolgt eine rein symptomorientierte Therapie des Reizdarmsyndroms (Layer 2011). Der Erfolg misst sich an der Symptomlinderung des Patienten. Aufgrund des raschen und dynamischen Symptomwandels bei Patienten mit RDS ist eine regelmäßige Re-Evaluation des Therapieschemas notwendig. Ebenfalls sollte, im Hinblick auf auslösende Faktoren, ein Screening hinsichtlich psychischer Komorbiditäten, erfolgen (Layer 2011). Therapeutischen Wert hat zunächst auch die Aufklärung hinsichtlich des benignen Krankheitsverlaufs des RDS (Langewitz 2011). Im folgenden Abschnitt erfolgt eine Übersicht über die Therapiemöglichkeiten der einzelnen Symptome (Obstipation, Diarrhoe, Schmerz, Flatulenz) des RDS. Ebenfalls werden die Therapiemöglichkeiten psychischer Komorbiditäten wie Angst und Depressivität erläutert.

3.6.1. Therapie der Diarrhoe

In erster Linie besteht die Therapie in der Einleitung von diätetischen Maßnahmen und Vermeidung von schmerzauslösenden Nährstoffen. Eine der weitverbreitetsten diätetischen Maßnahmen zur Behandlung des RDS ist das Vermeiden von fermentierbaren Oligo-, Di- und Monosacchariden sowie Polyolen (FODMAP). FODMAPs sind in verschiedenen Steinfrüchten, Hülsenfrüchten, laktosehaltigen Lebensmitteln und künstlichen Süßstoffen vorhanden, sodass ein völliges Vermeiden nicht möglich wäre. Das Ziel der Diät ist, die Quantität der FODMAPs zu senken. FODMAPs können aufgrund ihres fermentierbaren Charakters und des osmotischen Effekts zu einer Exazerbation des RDS führen (Shepherd 2008).

Die Behandlung mit Pinaverium zeigte in einer Studie mit 427 Chinesen, die an einem RDS vom Diarrhö-Typ litten, eine Behandlungsüberlegenheit hinsichtlich abdominalen Schmerzens und Besserung der Stuhlkonsistenz gegenüber Placebo in einer Zeitspanne von 4 Wochen (Zheng 2015).

Zur pharmakologischen Therapie der Diarrhoe kann Loperamid eingesetzt werden. Insbesondere die Stuhlfrequenz wie auch die Stuhlkonsistenz können positiv beeinflusst werden (Efskind 1996). Aufgrund des raschen Symptomwandels des Reizdarmsyndroms ist eine Überprüfung der Therapie mit Loperamid notwendig, um eine medikamenteninduzierte Obstipation zu vermeiden (Efskind 1996). In Ausnahmefällen können Serotonin-Antagonisten wie Alosetron zur Behandlung der Diarrhoe bei Patienten mit RDS eingesetzt werden. Das Medikament ist allerdings zunächst nur in den USA bei therapieresistentem RDS zugelassen, da es in seltenen Fällen (0,1%-0,2%) unter der Therapie zu einer ischämischen Kolitis kommen kann (Camilleri 2001).

Spasmolytika können zur Therapie von Stuhlnormmäßigkeiten eingesetzt werden (Quarero 2005). Von einer Antibiotikatherapie wird in der S3-Leitlinie abgeraten (Layer 2011). Ondansetron, ein weiterer Serotonin-Antagonist und seit 30 Jahren weitverbreitetes antiemetisches Medikament, zeigte in einer crossover randomisierten Studie eine signifikante Besserung der Stuhlkonsistenz mit einer

Response-Rate von 80% in RDS-Patienten. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Besserung der abdominellen Schmerzen (Garsed 2014).

3.6.2. Therapie der Obstipation

Zur Therapie der Obstipation sollte zunächst die Ballaststoffzufuhr erhöht werden. Es sollten wasserlöslichen Ballaststoffe bevorzugt werden, da unlösliche Ballaststoffe, wie Kleie, aufgrund ihres blähenden Charakters zur Exazerbation der abdominalen Schmerzen führen können (Ford 2017). Ein systematischer Review und eine Metaanalyse von sieben placebo-kontrollierten Studien zeigten, dass wasserlösliche Ballaststoffe (psyllium husk) die Behandlung von RDS begünstigen (Ford 2014). Tritt hierunter keine Besserung auf, können osmotischen Laxanzien vom Makrogoltyp eingesetzt werden (Layer 2011). Insbesondere beim Auftreten von Flatulenz unter der Therapie mit Ballaststoffen sollte Makrogol verordnet werden. Auch osmotisch wirkende Laxanzien wie Laktulose können eingenommen werden. Diese können allerdings zu krampfartigen abdominellen Schmerzen und somit zu einer Verschlechterung der Begleitsymptomatik führen. Andere pharmazeutische Wirkstoffe wie Lubiprostone und Linaclotide können die Flüssigkeitssekretion von Enterozyten steigern und anschließend die intestinale Transitzeit beschleunigen (Ford 2017). Beide Medikamente sind von der Food and Drug Administration zur Behandlung von RDS zugelassen.

SSRI können bei therapierefraktärem RDS vom Obstipations-Typ und bestehender Schmerzsymptomatik sowie psychischer Komorbidität eingesetzt werden (Lesbros-Pantoflickova 2004).

3.6.3. Therapie der intestinalen Schmerzen

Eine Behandlung von Schmerzen mit peripheren Analgetika wird in der aktuellen S3-Leitlinie nicht empfohlen, da in zwei randomisierten Studien die Therapie mit

Paracetamol einer Placebogabe nicht überlegen war. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils erfolgte eine Abstufung der Empfehlung. Allerdings zeigte sich Paracetamol in Kombination mit Butylscopolamine dem Placebo überlegen (Schaefer 1990). Eine Monotherapie mit Spasmolytika zeigte sich als wirkungsvoll und sollte erfolgen (Layer 2011). Ebenfalls können zur Therapie von Schmerzen Trizyklische Antidepressiva (TCA) sowie Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) eingesetzt werden.

Obwohl aktuell keine Studien zu Langzeittherapien mit Probiotika vorliegen, kann eine Empfehlung ausgesprochen werden. Eine Metaanalyse zeigte die therapeutische Wirksamkeit von Probiotika (McFarland 2008). Zu beachten ist hier, dass nur der allgemeine Effekt von Probiotika bei Patienten mit RDS gemessen wurde. Bezüglich der Schmerzreduktion zeigen sich eine Therapie mit *Bifidobacterium infantis* (O'Mahony 2005) sowie eine Therapie mit *Lactobacillus plantarum* (Niedzielin 2001) von Vorteil. Von einer Schmerztherapie mit Antibiotika oder Opioiden wird zum aktuellen Stand der Forschung Abstand genommen (Layer 2011).

Ebastine, ein Histamin1-Rezeptor-Antagonisten, zeigte in einer kleinen Placebo-kontrollierten Studie eine Abnahme der viszeralen Schmerzwahrnehmung (Wouters 2016).

3.6.4. Nicht-medikamentöse Therapie des Reizdarmsyndroms

Psychischer Stress kann zum einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung und zum anderen auf den Symptomverlauf nehmen (Ford 2008). Es scheint also wichtig, Stressoren frühzeitig zu identifizieren und zu behandeln (Ford 2008). Das Screening kann mit einfachen psychometrischen Messinstrumenten wie der Hospital-Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D) oder dem Patient Health Questionnaires (PHQ) erfolgen (Layer 2011).

Aktuell ist die Anzahl an klinischen Studien, die die Effektivität von Psychotherapien (z.B. kognitive Verhaltenstherapie, Hypnosis) bei Reizdarmpatienten beschreiben,

gering (Layer 2011). Allerdings zeigen die ersten Studien gute Ergebnisse, sodass in der aktuellen S3-Leitlinie bei Hinweisen auf eine relevante psychosoziale Belastung oder einer psychischen Komorbidität eine Psychotherapie veranlasst werden soll (Evidenzgrad A). Insbesondere profitieren Patienten, die auf die herkömmlichen medikamentösen Therapien nicht ansprechen, von einer Psychotherapie (Ford 2009). Die Therapie nimmt sowohl positiven Einfluss auf die gastrointestinale Symptomatik als auch auf die psychische Komorbidität und die Lebensqualität (Lackner 2007). Ebenfalls konnte die Effektivität von Selbsthilfe anhand eines Selbstmanagementtagebuchs dargelegt werden (Robinson 2006). Ein solches Tagebuch liegt allerdings in deutscher Sprache aktuell nicht vor.

Psychotherapie, wie kognitive Verhaltenstherapie und Hypnotherapie, erscheinen in einer Metaanalyse nützlich für die Behandlung von RDS-Patienten (Ford 2014). Ihre Wirksamkeit könnte jedoch überschätzt werden (Ford 2017) durch die fehlende Verblindung und die Verwendung eines Patientenkollektivs, das in einer Warteliste für den Erhalt (Empfang) einer aktiven Intervention als Kontrollgruppe herangezogen wurde. Angesichts der Schwierigkeit, eine geeignete psychologische Behandlungsstrategie und Psychotherapie zu finden, ist letztendlich unklar, ob der frühzeitige Einsatz von Psychotherapie bei der Behandlung von RDS von Vorteil ist (Ford 2017).

3.6.5. Medikamentöse Therapie von Angst und Depressivität in RDS-Patienten

Die aktuelle S3-Leitlinie (Layer 2011) empfiehlt bei Reizdarmpatienten mit psychischen Komorbiditäten eine Therapie mit Antidepressiva in Kombination mit einer Psychotherapie. Antidepressiva gelten als wirksam im Hinblick auf die gastrointestinale wie auch auf die psychische Symptomatik (Ford 2009). Bei Patienten mit dominanter Obstipationssymptomatik sollten keine Prozyklischen Antidepressiva verordnet werden. Hier ist eine Therapie mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) empfohlen (Evidenzgrad A). Besondere Wirkung scheinen SSRI gegen Schmerzen zu haben. Wirkungslos sind sie bei Meteorismus (Layer 2011). Zur Therapie der Diarrhö können Trizyklische Antidepressiva mit einer

Dosierung von 10-15 mg pro Tag unterhalb einer effektiven antidepressiven Medikation eingesetzt werden (Ford 2008). Studien zur Wirksamkeit von Anxiolytika und Neuroleptika liegen nicht vor (Layer 2011).

3.7. Angst und Depressivität bei chronischen Schmerzen

Zur Erklärung der Interaktion zwischen Schmerz, Angst und Depressivität kann das Neuromatrix-Modell von Melzack herangezogen werden. Das Neuromatrix-Modell verwendet Konzepte aus der kognitiven Neurowissenschaft-Netzwerktheorie und schlägt vor, dass die Dimensionen der Schmerzerfahrung die verarbeitete Information eines neuronalen Netzwerkprogramms, der Neuromatrix, ist. Diese wird durch genetische Einflüsse sowie durch sensorische, kognitive und affektive Erfahrungen, die für jedes Individuum einzigartig sind, gebildet. Diese Theorie behauptet, dass die Neuromatrix durch eine parallele verteilte Verarbeitung aus den somatosensorischen (sensorische Dimension), limbischen (affektive Dimension) und thalamokortikalen (evaluative Dimension) Systemen sowie durch neuro-hormonale Mechanismen eine einheitliche und individuelle Schmerzerfahrung erzeugt (Melzack 2005). Dieses Modell zusammen mit dem oben ausgeführten biopsychosozialen Modell und der bidirektionalen Beziehung der cerebro-intestinale Achsen bringt uns näher an das Verständnis der Schmerzwahrnehmung, -verarbeitung und an das Verhalten eines Patienten mit chronischen Schmerzleiden, insbesondere eines Patienten mit RDS, heran.

Angst ist in erster Linie eine notwendige und normale emotionale Reaktion, deren entwicklungsgeschichtlicher Ursprung in einer Schutzfunktion liegt (Cannon 1975). Durch tierexperimentelle Studien, Provokationsstudien, bildgebende Verfahren sowie pharmakologische Experimentalstudien konnte ein Modell zur Dysfunktionalität des Angstnetzwerks dargestellt werden (Joraschky 2011).

Diverse neuroanatomische Regionen sind in der Regulation von Aufmerksamkeit, Arousal und Angst involviert und zeigen eine komplexe Wechselbeziehung (Le Doux 1998). Wie bei der Schmerzwahrnehmung, spielt sich ein Großteil der

Informationsverarbeitung im Mesencephalon und im limbischen System ab. Angst und Schmerzwahrnehmung teilen sich eine große Anzahl an Zentren, wie den Locus coeruleus, die Amygdala, den Thalamus und die Hypothalamus-Hypophysen-Achse im ZNS. Chronifizierte Angstzustände sowie chronifizierte Schmerzreize führen zu einer permanent erhöhten Erregungsbereitschaft des Defensivsystems, was zu einer Hypervigilanz i.S. einer ständigen Suche nach potenziell bedrohlichen Hinweisreizen, insbesondere interozeptiven Reizen, führt (Joraschky 2011).

Auf der Grundlage systematischer Übersichtsarbeiten besteht ein Konsens darüber, dass anhaltende Schmerzen eher zur Depressionen führen als umgekehrt und dass Patienten mit schweren, häufigeren, dauerhafteren Schmerzen ein höheres Risiko für schwere Depressionen haben (Fischbein 1997).

3.8. Angst und Depressivität als Komorbidität bei RDS-Patienten

Funktionelle Störungen treten häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Aggarwall et al. 2006) und sind häufig mit einer erhöhten Inzidenz von Angst und Depressivität verknüpft (Henningsen 2006). Das RDS wurde in mehreren Studien mit einer hohen Prävalenz von psychischen Störungen in Verbindung gebracht. Diese Studien über RDS zeigten, dass es eine Verbindung mit psychologischen Faktoren, insbesondere Depression, Angst und Somatisierung gibt (Knight 2015, Drossman 1999, Locke 2004). Einige davon haben gezeigt, dass bis zu 60% der RDS-Patienten erhebliche psychosoziale Störungen aufweisen (Levy 2006). Besonders variieren die Ergebnisse je nach Niveau des Gesundheitswesens von 6%-70% für depressive Störungen und 5%-50% für Angststörungen (Hausteiner-Wiehle 2014).

Das RDS wird oft von Ärzten unterschätzt, weil es die Lebensdauer der Patienten nicht beeinflusst. Jedoch zeigt RDS auch eine negative Wirkung auf die Lebensqualität und Arbeitsproduktivität. Es wird geschätzt, dass die Patienten 10 bis 15 Jahre Lebenserwartung für eine sofortige Heilung der Erkrankung aufgeben würden (Spiegel 2009).

3.9. Angst und Depressivität als Komorbidität in Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU) sind chronische entzündliche Darmerkrankungen (CED), die zur Schädigung der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes führt. Die Ätiologie beider Erkrankungen ist unbekannt. Es wurde ein multifaktorielles Modell postuliert, in dem genetische Faktoren (z.B. Mutationen des NOD2-Gens bei MC), viral/bakterielle Infektionen (z.B. paratuberkulose Bakterien bei MC), psychosomatische Faktoren, Umweltfaktoren (Rauchen, NSAR, Nord-Süd-Gefälle) und eine abnormale Immunantwort eine Rolle spielen (Ko 2014).

Die Inzidenz und Prävalenz von CED nimmt weltweit zu. Nach einer systematischen Übersicht von Molodecky et al. ist die Prävalenz von CED am höchsten in Europa (CU 505 pro 100.000 Personen; MC 322 pro 100.000) und Nordamerika (CU 249 pro 100.000 ; MC 319 pro 100.000) mit nachweislich steigende Inzidenz in 75% der MC-Studien und in 60% der UC-Studien (Molodecky 2012). Die psychosoziale Last ist bei CED-Patienten aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung, Krankheitssymptomen (Schmerzen, Durchfall, Müdigkeit), einer höheren Sterblichkeitsrate und Arbeitsunfähigkeit hoch (Burisch 2013). Es scheint ein Zusammenhang zwischen CED und affektiven Störungen, wie Angst und Depressivität, mit einer höheren Prävalenz bei CED-Patienten als bei gesunden Personen zu geben (Graff 2009). Gracie et al. konnten in einer longitudinalen prospektiven Studie über 2 Jahre Hinweise auf eine bidirektionale Beziehung der cerebro-intestinale Achse in CED-Patienten finden, wobei sich psychopathologische Auffälligkeiten auf den Krankheitsverlauf bzw. -schwergrad bidirektional negativ auswirkten (Gracie 2018).

3.10. Angst und Depressivität als Komorbidität in Patienten mit akuten und chronischen muskuloskelettalen Beschwerden.

Muskuloskelettale Erkrankungen haben eine Vielzahl von Ursachen. Die häufigsten sind jedoch degenerative Gelenkerkrankungen mit einer erhöhten Prävalenz und Inzidenz in höherem Alter, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sowie akute traumatische Geschehnisse. Das Leitsymptom in vielen dieser Krankheitsbilder ist der Schmerz. Wie bereits vorbeschrieben ist der Schmerz ein subjektives Erlebnis und in manchen Fällen ohne organische Ursachen. Aufgrund dessen findet man in der Orthopädie eine hohe Anzahl an Patienten, die unter einer somatoformen Schmerzstörung leiden. Schätzungsweise liegt der Anteil an Patienten, die an eine somatoforme Schmerzstörung leiden, in Allgemein- und Facharztpraxen bei 20% (Köllner 2012).

Für chronische Rückenschmerzen sind psychosoziale Wirkfaktoren, insbesondere die Koexistenz von Rückenschmerzen, Depression sowie zunehmende Schmerzen durch ängstliche Bewegungsvermeidung, weltweit gut belegt (Demyttenaere 2007, Main 2004, BÄK 2017). Es ist empirisch anzunehmen, dass für Gelenkschmerzen ähnliche Bedingungen gelten wie für Rückenschmerzen (Schlitenwolf 2011).

In mehreren Studien wurde eine höhere Prävalenz und Inzidenz von Angst und Depressivität bei rheumatischen Erkrankungen und degenerative Gelenkerkrankungen postuliert, ca. 20% der Menschen mit Arthrose leiden unter Depressivität und oder Angst (Stubbs 2016). Die Ausprägung der Arthrose korreliert mit der klinischen Symptomatik nur schwach (Dieppe 2005). Angst und Depressivität sind ein besserer Prädiktor für den Grad der körperlichen Behinderung als radiographische Zeichen für vorliegende degenerative Gelenkveränderungen in Patienten mit Arthrose (Pereira 2013). Somatisierungstendenzen, Angst vor der Operation und generalisierte Ängstlichkeit sowie depressive Störungen haben einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf (Arbeitsunfähigkeit, erhöhte Schmerzwahrnehmung). Dies führt zu einer übermäßigen diagnostischen Prozedur sowie zu schlecht indizierten Operationen. Ebenfalls beeinflusst das Vorhandensein

einer somatoformen Schmerzstörung den post-operativen Verlauf nach endoprothetischer Versorgung durch erhöhte postoperative Schmerzen sowie Unzufriedenheit (Schlitenwolf 2011).

3.11. Angst und Depressivität bei Medizinstudenten

Weltweit wurden diverse Studien, mit unterschiedlichen Fragebögen (Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory, HADS, Stress Vulnerability Scale, uvm.), auf der Suche nach Angst und Depressivität unter Medizinstudenten durchgeführt. Durch die unterschiedliche Qualität der Studien zeigte sich eine große Bandbreite an Ergebnissen mit einer Prävalenz von 7,7-65,5% für Angst und von 6.0-66,5% für Depressivität (Hope 2014).

4. Fragestellungen und Hypothesen

I. Sind Reizdarmpatienten hinsichtlich Angst und Depressivität stärker belastet als psychosomatische Patienten, Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie die Kontrollgruppen aus orthopädischen Patienten und Studierenden?

Hypothese: Reizdarmpatienten unterscheiden sich von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen durch eine höhere psychische Belastung. Psychosomatische Patienten sind hinsichtlich Angst und Depressivität stärker belastet als Reizdarmpatienten. Die Kontrollgruppe zeigt die geringste psychische Belastung.

II. Leiden Reizdarmpatienten an stärker ausgeprägten organspezifischen Symptomen als psychosomatische Patienten, Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie die Kontrollgruppen aus orthopädischen Patienten und Studenten?

Hypothese: Reizdarmpatienten haben deutlich stärker ausgeprägte organspezifische Symptome als psychosomatische Patienten. Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen leiden an stärker ausgeprägten organspezifischen Symptomen als Patienten mit einem Reizdarmsyndrom. In der Kontrollgruppe zeigt sich die geringste Ausprägung an organspezifischen Symptomen.

III. Wie korrelieren die Darmbeschwerden (RDF) bei Reizdarmpatienten, CED-Patienten, psychosomatischen Patienten sowie den Kontrollgruppen aus orthopädischen Patienten und Studenten mit Angst und Depressivität (HADS) und Allgemeinbeschwerden (GBB- 24)?

Hypothese: Es zeigen sich hohe Korrelationen hinsichtlich Angst, Depressivität und Darmbeschwerden in der Gruppe der psychosomatischen Patienten. Mittlere Korrelationen bestehen in der Gruppe der Reizdarmpatienten, gefolgt von den

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Niedrige Korrelationen bestehen in der studentischen und orthopädischen Kontrollgruppe.

5. Material und Methoden

5.1. Studiendesign

In die vorliegende Querschnittstudie wurden 372 Probanden eingeschlossen, welche alle den Reizdarmfragebogen (RDF), den Gießener Beschwerdefragebogen (GBB-24) sowie die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) in deutscher Version ausfüllten. Die Datenerhebung erstreckte sich von April 2011 bis Juni 2014. Die eingeschlossenen Probanden teilten sich in fünf Gruppen auf und waren alle ≥ 18 Jahre alt sowie der deutschen Sprache mächtig. Patienten, die an einer malignen Grunderkrankung litten sowie Patienten die dauerhaft den Gastrointestinaltrakt beeinflussende Medikamente einnahmen, wurden ausgeschlossen.

5.2. Probanden

5.2.1 Probandengruppen

Die Untersuchungsstichprobe setzt sich aus 5 Patientengruppen zusammen:

- 65 Reizdarmpatienten, welche nach den ROME-III-Kriterien diagnostiziert wurden (rekrutiert in den MediClin Kliniken in Blieskastel sowie am Universitätsklinikum des Saarlandes, in der Klinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie und Endokrinologie sowie in der Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Besch in Neunkirchen)
- 45 Patienten die an einer Angststörung, Depression oder einer somatoformen Störung litten (rekrutiert in den MediClin Bliestal Kliniken in Blieskastel s.o.)
- 74 CED-Patienten (rekrutiert am Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin II - Gastroenterologie und Endokrinologie)
- 72 Probanden mit muskuloskelettalen Beschwerden (rekrutiert in der Praxis Radiologie Neustadt im Bereich MRT für Gelenke und Wirbelsäule)
- 116 studentische Probanden (rekrutiert am Universitätsklinikum des Saarlandes, Informationsveranstaltung Wahlfach Anamnese 1.-4. Semester)

5.2.2. Geschlechtsverteilung

Es wurden mehr Frauen als Männer rekrutiert. Insbesondere in der psychosomatischen Stichprobe wurden deutlich mehr Frauen eingeschlossen. Die Geschlechtsverteilung in den einzelnen Stichproben ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tab. 2: Geschlechtsverteilung in der Gesamtstichprobe

	Gesamt	RDS	CED	Psychosomatische Patienten	Orthopädische und studentische Probanden
	(n = 372)	(n = 65)	(n=74)	(n=45)	(n=188)
Frauen	62.6%	58.5	58.1	68.9	64.4
Männer	35.2	30.8	42.9	31.1	35.1
Keine Angabe	2.2	10.8	0.0	0.0	0.05

5.2.3. Altersgruppen

In Tabelle 3 sind die Mittelwerte der Altersgruppen der einzelnen Teilstichproben und der Gesamtstichprobe aufgeführt. Die Gruppen sind bis auf die Orthopädisch-Studentischen Kontrollgruppe weitgehend vergleichbar, was am durch die hohe Anzahl an studentischen Probanden zu erklären ist. Betrachtet man die Standardabweichung, fällt auf, dass diese im Vergleich zu allen anderen Gruppen in der psychosomatischen Stichprobe geringer ausfällt. Am ehesten ist die Altershomogenität im Rahmen des Kliniksettings zu sehen.

Tab. 3: Mittelwerte der Altersgruppen in der Gesamtstichprobe und den (Teil-)Stichproben

(Teil-)Stichprobe	n	Alter (Jahre)		Frauenanteil
		M	SD	In %
RDS	65	49.05	11.91	58.5
CED	74	45.23	14.52	58.1
Psychosomatische Patienten	45	53.62	8.38	68.9
Orthopädische und studentische Probanden	188	32.81	16.18	64.4
Gesamt	372	40.67	16.59	62.6

Anmerkung: Verteilungen der Altersgruppen; N = Alter in Jahren; M = Mittelwert; SD= Standardabweichung

Tab. 4: Altersverteilung in den einzelnen Stichproben

Altersgruppen in Jahren	Gesamt (n=372)	RDS (n=65)	CED (n=74)	Psychosomatischen Patienten (n=45)	Orthopädische und studentische Probanden (n=188)
18 bis 28	37,9	4,6	18,9	0,0	66,0
29 bis 39	9,7	20,0	14,9	6,7	4,8
40 bis 52	21	32,3	29,7	28,8	11,7
53 bis 63	21	33,8	27,0	53,3	6,4
64 bis 74	7,5	9,2	9,5	6,7	6,4
75 bis 85	1,1	0,0	0,0	0,0	2,1
Keine Angabe	1,9	0,0	0,0	4,4	2,7

Anmerkung: Verteilung der Altersgruppen in Prozenten in der Gesamtstichprobe und den verschiedenen Patientengruppen sowie der studentischen Stichprobe.

5.3. Umgang mit fehlenden Werten

Diejenigen Probanden, die den Reizdarmfragebogen nicht ausgefüllt oder mehr als 3 Fragen nicht beantwortet hatten, wurden ausgeschlossen. Bei weniger als 3 fehlenden Werten wurden die fehlenden Angaben sowohl für den Reizdarmfragebogen als auch für den GBB-24 und der HADS-D durch den Mittelwert des Probanden auf der jeweiligen Skala ersetzt.

5.4. Fragebogen

5.4.1. Reizdarmfragebogen

Der Reizdarmfragebogen (RDF) ist die validierte deutschsprachige Version der englischsprachigen „Gastrointestinal Symptom Rating Scale – Irritable Bowel Syndrome (GSRS-IBS)“ nach Wiklund et al. 2003. Der RDF ist ein Selbstbeurteilungsverfahren, um Symptome und Ausprägung des Reizdarmsyndroms zu erfassen (Schäfer et al. 2017). Der RDF gilt als gut validierter Fragebogen, um die Symptome des Reizdarmsyndroms zu erfassen. Die Diagnostik erfolgte nach den ROME-I-Kriterien. Im Rahmen der Validierung wurden ebenfalls Daten aus der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und Daten aus dem Gießener Beschwerdefragebogen 24 (GBB-24) erfasst.

Nach der Itemreduktion und der Faktorenanalyse ergab sich ein Fragebogen mit 13 Items und den folglich aufgeführten 4 Skalen:

1. Skala: Schmerz (4 Items),
2. Skala: Diarrhö (2 Items)
3. Skala: Blähungen (2 Items)
4. Skala: Obstipation (5 Items)

Die Skalierung umfasst die Beschwerdestärke von 1 (nicht) bis 7 (stark). Für die Skala Schmerz wurde demnach ein Maximum von 28 Punkten festgelegt. Für Diarrhö und Blähungen wurde jeweils ein Maximum von 14 Punkten festgelegt. Die Skala Obstipation erhält ein Maximum von 35 Punkten. Die Summe der Skalenwerte entspricht Werten zwischen 7 und 49 Punkten. Die interne Konsistenz wurde für den gesamten Fragebogen berechnet. Für die Gesamtheit der Subskalen ergab sich ein Cronbachs α zwischen .72 und .93. Die konvergente Konstruktvalidität basiert auf signifikanten Korrelationen mit der Skala Magenbeschwerden des GBB-24 ($r=.71$; $p<.01$) sowie der Skala Angst ($r=.42$; $p<.01$) und Depressivität ($r=.43$; $p<.01$) des HADS-D.

Die Validierung der deutschen Übersetzung des GSRS-IBS RDF konnte zeigen, dass er ein effektiver, reliabler und valider Fragebogen zur Selbstbeurteilung bei Reizdarmsymptomen ist (Schäfer et al., 2017).

5.4.2. Gießener Beschwerdebogen 24 – GBB-24

Der Gießener Beschwerdebogen (GBB) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren (Brähler, 2006) zur Erfassung subjektiv wahrgenommener Beschwerden und des durch sie verursachten Beschwerdedrucks ab einem Alter von 16 Jahren (Brähler, 1995). Die Vorgängerversion des GBB mit dem Titel Beschwerden- und Symptombogen wurde 1971 von Zenz entwickelt. Dieser Fragebogen basierte auf dem Erkenntnisgewinn, dass das Vorliegen subjektiver körperlicher Beschwerden mit dem Vorhandensein organmedizinischer Symptome nicht korrelieren kann (Brähler, 1995). Es zeigte sich, dass neben der objektiven medizinischen Diagnostik auch die Erfahrung subjektiv erlebter Beschwerden von hoher Bedeutung ist (Brähler, 2002). Mit Hilfe des GBB erlaubt organmedizinisch erfassbare Symptome und subjektiv wahrgenommene Beschwerden miteinander zu vergleichen (Brähler, 1995). In der Originalversion besteht der GBB (Brähler, 1995) aus 57 Items, denen 4 Skalen (Erschöpfung, Magenbeschwerden, Gliederschmerzen, Herzbeschwerden) zugerechnet werden. Zusätzlich bietet der GBB eine Summenskala, die den Beschwerdedruck erfasst. Der GBB kann sowohl zur Erhebung der Anamnese als auch zur Verlaufsdagnostik bzw. zur Evaluierung des Therapieerfolgs eingesetzt werden. Die Kurzform des Gießener Beschwerdefragebogens (GBB-24), wie in dieser Studie eingesetzt, enthält genau die 24 Items, die aus der Berechnung der 4 Skalen hervorgehen und zu einer Gesamtskala zusammengefasst sind. Die inhaltlichen Skalen beziehen sich dabei auf verschiedene Beschwerdebereiche und die Gesamtskala auf den globalen Beschwerdedruck: Skala Erschöpfungsneigung (6 Items), dyspeptische Beschwerden/ Magenschmerzen (6 Items), Beschwerden des Bewegungsapparates/Gliederschmerzen (6 Items), kardiorespiratorische Beschwerden (6 Items) sowie einen Gesamtwert (Beschwerdedruck). Die Skalenwerte erhält man, indem man für jedes Item, je nach Antwort, 0 (nicht) bis 4 (stark) Punkte

gibt. Da jede Skala aus 6 Items besteht, sind Skalenwerte zwischen 0 und 24 möglich, für Skala 5 (die Summe aus den Skalenwerten 1-4) entsprechend zwischen 0 und 96. Erhoben in der Normierungsstichprobe lag die interne Konsistenz des Verfahrens zwischen Cronbachs α .75 (Magenbeschwerden) und .94 (Beschwerdedruck). Eine faktorenanalytische Untersuchung bestätigte die 4-faktorielle Struktur des Fragebogens. Aufgrund dieser standardisierten Durchführung und Auswertung ist der GBB-24 als objektiv zu werten. Der GBB-24 kann bei Probanden zwischen 18 und 95 Jahren eingesetzt werden, alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte, basierend auf einer Repräsentativstichprobe der Gesamtbevölkerung Deutschlands aus dem Jahre 1994, liegen vor (Brähler, 2000).

5.4.3. Hospital Anxiety and Depression Scale Deutsche Version – HADS-D

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung von Angst und Depressivität bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen. Sie kann bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahren sowohl als Screeningverfahren als auch zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden (Herrmann 1994). Es wird das Auftreten und die Ausprägung ängstlicher und depressiver Symptome innerhalb der letzten 7 Tage bewertet.

Aufgrund der Erkenntnis, dass psychische Störungen im Bereich der somatischen Medizin häufige, aber regelmäßig unterdiagnostizierte Probleme sind wurde der Fragebogen entwickelt. Die psychischen Probleme können sowohl Ursache einer funktionellen Körpersymptomatik, Komorbidität zu einer bestehenden Krankheit als auch als Reaktion auf eine körperliche Erkrankung vorliegen (Herrmann 1994). Etwa 3/4 dieser Störungsformen sind charakterisiert durch Angst und Depressivität (Herrmann 1995). Zum Teil entsprechen diese Beschwerdebilder den Symptomen einer generalisierten Angststörung bzw. gelten im ICD-10 als Leitsymptome (Freudlosigkeit, Interesseverlust, Antriebsminderung) einer depressiven Episode (Graubner 2010).

Die HADS befasst sich mit 2 Skalen, Angst und Depressivität mit je 7 Fragen. Die Items sind speziell für den Einsatz bei körperlich Kranken ausgewählt, sodass eine Konfundierung durch möglicherweise körperlich verursachte Symptome, wie z. B. Erschöpfung oder Herzklopfen, vermieden wird. Die Skala Angst umfasst eine generelle Angstsymptomatik und das Auftreten von Panikattacken; die Skala Depression umfasst Anhedonie und Interessenverlust. (Herrmann 1995). Die Punktbewertung erlaubt eine Skalierung von 0 = „starke Ablehnung“ bis 3 = „starke Zustimmung“ der zur bewertenden Aussage. In der Auswertung ergibt sich ein möglicher Wertebereich von 0 bis 21 für jede Skala. Für Angst liegt der Cutoff bei 11 Punkten, für Depressivität bei 9 Punkten. Alle Werte über diesen Cutoffs gelten als klinisch relevant (Herrmann-Linge 1995).

Der Fragebogen kann der gezielten Patientenzuweisung zum psychosomatischen Konsil und zur Verlaufskontrolle der Behandlung dienen. Die HADS-D ist die deutsche Übersetzung der 1983 von Zigmond und Snaith in England entwickelten HADS und dieser gleichwertig und wird als objektiv eingeschätzt. Die Validierung der deutschen Version erfolgte an 6200 Patienten mit kardialen oder psychiatrischen Erkrankungen (Herrmann 1995). Das Cronbachs α und die Split-Half-Reliabilitäten liegen für beide Subskalen bei je .80. Untersuchungen der Stabilität des Verfahrens zeigten eine Retestreliabilität (2 Wochen) von über .80.

5.5. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 24. Zur statistischen Prüfung wurde jeweils eine einfaktorielle ANOVA ohne Messwiederholung genutzt ($\alpha = .05$). Für spezifische, a priori explizierte Gruppenvergleiche wurden bei signifikantem globalem Effekt Kontraste herangezogen. Hierbei wurde die Voraussetzung der Varianzhomogenität im Vorfeld auf Basis eines Levene-Tests geprüft. Für diesen wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = .20$ gewählt, da in diesem Fall der Beta-Fehler (d.h. die Annahme homogener Varianzen bei real heterogener Variabilität) als kritisch gelten muss. Bei signifikantem Levene-Test werden die Ergebnisse auf Basis korrigierter Freiheitsgrade für die Kontraste berichtet. Zur Beurteilung von Korrelationen wurden Pearson Korrelationskoeffizienten betrachtet ($\alpha = .05$).

Sofern nicht anders beschrieben, liegt das in der vorliegenden Arbeit akzeptierte α -Fehlerniveau bei 5%.

6 Ergebnisse

6.1. Unterschiede der verschiedenen Patientengruppen

6.1.1. Unterschiede hinsichtlich Angst in der Gruppe der Reizdarmpatienten, CED-Patienten, psychosomatischen Patienten sowie in den Kontrollgruppen.

Hinsichtlich Angst zeigt sich ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Reizdarm-Patienten und dem Mittel der CED- und der psychosomatischen Patienten ($t(120.46) = 3.03, p = .003$).

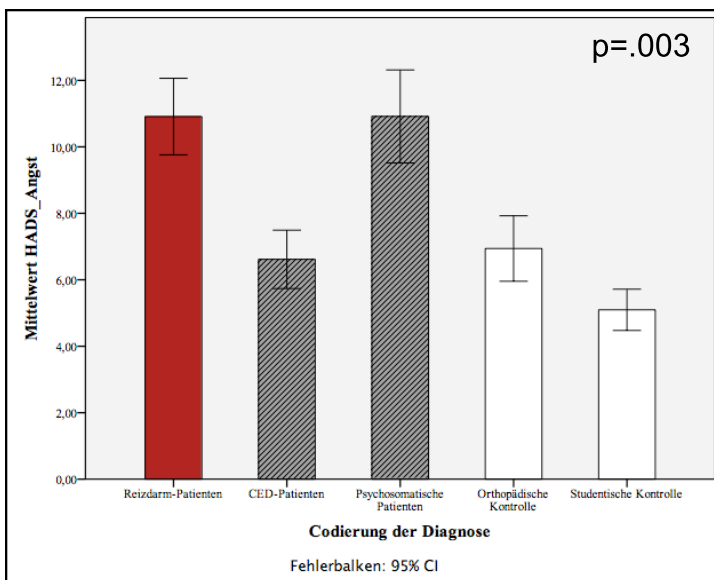


Abb. 4: Das Diagramm zeigt den Mittelwert der jeweiligen Stichproben für den Gesamtscore der Skala Angst des HADS-D. Die Fehlerbalken stellen jeweils das 95%-Konfidenzintervall dar.

6.1.2. Unterschiede hinsichtlich Depressivität in der Gruppe der Reizdarmpatienten, CED-Patienten, psychosomatischen Patienten sowie in den Kontrollgruppen.

Hinsichtlich Depressivität zeigt sich ein Unterschied zwischen Reizdarmpatienten und dem Mittel psychosomatischer und CED-Patienten ($t(120.47) = 2.38, p = .019$). Es zeigt sich, dass dieser Unterschied v.a. auf den Unterschied zwischen Reizdarm- und CED-Patienten zurückgeht, während psychosomatische und Reizdarm-Patienten sich nicht im Hinblick auf ihre Depressivität unterscheiden.

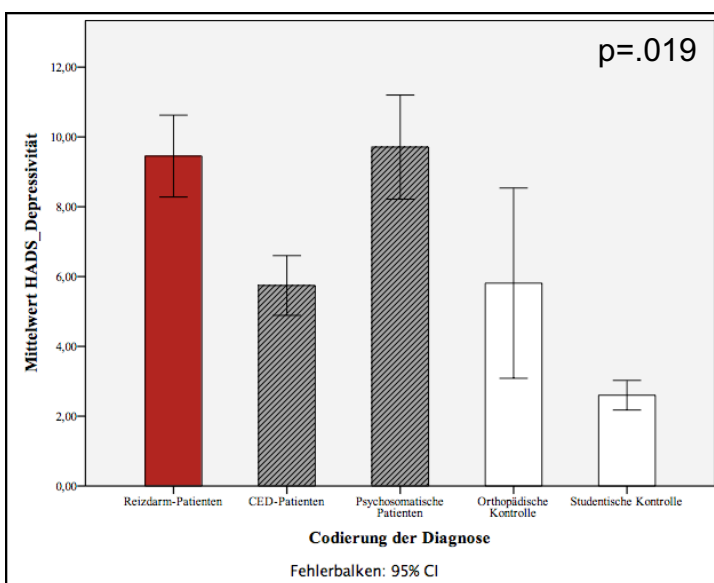


Abb. 5: Das Diagramm zeigt den Mittelwert der jeweiligen Stichproben für den Gesamtscore der Skala Depressivität des HADS-D. Die Fehlerbalken stellen jeweils das 95%-Konfidenzintervall dar.

6.1.3. Unterschiede hinsichtlich organspezifischer Symptome in der Gruppe der Reizdarmpatienten, CED-Patienten, psychosomatischen Patienten sowie in den Kontrollgruppen.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Reizdarm-Patienten und allen übrigen Gruppen ($t(176,47) = 6.74, p < .001$). Dabei zeigen Reizdarm-Patienten die höchsten organspezifischen Symptome. Auffällig ist die große Standardabweichung, d.h. heterogene Antworten, in der orthopädischen Kontrollgruppe.

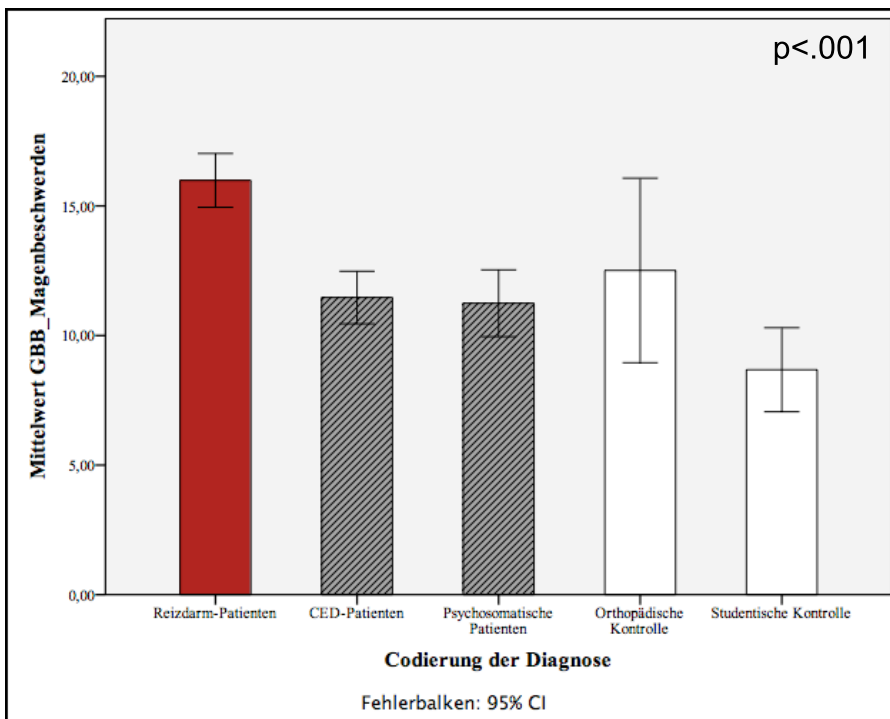


Abb. 6: Das Diagramm zeigt den Mittelwert der jeweiligen Stichproben für den Gesamtscore der Skala Magenbeschwerden des GBB-24. Die Fehlerbalken stellen jeweils das 95%-Konfidenzintervall dar.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Reizdarm-Patienten und dem Mittel aus CED- und psychosomatischen Patienten ($t(133,17) = 7,00, p < .001$). Dabei zeigen Reizdarm-Patienten im Mittel die höhere organspezifische Belastung, während CED- und psychosomatische Patienten sich nicht signifikant unterscheiden. Die Werte der Reizdarmpatienten sind für den Gesamtscore ($t(98,83) = 13,61, p < .001$) als auch für die Subskalen signifikant größer als jene der anderen Substichproben.

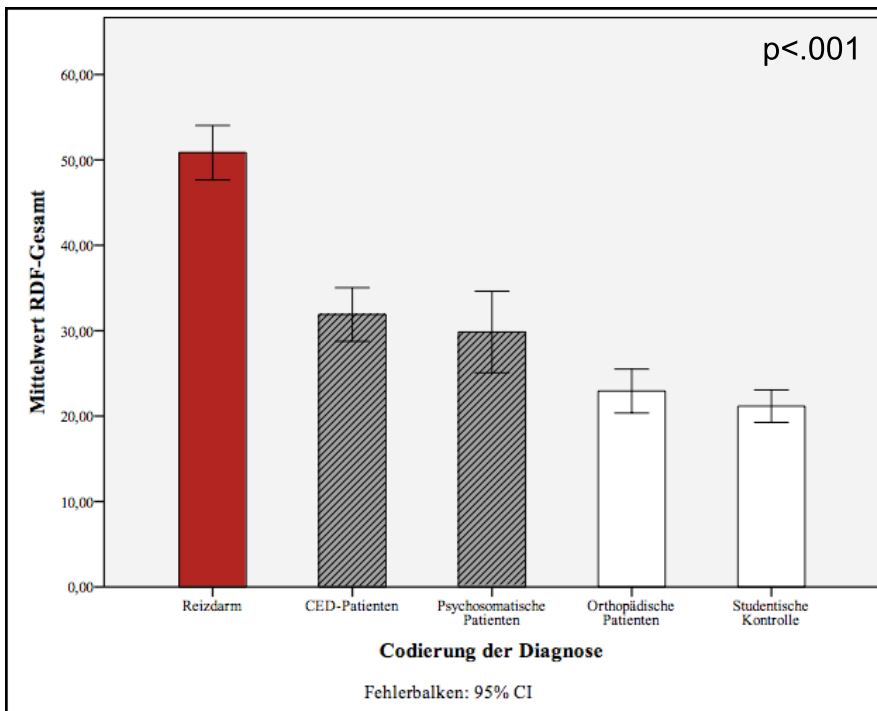


Abb. 7: Das Diagramm zeigt den Mittelwert der jeweiligen Stichproben für den Gesamtscore des RDF. Die Fehlerbalken stellen jeweils das 95%-Konfidenzintervall dar.

6.2. Korrelationen zwischen Darmbeschwerden (RDF) bzw. Allgemeinbeschwerden (GBB-24) und Angst sowie Depressivität (HADS-D) bei Reizdarmpatienten, CED-Patienten, psychosomatischen Patienten und bei den Kontrollgruppen aus orthopädischen Patienten und Studenten

In der Gruppe der Reizdarmpatienten zeigen sich keine bedeutsamen Korrelationen der Darmbeschwerden (RDF) mit der in der HADS-D erhobenen Angst und Depressivität.

In der Gruppe der CED-Patienten zeigt sich eine signifikante Korrelation der Darmbeschwerden (RDF) und der in der HADS-D erhobenen Angst. Es zeigt sich jedoch keine signifikante Korrelation mit der in der HADS-D erhobenen Depressivität.

In der Gruppe der psychosomatischen Patienten zeigt sich eine bedeutsame Korrelation der Darmbeschwerden (RDF) mit der in der HADS-D erhobenen Angst. Kein signifikanter Zusammenhang zeigt sich mit der erhobenen Depressivität des HADS-D.

In den Gruppen der orthopädischen und studentischen Probanden zeigt sich keine bedeutsame Korrelation der Darmbeschwerden (RDF) mit der in der HADS-D erhobenen Angst oder Depressivität.

Es findet sich in allen Gruppen eine signifikante Korrelation zwischen den Allgemeinbeschwerden im GBB-24 mit der in HADS-D erhobenen Angst und Depressivität.

Tab. 5: Korrelationen zwischen organspezifischen Symptomen und Angst sowie Depressivität in den unterschiedlichen untersuchten Gruppen

			HADS-Angst	HADS-D Depressivität
RDS-Patienten (n=65)	RDF	Korrelation nach Pearson	.149	.122
		Signifikanz*	.235	.033
	GBB-24	Korrelation nach Pearson	.460**	.514**
		Signifikanz*	.000	.000
CED-Patienten (n=74)	RDF	Korrelation nach Pearson	.373**	.233*
		Signifikanz*	.001	.045
	GBB-24	Korrelation nach Pearson	.440**	.389**
		Signifikanz*	.000	.001
Psychosomatischen Patienten (n=45)	RDF	Korrelation nach Pearson	.419**	.290
		Signifikanz	.004	.053
	GBB-24	Korrelation nach Pearson	.761**	.724**
		Signifikanz	.000	.000
Orthopädische Kontrollgruppe (n=72)	RDF	Korrelation nach Pearson	.198	-.080
		Signifikanz	.096	.504
	GBB-24	Korrelation nach Pearson	.523**	.487**
		Signifikanz	.000	.000
Studentische Kontrollgruppe (n=115)	RDF	Korrelation nach Pearson	.151	.197
		Signifikanz	.108	.035
	GBB-24	Korrelation nach Pearson	.550**	.535**
		Signifikanz	.000	.000

*Die Korrelation ist auf dem Niveau von .005 signifikant

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von .001 (2-seitig) signifikant.

In der Gesamtkohorte betrachtet, lässt sich in einer multiplen linearen Regression, in die Angst- und Depressionssymptome sowie der Beschwerdedruck als Prädiktoren eingehen und in der die Reizdarm-Symptom-Belastung das Kriterium in der linearen Regression darstellt, die Reizdarm-Symptom-Belastung signifikant auf der Basis der Angst- sowie depressiven Symptome und der Gesamt-Beschwerdebelastung vorhersagen [$F(3, 364) = 62.44, p < .001$]. Dabei lassen sich unabhängig vom Vorhersagewert einzelner Prädiktoren 34 % der Reizdarmsymptome gemeinsam durch alle Prädiktoren in der Gesamtstichprobe erklären (siehe Tabelle 6). Dies entspricht nach Cohen (Cohen 1988) einem starken Effekt ($R^2 = .583$). Tabelle 6 zeigt

außerdem die verschiedenen multiplen Korrelationskoeffizienten sowie die mit ihnen assoziierten Anteile aufgeklärter Varianz hinsichtlich der Reizdarmsymptomatik je Substichprobe.

Tab. 6: Vorhersagewert von Angst, Depressivität und Allgemeinbeschwerden auf die Reizdarmsymptome

(Sub-)Stichprobe	<i>R</i>	%
Gesamtstichprobe	.583	34
RDS-Patienten	.452	20
CED-Patienten	.429	18
Psychosomatische Patienten	.527	28
Orthopädische Patienten	.457	21
Studentische Kontrolle	.469	22

Effektstärken-Intervallen für Korrelationskoeffizienten nach Cohen (1988) für: .1-.3: kleiner Effekt; .3-.5: mittlerer Effekt; >.5 starker Effekt

Betrachtet man nun den Vorhersagebeitrag der einzelnen Prädiktoren (Angst- und Depressionssymptome sowie den Allgemeinbeschwerdedruck), so zeigt sich, dass in allen Subgruppen, außer in der CED-Kohorte, nur der Gesamtbeschwerdedruck des GBB-24 einen einzigartigen signifikanten Varianzanteil an den Reizdarmsymptomen bildet und für die Gesamtkohorte [$\beta = .52$, $t(364) = 8.48$, $p < .001$], für die RDS-Kohorte [$\beta = .50$, $t(61) = 3.73$, $p < .001$], für die psychosomatische Kohorte [$\beta = .55$, $t(41) = 2.38$, $p = .022$], für die orthopädische Kohorte [$\beta = .55$, $t(66) = 3.78$, $p < .001$] sowie für die studentischen Kontrollgruppe [$\beta = .55$, $t(110) = 5.21$, $p < .001$] beträgt. Angst- und Depressionssymptome erklären hier keinen bedeutsamen einzigartigen Varianzanteil mit Blick auf die Reizdarm-Symptomatik. In der CED-Stichprobe erklärt nur die Angstsymptomatik des HADS-D einen bedeutsamen einzigartigen Varianzanteil an den Reizdarmsymptomen [$\beta = .32$, $t(70) = 2.11$, $p = .039$].

Tab. 7: Prädiktorvariablen in der Gesamtkohorte sowie in den einzelnen Kohorten in Bezug auf die Reizdarmsymptome

Stichproben	Fragebögen	Beta	T	Signifikanz
Gesamt	HADS-D Angst	.032	.462	0.644
	HADS-D Depressivität	.051	.704	.482
	GBB-Gesamt	.524	8.477	<.001*
RDS-Patienten	HADS-D Angst	.031	.188	.851
	HADS-D Depressivität	.158	.929	.357
	GBB-Gesamt	.502	3.725	<.001*
CED-Patienten	HADS-D Angst	.321	2.107	.039
	HADS-D Depressivität	.076	.511	.611
	GBB-Gesamt	.236	1.942	.056
Psychosomatische Patienten	HADS-D Angst	.222	.948	.349
	HADS-D Depressivität	.255	1.154	.255
	GBB-Gesamt	.516	2.377	.022
Orthopädische Patienten	HADS-D Angst	.038	.238	.813
	HADS-D Depressivität	.174	1.167	.247
	GBB-Gesamt	.546	3.776	<.001*
Studentische Kontrollgruppe	HADS-D Angst	.188	1.588	.115
	HADS-D Depressivität	.006	.049	.961
	GBB-Gesamt	.554	5.205	<.001*

*Die Korrelation ist auf dem Niveau von .005 signifikant

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von .001 (2-seitig) signifikant.

7. Diskussion

7.1. Vorbemerkung

Die vorgelegte Studie beschäftigt sich mit dem Vergleich von Angst und Depressivität zwischen RDS-Patienten, psychosomatischen Patienten, CED-Patienten, Patienten mit muskuloskelettalen Beschwerden und einer Kontrollgruppe aus Medizinstudenten. Ebenfalls beschäftigt sich die Studie mit der Korrelation zwischen Angst und Depressivität und dem Vorhandensein von organspezifischen Beschwerden in Bezug auf den Gastrointestinaltrakt sowie mit subjektiven Allgemeinbeschwerden. Ziel der Studie war die Darstellung der organspezifischen Symptome und der psychischen Komorbidität der RDS-Patienten nicht nur anhand der oben ausgeführten Fragebögen, sondern auch im Vergleich zu psychisch erkrankten, CED Patienten und der Kontrollgruppe aus orthopädischen Patienten und gesunden Medizinstudenten.

7.2. Beantwortung der Fragestellung

Fragestellung I: Sind Reizdarmpatienten hinsichtlich Angst und Depressivität stärker belastet als psychosomatische Patienten, Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, orthopädischen Patienten und Studenten?

Antwort: Hinsichtlich Angst bzw. Depressivität zeigt sich ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Reizdarmpatienten und dem Mittel der CED-Patienten und der psychosomatischen Patienten ($t(120.46) = 3.03$, $p = .003$ bzw. ($t(120.47) = 2.38$, $p = .019$).

Ein Blick in die deskriptive Statistik zeigt, dass dies auf die deutlich geringere Angstbelastung und Depressivität bei CED-Patienten im Vergleich zu psychosomatischen Patienten zurückgeht, während sich RDS-Patienten und psychosomatische Patienten hinsichtlich ihres Angsterlebens bzw. Depressivität nicht unterscheiden.

Sowohl im Hinblick auf die Angstsymptomatik ($t(89,55) = 5.59, p < .001$) als auch auf die Depressionssymptome ($t(125,32) = 4.88, p < .001$) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Reizdarmpatienten und den Kontrollgruppen. Dabei zeigen die Reizdarmpatienten im Mittel deutlich erhöhte Angst und Depressivität verglichen mit orthopädischen Patienten und studentischen Probanden.

Fragestellung II: Leiden Reizdarmpatienten an stärker ausgeprägten organspezifischen Symptomen als psychosomatische Patienten, Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie orthopädische Patienten und studentische Probanden?

Antwort: Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Reizdarmpatienten und allen übrigen Gruppen sowohl in der Skala-Magenbeschwerden des GBB-24 ($t(176,47) = 6.74, p < .001$) als auch im Gesamtscore des RDF ($t(98,83) = 13.61, p < .001$). Dabei zeigen Reizdarm-Patienten die höchste organspezifische Symptomatik, auch im Vergleich zu den CED-Patienten.

Fragestellung III: Wie korrelieren die organspezifischen Beschwerden (RDF) sowie die Allgemeinbeschwerden (GBB-24) bei Reizdarmpatienten, CED-Patienten, psychosomatischen Patienten sowie orthopädischen Patienten und studentischen Probanden mit Angst und Depressivität (HADS-D)?

Antwort: In der Gruppe der Reizdarmpatienten zeigen sich keine bedeutsamen Korrelationen der Darmbeschwerden (RDF) mit der mittels HADS-D erhobenen Angst ($r = .15, p = .235$) und Depressivität ($r = .12, p = .333$). Mit der Gesamtbelastung im GGB-24 findet sich allerdings ein bedeutsamer Zusammenhang ($r = .44, p < .001$). Dabei ist ein höherer RDF-Score erwartungsgemäß mit einem höheren Gesamtbeschwerdedruck verbunden.

In der Gruppe der CED-Patienten zeigt sich eine signifikante Korrelation der Darmbeschwerden (RDF) und der mittels HADS-D erhobenen Angst ($r = .37, p < .001$).

Es zeigt sich keine signifikante Korrelation mit der Depressivität ($r=.23$, $p=.05$). Mit der Gesamtbelastung im GGB-24 findet sich allerdings ein bedeutsamer Zusammenhang ($r=.35$, $p < .002$).

In der Gruppe der psychosomatischen Patienten zeigt sich ebenfalls eine bedeutsame Korrelation der Darmbeschwerden (RDF) mit der in der HADS-D erhobenen Angst ($r=.42$, $p = .004$). Kein signifikanter Zusammenhang zeigt sich mit der erhobenen Depressivität des HADS-D ($r=.23$, $p=.05$). Mit der Gesamtbelastung im GGB-24 findet sich allerdings ein signifikanter Zusammenhang ($r=.50$, $p < .001$).

In den Kontrollgruppen aus orthopädischen Patienten und Studenten zeigen sich lediglich Zusammenhänge zwischen Darmbeschwerden (RDF) und der Gesamtbelastung des GBB-24 (orthopädische Patienten: $r=.31$, $p=.007$; Studenten $r=.45$, $p < .001$).

In allen fünf Kohorten wird die Reizdarmsymptom-Belastung durch die drei Prädiktoren (Angst und Depressivität des HADS-D und Allgemeinbeschwerdedruck GBB-24) vorherhersagt. In der Gesamtstichprobe lassen sich 34 % der Reizdarmsymptome gemeinsam durch alle Prädiktoren erklären.

Mit Blick auf die einzelnen Prädiktorvariablen erklärt jedoch - außer in der CED-Stichprobe - nur der Gesamtbeschwerdedruck im GBB einen signifikanten einzigartigen Varianzanteil der Reizdarmsymptome, für die Gesamtstichprobe [$\beta = .52$, $t(364) = 8.48$, $p < .001$], für die RDS-Patienten [$\beta = .50$, $t(61) = 3.73$, $p < .001$], für die psychosomatischen Patienten [$\beta = .55$, $t(41) = 2.38$, $p = .022$], für die orthopädische Patienten [$\beta = .55$, $t(66) = 3.78$, $p < .001$] und für die studentischen Kontrollgruppe [$\beta = .55$, $t(110) = 5.21$, $p < .001$]. Die Varianz, die Angst- und Depressionssymptome mit der Reizdarmsymptomatik teilen, ist also in diesen Gruppen bereits durch den Gesamtbeschwerdedruck erklärt bzw. ist ebenfalls in diesem inkludiert.

In der CED-Stichprobe mit Blick auf die einzelnen Prädiktorvariablen erklärt nur die Angstsymptomatik die Reizdarmsymptome [$\beta = .32$, $t(70) = 2.11$, $p = .039$]. Die Varianz, die Depressionssymptome sowie der Gesamtbeschwerdedruck mit der

Reizdarmsymptomatik teilen, ist also bereits durch die Angstsymptomatik erklärt bzw. ist ebenfalls in dieser inkludiert.

7.3. Diskussion der Ergebnisse

Fragestellung I:

Hypothesenkonform sind Reizdarm- und psychosomatische Patienten stärker von Angst und Depressivität betroffen als CED-Patienten und orthopädische Patienten. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte erwartungsgemäß die geringste Belastung durch Angst und Depressivität. Dieses Ergebnis kann die Daten einer großen Metaanalyse aus dem Jahr 2017 untermauern, auch hier zeigte sich, dass RDS-Patienten in Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe häufiger unter Angst und Depressivität leiden (Changhyun 2017). Die psychosomatischen Patienten waren ähnlich mit Angst und Depressivität belastet wie die RDS-Patienten. Bei unserer Hypothese haben wir eine stärkere Belastung erwartet. Die psychosomatischen Patienten waren bereits unter Therapie und hospitalisiert. Durch den Behandlungseffekt lässt sich möglicherweise die geringer als zu erwartende Belastung durch Angst und Depressivität erklären.

Hervorzuheben ist, dass CED-Patienten und orthopädische Patienten eine höhere Belastung durch Angst und Depressivität als die Gruppe der Medizinstudenten aufweisen. Bereits in mehreren Studien zeigte sich eine höhere Belastung durch Angst und Depressivität bei Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen sowie CED-Patienten (Nowakowsky 2016, Krishnan 1985, Muhammad 2013, Gracie 2018). Insbesondere ältere Patienten leiden häufig an einer Koexistenz zwischen chronischen muskuloskelettalen Schmerzen und Depression (Blyth 2017). Ebenfalls zeigte sich eine erhöhte Komorbidität von Angst, Depression und chronischen Schmerzen bei weiblichen Patienten (Muhammad 2013). In der vorgelegten Studie wurde keine Subgruppenanalyse hinsichtlich des Alters und des Geschlechts in Zusammenhang mit Angst und Depressivität in der Kontrollgruppe durchgeführt. In weiteren Berechnungen wären diese Analysen erstrebenswert, da die HADS-Werte für Angst und Depressivität mit dem Alter ansteigen (Hinz 2001).

Interessant ist hier, dass die Antwort in der Gruppe der orthopädischen Patienten in Bezug auf die Skala Depressivität sehr heterogen ausgefallen ist. Hier lässt sich über einen Unterschied bei chronischen und akuten Schmerzen sowie deren Einfluss auf die Psyche diskutieren. Eine Unterscheidung zwischen chronischem und akutem Schmerz wurde nicht durchgeführt. Hier wäre eine weitere Analyse hinsichtlich des zeitlichen Auftretens von Schmerz und Depression interessant.

Fragestellung II:

Hypothesenkonform zeigen RDS-Patienten stärkere organspezifische Symptome als psychosomatische Patienten. In der Gruppe der psychosomatischen Patienten zeigten sich jedoch stärkere dyspeptische und organspezifische Beschwerden als erwartet und diese waren mit der Gruppe der CED-Patienten vergleichbar. Dies könnte Anhand der Nebenwirkungen einer antidepressiven oder anxiolytischen Therapie erklärt werden.

Die eingeschlossenen psychosomatischen Patienten litten an Angststörungen, Depression und somatoformen Störungen und standen unter einer medikamentösen Therapie. Häufig eingesetzte Antidepressiva sind bekannt dafür, dass sie gastrointestinale Beschwerden verursachen können. Hierzu zählen neben Übelkeit und Motilitätsstörungen auch Diarrhö und Obstipation (Carreiro 2015). Die Medikation wurde in dieser Studie jedoch nicht erfasst.

Auffallend ist allerdings, dass die Symptombelastung der CED-Patienten nicht wie erwartet oberhalb der Symptombelastung der Reizdarmpatienten liegt. Die Symptomausprägung der CED-Patienten ist vergleichbar mit der Belastung der psychosomatischen Kohorte. Nach Brähler et al. korreliert das Vorhandensein subjektiver körperlicher Beschwerden nicht zwangsläufig mit dem Vorhandensein organmedizinischer Befunde. Die eingeschlossenen CED-Patienten unterzogen sich bereits alle einer medikamentösen Therapie. Es ist davon auszugehen, dass dadurch bereits eine suffiziente Symptomkontrolle erfolgen konnte. Beides kann erklären, dass CED-Patienten leichtere organspezifische Symptome als RDS-Patienten aufweisen.

Hervorzuheben ist ebenfalls, dass orthopädische Patienten an stärker ausgeprägten dyspeptischen Beschwerden leiden als CED- und psychosomatische Patienten. Im RDF-Gesamtscore zeigen sie jedoch niedrigere Werte als die CED- und psychosomatischen Patienten. Die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika könnte sowohl die dyspeptischen Beschwerden als auch die Größe der Standardabweichung erklären. In dieser Studie wurden jedoch keine Daten in Bezug auf Medikamenteneinnahmen erhoben.

Die studentische Kontrollgruppe zeigt die leichteste organspezifische Symptomatik. Nichtsdestotrotz lagen ihre Werte oberhalb der Normalpopulation, was auf eine erhöhte psychische Belastung in der aktuellen Lebenssituation während des Medizinstudiums zurückgeführt werden kann (Chrzanowska D 2004).

Fragestellung III:

In dieser Studie konnten wir in RDS-Patienten keinen Zusammenhang zwischen der im RDF gemessenen organspezifischen Symptomausprägung und der im HADS-D gemessenen Angst sowie Depressivität feststellen. Obwohl dies anhand des bio-psychozialen Modells und der etablierten cerebro-intestinalen Achse zu erwarten wäre, ist anzumerken, dass die Komplexität und Heterogenität der Krankheitsentstehung und der Aufrechterhaltung des RDS eventuell nicht zulassen würde, dass eine lineare Beziehung zwischen der organspezifischen Symptomausprägung des RDS und Angst bzw. Depressivität bei RDS-Patienten besteht. RDS-Patienten, bei denen die Krankheitsentstehung und Aufrechterhaltung auf der Basis des bio-psychozialen Modells erklärt werden können, können einen geringeren RDS-Score aufweisen, jedoch stärker unter Angst bzw. Depressivität leiden. Wiederum würde man erwarten, dass bei Patienten mit einem post-infektiösen RDS die organspezifische und nicht die psychische Symptomatik führend ist. Die Feststellung dieser Vermutung könnten wir mit einer spezifischen Subgruppenbildung in den RDS-Patienten anhand einer Klassifikation der unterschiedlichen Entstehungsmechanismen erreichen. Trotzdem konnten wir eine bedeutsame

Korrelation zwischen Allgemeinbeschwerdedruck und Angst sowie Depressivität in der RDS-Kohorte feststellen.

Bei den CED-Patienten ließ sich eine Korrelation zwischen dem RDF-Score und der im HADS-D gemessenen Angst darstellen. Eine aktuelle prospektive Studie zeigte die bidirektionale Beziehung der cerebro-intestinalen Achse in CED-Patienten (Gracie 2018). Die Korrelation der Symptomausprägung konnte man sowohl in unserer als auch in der oben genannten Studie hinsichtlich Angst, jedoch nicht hinsichtlich Depressivität feststellen.

Ein weiterer Hinweis auf die bidirektionale Beziehung der cerebro-intestinalen Achse konnten wir in der Gruppe der psychosomatischen Patienten feststellen, wo sich eine Korrelation, trotz fehlender organischer Ursachen bzw. diagnostizierter Erkrankung, zwischen der in RDF gemessenen organspezifischen Symptomausprägung und der im HADS-D gemessenen Angst fand. In der RDS-Kohorte gab es, wie oben bereits erwähnt, diese Korrelation jedoch nicht. Aus dieser statistischen Auswertung könnten wir eine Hypothese ableiten, nach der die Darmsymptome bei den psychosomatischen Patienten hauptsächlich ein Angstäquivalent darstellen, bei den RDS-Patienten jedoch nicht. Um dies zu untersuchen bzw. belegen, sind Datenerhebung bezüglich der Medikation und verschiedenen Messzeitpunkte notwendig.

In sämtlichen Patientengruppen sowie in der studentischen Kontrollgruppe lassen sich bedeutsame Korrelationen zwischen dem Allgemeinbeschwerdedruck und der im HADS-D gemessenen Angst sowie Depressivität nachweisen. Bereits in der Normierung der Kurzform des GBB, dem GGB-24, zeigten sich Korrelationen zwischen dem dort eingesetzten Gießen-Test (Skala 4; Depressivität) und allen Skalen des GBB (Brähler 2000). In einer weiteren Studie, in der Angst und Depressivität in der über 60-jährigen Allgemeinbevölkerung untersucht wurden, zeigte sich ebenfalls eine bedeutsame Korrelation zwischen dem im GGB-24 gemessenen Allgemeinbeschwerdedruck und der im HADS-D gemessenen Angst und Depressivität (Schwarz 2001).

Hinsichtlich des Vorhersagewertes der RDS-Symptomausprägung konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der RDS-Symptomausprägung und den

Prädiktoren Angst, Depressivität und Allgemeinbeschwerden dargestellt werden. In den einzelnen Gruppen zeigte sich allerdings, dass – abgesehen von der CED-Kohorte - der größte Anteil der Varianzaufklärung bereits durch den Gesamtbeschwerdedruck erfolgt. Das bedeutet, dass hauptsächlich Allgemeinbeschwerden die gastrointestinale Symptomausprägung in diesen Kohorten beeinflussen. Hervorzuheben ist allerdings, dass in der CED Kohorte der größte Anteil der Varianzaufklärung durch den Prädiktor Angst des HADS-D erfolgt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass weder der Prädiktor Allgemeinbeschwerden noch der Prädiktor Angst die Symptomausprägung des RDS eigenständig beeinflusst. Es ist anzunehmen, dass alle drei Prädiktoren in allen Patientenkohorten die Symptomausprägung mit unterschiedlicher Gewichtung beeinflussen.

7.4. Methodenkritik

Folgende Limitation der Studie ist zu berücksichtigen:

Die Größe der einzelnen Patientenstichproben ist aufgrund von Rekrutierungsproblemen heterogen ausgefallen. Es konnten lediglich 65 Patienten in die Reizdarmstichprobe eingeschlossen werden. Es wurde zwischen RDS und PI-RDS nicht unterschieden. Eine Replikation der Studie mit einer größeren Anzahl an Patienten und eine Aufteilung der Genese des RDS ist erstrebenswert.

Eine saubere Datenerhebung bzgl. Medikamenten, die Nebenwirkungen auf den gastrointestinalen Takt haben, sollte ebenfalls in die statistische Auswertung einbezogen werden, um das mögliche Beeinflussen des RDF bzw. GBB-24 zu untersuchen.

Verlaufsuntersuchung mit mehreren Messzeitpunkten, größeren Patientenkohorten und sauberer Datenerhebung sind für die Überprüfung der postulierten Zusammenhänge notwendig.

7.5. Konsequenz der Arbeit

Die Ergebnisse haben klinische Relevanz, da RDS-Patienten eine vergleichbare Ausprägung an Angst und Depressivität wie psychosomatische Patienten zeigten und dies die Therapie des RDS maßgeblich beeinflussen kann.

Basierend auf dem bio-psychosozialen Modell und dem Modell der cerebro-intestinalen Achse kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die Überprüfung und Behandlung von Angst und Depressivität in RDS-Patienten auch die somatische Symptomatik dieser Patienten verbessern könnte. Diese Komorbiditäten sollten regelmäßig und systematisch überprüft und behandelt werden.

Einige Studien deuten darauf hin, dass psychologische Interventionen das Management der Entwicklung der gastrointestinalen Störungen sowie die Lebensqualität der Patienten verbessern können, selbst wenn sich diese Patienten in Remission befinden (Savas 2003).

Obwohl die Rolle der Psychotherapie in mehreren Studien analysiert wurde (Brandt 2002; Solmaz 2003), war der Aufbau in den meisten Studien unzureichend (Occhipinti 2012) und die Wirksamkeit dieser Therapien sollte in zukünftigen Studien genau untersucht werden.

In dieser Studie konnte bestätigt werden, dass CED-Patienten auf psychisches Wohlbefinden überwacht werden sollten, da ihre Symptomausprägung mit Angst korreliert. In einer aktuell vorgelegten Studie wurde diese Korrelation beschrieben (Gracie et al. 2018).

Die frühzeitige Erkennung von Angst und Depressivität, auch in leichter Ausprägung, ist insbesondere deshalb wichtig, da beide unbehandelt die Lebensqualität verringern, höhere Gesundheitskosten verursachen (z. B. mehr Arztbesuche, mehr diagnostische Untersuchungen, lange Krankenhausaufenthalte), die Compliance verringern und das Risiko für die Entwicklung und den Progress psychischer Störungen sowie die Mortalität erhöhen können.

8. Literaturverzeichnis

Alander T, Heimer G, Svardsudd K, Agreus L (2008): Abuse in women and men with and without functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci* 53(7):1856–1864.

Aggarwal VR, MacBeth J, Zakrzewska JM, Lunt M, Macfarlane GJ (2006): The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? *Int J Epidemiol*: 468-76.

Andresen V, Keller J, Holtmann G, Layer P (2008): Funktionelle Erkrankungen. In: Layer P, Rosien U (Hrsg.) *Praktische Gastroenterologie* 3. Auflage Elsevier.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. edition, Version 1 (March 2017).

Berman S, Suyenobu B, Naliboff BD, Bueller J, Stains J, Wong H, Mayer EA (2012): Evidence for alterations in central noradrenergic signalling in irritable bowel syndrome. *Neuroimage* 63(4):1854–1863.

Blyth FM, Noguchi N: Chronic musculoskeletal pain and its impact on older people. *Best Pract Clin Rheumatol*. 2017; 31(2):160-168.

Brähler E, Scheer J (1995): der Gießener Beschwerdebogen GBB (Handbuch) 2. Überarbeitete Auflage. Hans Huber Bern.

Brähler E, Schuhmacher J, Brähler C (2000): Erste Gesamtdeutsche Normierung der Kurzform des Gießener Beschwerdeboogens GBB-24. *Psychother. Psychosom. med. Psychol.* 50: 14-21.

Brähler E, Hinz A, Scheer J (2006): Gießener Beschwerdebogen GBB-24. Handbuch. 3. erweiterte Auflage. Hans Huber, Bern.

Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, Locke GR, Olden K, Peterson W, Talley N (2002): Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 97(11 Suppl):S7–26.

Burisch J., Jess T., Martinato M., Lakatos P.L. (2013): The burden of inflammatory bowel disease in Europe, *J. Crohn's Colitis* 7 (4); 322–337.

Camilleri M, Chey WY, Mayer EA et al. (2001): A randomized controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosetron in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med*; 161: 1733–1740.

Camilleri M (2005): Mechanisms in IBS: something old, something new, something borrowed. *Neurogastroenterol Motil.*; 17:311–6. [PubMed: 15916617].

Carreiro F, Coelho S, Horta A, Sá J (2015): Adynamic ileus and diarrhoea: a rare adverse effect of antidepressants: *BMJ Case Rep*.

Canavan C, West J, Card T (2014): Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *AP&T Alimentary Pharmacology Therapeutics*. 40: 1023-1034.

Cannon W.B. (1975): *Wut, Hunger, Angst und Schmerz: eine Physiologie der Emotionen. Aus d. Engl. übers. von Helmut Junker. Hrsg.: Thure von Uexküll.* Urban und Schwarzenberg, München/Berlin/Wien, ISBN 978-3-541-07031-2.

Changhyun Lee, Eunyoung Doo, Ji Min Choi, Seung-ho Jang, Han-Seung Ryu, Ju Yup Lee, Jung Hwan Oh, Jung Ho Park, and Yong Sung Kim; Brain-Gut Axis Research Group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility (2017): The Increased Level of Depression and Anxiety in Irritable Bowel Syndrome Patients Compared with Healthy Controls: Systematic Review and Meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*, Vol 23 No. 3 July 2017.

Chrzanowska D, Wdowiak L, Bojar I (2004): The origin of stress, its causes, symptoms and frequency of appearance among the students of Medical University of Lublin. *Ann Univ Mariae Curie Skolodowska Med.*;59(1):438-43.

Cohen, J. (1988): Statistical power analysis for the behavioral sciences (2. Auflage). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Dean BB, Aguilar D, Barghout V, et al (2014): The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol 6: 71-80.

Demyttenaere K, Bruffaert R, Lee S, et al (2007): Mental disorders among Persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Survey. Pain 129 129(3): 332-342.

Dieppe PA, Lohmander LS (2005): Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. Lancet 365: 965-973.

Douglas A, Drossman DA, Zhiming LI, Andruzzi E, Temple RD, Nicholas J. Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensens P, Corazziari E, Richter JE, Koch GG (1993): U.S. Householder Survey of Functional Gastrointestinal Disorders Prevalence, Sociodemography, and Health Impact *Digestive Diseases and Sciences, Vol. 38, No. 9 (September 1993), pp. 1569-1580.*

Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazziari E, et al. (1993): U.S. hosholder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, soziodemography and health impact. Dig Dis Sci; 38(9):1569-80.

Drossman DA (1999): Do psychosocial factors define symptom severity and patient status? Am J Med 1999; 107:41S–50S.

Drossman DA (2004): Functional abdominal pain syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol; 2: 353–65.

Drossman DA, Hasler WL (2016). Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology; 150:1257–1261.

Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC (2003): Distinctive clinical, psychological, and histological features of post-infective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2003;98: 1578–83.

Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. (1996): A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*; 31: 463–468.

Fischbein DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS (1997): Chronic pain-associated depression: Antecedent or consequence of chronic Pain? A review. *Clin J Pain* 13:116-137.

Fond G., Anderson L., Hamadani, N., Boukouaci W., Dargel A., Oliveira J., Roger M., Tamouza R., Leboyer M., Boyer L. (2014): Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2014) 264:651–660 DOI 10.1007/s00406-014-0502-z.

Ford AC, Forman D, Bailey AG et al. (2008): Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1229–1239; quiz 1240.

Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Quigley EM, Task Force on the management of Functional Bowel Disorders (2014): American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *AM J Gastroenterol.*; 109 Suppl 1: S2-S6.

Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS et al.(2009): Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut*; 58: 367–378.

Ford AC, Lacy BE, Talley NJ (2017): Irritable bowel syndrome: *N Engl J Med* 2017;376:2566-78. DOI: 10.1056/NEJMra1607547.

Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Wallander MA et al. (2000): Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.*; 35: 306–311.

Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al (2014): A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut*; 63:1617-25.

Gracie DJ, Guthrie EA, Hamlin PJ, Ford AC. (2018): Bi-directionality of Brain-Gut Interactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan 31. pii: S0016-5085(18)30068-4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.027.

Graubner B (2010): Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10.Revision; German modification (Version 2010 – Stand 16. Oktober 2009.). ICD-10-GM. Köln Dt. Ärzte-Verl.

Graff LA, Walker JR, Bernstein CN (2009): Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of co- morbidity and management. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1105–1118.

Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS (2006): Postinfectious irritable bowel syndrome—a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101: 1894–9.

Hatcher S, Arrol B (2008): Assesment and management of medically unexplained Symptoms. *BNL* 2008 May 17; 336 (7653): 1124-1128.

Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P (2014): Irritable bowel syndrome: Relations with functional, mental and somatoform disorders. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28; 20(20): 6024-6030. Published online 2014 May 28. don:10.3748/wjg.v20.i20.6024.

Hellstrom PM, Saito YA, Bytzer P, Tack J, Mueller-Lissner S, Chang L (2011): Characteristics of acute pain attacks in patients with irritable bowel syndrome meeting Rome III criteria. *Am J Gastroenterol*; 106:1299- 1307.

Henningsen P, Löwe B (2006): Depression, pain and somatoform disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006 Jan; 19(1): 19-24.

Herrmann C, Buss U (1994): Vorstellung und Validierung einer deutschen Version der "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HAD-Skala); ein Fragebogen zur Erfassung des psychischen Befindens bei Patienten mit körperlichen Beschwerden. *Diagnostica*, 40, 143-154.

Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith R (1995): HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin; Testdokumentation und Handanweisung. Bern: Hans-Huber.

Herschbach P, Heinrich G, von Rad M. Psychological factors in functional gastrointestinal disorders (1999): characteristics of the disorders or of the illness behavior? *Psychosom Med*; 61(2):148-53.

Hinz A, Brähler E (2001): Normative values for the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in the German population. *J Psychosom Res.* 2011 Aug;71(2):74-8. Epub 2011 Mar 2.

Hope V, Henderson M (2014): Medical student depression, anxiety and distress outside North America: a systematic review. *Medical Education in Review.* 09 September 2014.

Hungin APS, Chang L, Locke GR, Dennis EH, Barghout V. (2005): Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther.*;21(11):1365e75.

International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders. Statistics of IBS. Milwaukee (WI), Februar 2015.

Irvine AJ, Chey WD, Ford AC (2017): Screening for celiac disease in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterology* 2017; 112:65-76.

Jones MP, Dilley JB, Drossman D, Crowells MD (2006): Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil*, 18, 91-103.

Jones MP, Tack J, Van Oudenhove L, et al. (2017): Mood and anxiety disorders precede development of functional gastrointestinal disorders in patients but not in the population. *Clin Gastroenterol Hepatol*.

Joraschky P., Petrowski K. (2011): Angststörungen Hrsg.: Adler R. H., Herzog W., Joraschky P., Köhle K., Langewitz W., Söllner W., Wesiack W., et al. Uexküll Psychosomatische Medizin theoretische Modelle und klinische Praxis 7. Auflage Urban und Fischer, Seite 699-711.

Knight JR, Locke GR, Zinsmeister, Schleck CD, Talley NJ (2015): Family history of mental illness or alcohol abuse and the irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res*. 2015 Mar;78(3):237-41.

Ko J.K., Auyeung K.K. (2014): Inflammatory bowel Disease: Etiology Pathogenesis and Current Therapie. *Current Pharmaceutical Design*; 20, 1082-1096.

Köllner V., Rupp S. (2012): Psychosomatische Aspekte in der Orthopädie,

Krishnan KR, France RD, Pelton S, McCann UD, Davidson J, Urban BJ (1985): Chronic pain and depression. II. Symptoms of anxiety in chronic low back pain patients and their relationship to subtypes of depression. *Pain*: 22: 289-94. *Der Orthopäde* 41:136-146.

Lackner JM, Jaccard J, Krasner SS et al. (2007): How does cognitive behavior therapy for irritable bowel syndrome work? A mediational analysis of a randomized clinical trial. *Gastroenterology*; 133: 433–444.

Langewitz W, Degen L (2016): Funktionale Störungen – somatoforme Störungen. Hrsg.: Köhle K, Herzog W, Joraschky P, Kruse J, Langewitz W, Söllner W, Wesiack W. et al.: Uexküll Psychosomatische Medizin theoretische Modelle und klinische Praxis 8. Auflage Urban und Fischer, Seite 724-757.

Layer P, Andersen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff S, Claßen M, Enck P, Frieling T, Haag S, Holtmann G, Karaus M, Kathemann S, Keller J, Kuhlbusch-Zicklam R, Kruis W, Langhorst J, Matthes H, Mönnikes H, Müller-Lissner S, Musial F, Otto B, Rosenberger C, Schemann M, van der Voort I, Preiß J (2011): S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) *Z Gastroenterol* 49: 237-293.

Le Doux (1998): Fear and the Brain: Where have we been, and where are we going *Biol Psychiatry* 44: 1229-1238.

Lee YY, Waid A, Tan HJ, Chua SB, Whitehead WE (2012): Validity and reliability of the Malay-language translation of the Rome III Diagnostic Questionnaire for irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 27(4):746–750.

Lee YY, Annamalai C, Rao SSC (2017): Post-infectious Irritable Bowel Syndrom. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017 Sep 25; 19(11):56.

Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M et al. Meta-analysis (2004): The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*; 20: 1253–1269.

Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, Bradley LA, Francisconi C, Drossman DA, Creed F (2006): Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 130(5):1447–1458. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.057.

Locke GR III, Weaver AL, Melton LJ III, Talley NJ (2004): Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:350 –357.

Lomax AE, Fernandez E, Sharkey KA (2005). Plasticity of the enteric nervous system during intestinal inflammation. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 4–15.

Main CJ, Waddell G (2004): Beliefs about back pain in: Waddell G (ed.) *The back-pain revolution*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 225-239.

Mayer EA, Collins SM (2002): Evolving pathophysiologic models of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2002; 122: 2032–48.

McFarland LV, Dublin S. (2008): Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2650– 2661.

Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al (2016): Bowel Disorder. *Gastroenterology*; 18: S0016-5085(16)00222-5.

Melzack R. (2005): Evolution of the Neuromatrix Theory of Pain. The Prithvi Raj Lecture: Presented at the Third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona, 2004. *Pain Practice*, Volume 5, Issue 2, 85-94.

Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., Ghali W.A., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H.W., Kaplan G.G.(2012): Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review, *Gastroenterology* 142 (1) (2012) 46–54.

Muhammad Amir Sagheer, Muhammad Farhan Khan, Salman Sharif (2013): Association between chronic low back pain, anxiety and depression in patients at a tertiary care centre. *J Pak Med Assoc.* 2013 Jun;63(6):688-90.

Müller-Lissner SA, Pirk O (2002): Irritable bowel syndrome in Germany. A cost of illness study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 14: 1325–9.

Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. (2001): A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 13: 1143–1147.

Nowakowsky J, Chrobak AA, Dudek D: Psychiatric illnesses in inflammatory bowel diseases – psychiatric comorbidity and biological underpinnings. *Psychiatric Pol* 2016, 23;50(6):1157-1166.

Occhipinti K, Smith JW (2012): Irritable bowel syndrome: a review and update. *Clin Colon Rectal Surg* 25(1):46–52. doi:10. 1055/s-0032-1301759.

O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P et al. (2005): Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*; 128: 541–551.

Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, Chang L, Crowell MD, Keefer L, Lembo AJ, Parkman HP, Rao SS, Sperber A, Speigel B, Tack J, Vanner S, Walker LS, Whorwell P, Yang Y (2016): Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology*; Smm16-5085(16)00180-3.

Patacchioli FR, Angelucci L, Dellerba G, Monnazzi P, Leri O (2001): Actual stress, psychopathology and salivary cortisol levels in the irritable bowel syndrome (IBS). *J Endocrinol Invest*; 24: 173–7.

Pereira D, Severo M, Barros H, Branco J, Santos RA, Ramos E (2013): The effect of depressive symptoms on the association between radiographic osteoarthritis and knee pain: a cross-sectional study. *BMC Muscul Disorders* 2013; 14: 1–9.

Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J et al. (2005): Bulking agents, anti-spasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003460.

Robinson A, Lee V, Kennedy A et al. (2006): A randomized controlled trial of self-help interventions in patients with a primary care diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gut*; 55: 643–648.

Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA: ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656-76.

Rusu L, Dumitrascu DL (2015): Epidemiology of irritable bowel syndrome in the former communist countries from Eastern Europe: a systematic review. *Clujul Med*. 2015.

Schaefer E, Ewe K. (1990): The treatment of irritable colon. Efficacy and tolerance of buscopan plus, buscopan, paracetamol and placebo in ambulatory patients with irritable colon. *Fortschr Med*; 108: 488– 492.

Schäfer S, Weidner KJ, Hoppner J, Becker N, Friedrich D, Stokes CS, Lammert F, Köllner V (2017): Design and Validation of a German version of the GSRS-IBS- an analysis of its psychometrics quality and factorial structure. *BMC gastroenterology* 17:139.

Schlitenwolf M (2011): Orthopädie Hrsg.: Adler R. H., Herzog W., Joraschky P., Köhle K., Langewitz W., Söllner W., Wesiack W., et al. Uexküll Psychosomatische Medizin theoretische Modelle und klinische Praxis 7. Auflage Urban und Fischer, Seite 1058-1066.

Schwarz R, Gunzelmann Th, Hinz A, Brähler E (2001): Angst und Depressivität in der über 60-jährigen Allgemeinbevölkerung. *Originalien Dtsch. Med. Wschr.* 126: 611-615.

Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gison PR (2008). Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 6:765-71.

Silk DB (2001): Impact of irritable bowel syndrome on personal relationships and working practices. *Eur. J Gastroenterol Hepatol*; 13: 1327-32.

Solmaz M, Kavuk I, Sayar K (2003): Psychological factors in the irritable bowel syndrome. *Eur J Med Res* 8(12):549–556.

Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Goshal UC, Gwee KA, Hungin APS, Kang JY, Minhu C, Schmulson M, Bolotin A, Friger M, Freud T, Whitehead W (2017): The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*; 66(6)1075-1082.

Spiegel B, Harris L, Lucak S, et al. (2009): Developing valid and reliable health utilities in irritable bowel syndrome: results from the IBS PROOF Cohort. *Am J Gastroenterol*; 104:1984-91.

Stubbs B., Aluko Y., Mynt PK, Smith TO (2016): Prevalenz of depressive symptoms and anxiety in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Age an Aging* 2016; 45:228-235. Published by Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society.

Surdea-Blaga T, Baban A, Dumitrascu D (2012): Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome.

Sweetser S, Camilleri M, Linker Nord SJ, et al (2009). Do corticotropin releasing factor-1 receptors influence colonic transit and bowel function in women with irritable bowel syndrome? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 296: G1299-G1306.

Tache Y, Martinez V, Million M, Rivier J (1999). Corticotropin-releasing factor and the brain-gut motor response to stress. *Can J Gastroenterol* 1999; 13(Suppl. A): 18A–25A.

Thabane M, Kottachchi D, Marshall J (2007): Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26:535–44.

Thabane M, Marshall JK (2009). Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2009; 15:3591–6.

Tougas G. (2000): The autonomic nervous system in functional bowel disorders. *Gut*; 47(Suppl. 4): iv78–80; discussion iv87.

Wiklund I, Fullerton S, Hawkey C, Jones R, Longstreth G, Mayer E, Peacock R, Wilson I, Naesdal J (2003): An irritable bowel syndrome-specific symptom questionnaire: development and validation *Scand J Gastroenterol*;38 :947-954.

World Health Organisation (WHO) (Version 2016): Constitution of the world Health Organisation: Basic documents. Genf. ICD-10-WHO.

World Health Organisation (WHO) (Version 2018): Constitution of the world Health Organisation: Basic documents. Genf. ICD-11-WHO.

Wouters MM, Balemans D, Van Wanrooy S, et al. (2016): Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016;150(4):875-87. e9.

Zheng L, Lai Y, Lu W, et al. (2015): Pinaverium reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a multi-center, randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(7):1285-1292.e1.

9. Anhang

9.1. Reizdarmfragebogen- deutsche Version

Bitte entscheiden Sie sich auf einer Skala von 1 bis 7, wie die folgenden Fragen auf Sie zutreffen wobei,

1= überhaupt keine Beschwerden
2= geringfügige Beschwerden
3= leichte Beschwerden
4= mäßige Beschwerden
5= mäßig starke Beschwerden
6= starke Beschwerden
7= sehr starke Beschwerden

	1	2	3	4	5	6	7
1. Litten Sie in der vergangenen Woche unter Bauchschmerzen?							
2. Litten Sie in der vergangenen Woche unter Schmerzen oder Beschwerden im Bauchraum, die sich nach Stuhlgang lösten?							
3. Litten Sie in der vergangenen Woche unter abgehenden Blähungen?							
4. Litten Sie in der vergangenen Woche unter Blähungsgefühl?							
5. Litten Sie in der vergangenen Woche unter Verstopfung?							

6. Litten Sie in der vergangenen Woche unter Durchfall (häufiger Stuhlgang)?							
7. Litten Sie in der vergangenen Woche unter flüssigem Stuhlgang?							
8. Litten Sie in der vergangenen Woche unter hartem Stuhlgang?							
9. Litten Sie in der vergangenen Woche unter dem dringenden Bedürfnis zur Toilette zu müssen, um ihren Darm zu entleeren?							
10. Litten Sie in der vergangenen Woche unter dem Gefühl, dass ihr Darm nach dem Stuhlgang nicht vollständig entleert war?							
11. Litten Sie in der vergangenen Woche unter Völlegefühl, kurz nachdem sie mit der Mahlzeit begonnen hatten?							
12. Litten Sie in der vergangenen Woche unter Völlegefühl, das noch lange nach dem Essen anhielt?							
13. Litten Sie in der vergangenen Woche unter einem sichtbar aufgeblähten Bauch?							

9.2. Gießener Beschwerdefragebogen- 24

	nicht	kaum	einigermaßen	erheblich	stark
Schwächegefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzklopfen,-jagen,- stolpern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Druck- oder Völlegefühl im Bauch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übermäßiges Schlafbedürfnis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gelenk oder Gliederschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindelgefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kreuz- oder Rückenschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nacken-oder Schulterschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kloßgefühl, Gefühl der Enge oder Würgen im Hals	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aufstoßen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sodbrennen oder saures Aufstoßen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rasche Erschöpfbarkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Müdigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gefühl der Benommenheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schweregefühl oder Müdigkeit in den Beinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mattigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stiche, Schmerzen oder Ziehen in der Brust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magenschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anfallsweise Atemnot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Druckgefühl im Kopf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anfallsweise Herzbeschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9.3. Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version

<p>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit/ gelegentlich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht 	<p>Ich fühle mich in meiner Aktivität gebremst</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> fast immer <input type="checkbox"/> sehr oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
<p>Ich kann mich heute noch so freuen wie immer</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ganz genau so <input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr <input type="checkbox"/> nur noch ein wenig <input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht 	<p>Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> sehr oft
<p>Mich überkommt eine schreckliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ja, sehr stark <input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht 	<p>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="checkbox"/> möglicherweise, ich kümmere ich mich zu wenig darum <input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum, wie immer
<p>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer <input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel <input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger <input type="checkbox"/> überhaupt nicht 	<p>Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ja, tatsächlich immer <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> nicht sehr <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
<p>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit <input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit aber nicht allzu oft <input type="checkbox"/> nur gelegentlich / nie 	<p>Ich blicke mit Freude in die Zukunft</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> nicht sehr <input type="checkbox"/> überhaupt nicht

<p>Ich fühle mich glücklich</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> meistens 	<p>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> nicht sehr oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
<p>Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ja, natürlich <input type="checkbox"/> gewöhnlich schon <input type="checkbox"/> nicht oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht 	<p>Ich kann mich an einem guten Buch, an einer Radio-oder Fernsehsendung freuen</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> eher selten <input type="checkbox"/> sehr selten

10. Danksagung

Besonderer Dank gilt Frau Dr. Besch in Neunkirchen für ihre große Unterstützung bei der Rekrutierung der Reizdarmpatienten. Ebenfalls danke ich Sarah Katharina Schäfer für die statistische Auswertung meiner Arbeit.

Nicht zuletzt danke ich meine großartigen Deutschlehrerinnen Ulrike und Kathrin Niederländer.