

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie,
Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Campus
Virchow-klinikum, der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Veränderungen der Serotoninkinetik am Serotonin-
Reuptake-Transporter (SERT) bei Reizdarmpatienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Karl Julius Büchner

aus Scherzingen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. H. Mönnikes
 2. Prof. Dr. med. R. Karaus
 3. Priv.– Doz. Dr. med. C. Baumgarten

Datum der Promotion: 07.09.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Einführung	7
1.2	Das Reizdarmsyndrom	8
1.2.1	Definition: Die Diagnosekriterien	8
1.2.2	Diagnosestellung	10
1.2.3	Epidemiologie	11
1.2.4	Pathophysiologisches Konzept	11
1.1.1	Therapie	12
1.2.5	Die Komorbidität des Reizdarmsyndroms	13
1.3	Das serotoninerge System und das Reizdarmsyndrom	14
1.3.1	Die physiologische Rolle des Serotonins im enterischen Nervensystem	14
1.3.2	Der Serotonin-Reuptake-Transporter (SERT)	15
1.3.3	Die Rolle des SERT in der Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms	16
1.3.4	Die Rolle des SERT in der Pathogenese affektiver Erkrankungen	17
1.4	Fragestellung	17
2	Methoden	19
2.1	Studiendesign	19
2.2	Bestimmung der SERT-Parameter	21
2.2.1	Hintergrund	21
2.2.2	Blutentnahme	21
2.2.3	Serotoninkonzentration	21
2.2.4	Serotoninaufnahme	22
2.2.5	V_{\max} und K_m	22
2.3	Psychometrie und Symptomerleben	23
2.3.1	Das Beck-Depressions-Inventar (BDI)	23
2.3.2	Hospital Anxiety and Depression Scale: Deutsche Version (HADS-D)	24
2.3.3	Fragebogen zum Gesundheitszustand: SF-12	25
2.3.4	Gastrointestinaler Symptomfragebogen	26
2.4	Datenanalyse	27
2.4.1	Datenerhebung	27
2.4.2	Auswertung der Fragebögen	27
2.4.3	Statistik	27

3	Ergebnisse	28
3.1	Klinische Daten	28
3.1.1	Demographische Daten und Subgruppenbildung der Reizdarmpatienten	28
3.1.2	Demographische Daten der Subgruppen der Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollen mit Bestimmung von V_{\max} und K_m	31
3.2	SERT-Parameter.....	33
3.2.1	Vergleich der SERT-Parameter am Thrombozyten zwischen der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten und gesunden Kontrollen.....	33
3.2.2	Die SERT-Parameter der gebildeten Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten	37
3.2.2.1	Vergleich der SERT-Parameter der gebildeten Subgruppen und der gesunden Kontrollen.....	37
3.2.2.2	Vergleich der SERT-Parameter zwischen den gebildeten Subgruppen	38
3.2.2.3	Grafische Darstellung: Die SERT-Parameter der gebildeten Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten	42
3.2.3	Einfluss des Geschlechts auf die SERT-Parameter am Thrombozyten von Reizdarmpatienten und gesunden Kontrollen	46
3.2.3.1	Vergleich der SERT-Parameter weiblicher und männlicher Reizdarmpatienten.....	46
3.2.3.2	Vergleich der SERT Parameter weiblicher und männlicher Reizdarmpatienten der gebildeten Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten	46
3.2.3.3	Einfluss des Geschlechts auf die SERT-Parameter der gesunden Kontrollen	50
3.2.4	Einfluss des Alters auf die SERT-Parameter am Thrombozyten.....	51
3.2.4.1	Einflüsse des Alters auf die SERT-Parameter am Thrombozyten bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und bei gesunden Kontrollen.....	51
3.3	Psychometrie und Symptomerleben bei den Patienten mit Reizdarmsyndrom	52
3.3.1	Mittelwerte und relative Häufigkeiten der an den Reizdarmpatienten erhobenen psychometrischen Scores (BDI, HADS-D).....	52
3.3.2	Mittelwerte der an den Reizdarmpatienten erhobenen Scores zum erlebten Schweregrad der Symptomatik (SF-12, Gastrointestinaler Symptomfragebogen).....	53

3.3.3	Mittelwerte und relative Häufigkeiten der an den Reizdarmpatienten erhobenen psychometrischen Scores (BDI, HADS-D), für Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten	54
3.3.4	Einflüsse des Alters auf die psychometrischen und symptombezogenen Scores der untersuchten Reizdarmpatienten: Korrelationen.....	55
3.3.5	Geschlechtsunterschiede	56
3.3.6	Zusammenhänge zwischen psychometrischen und symptombezogenen Fragebögen.....	57
3.3.6.1	Korrelationen von psychometrischen und symptombezogenen Fragebögen	57
3.3.6.2	Korrelationen zwischen den Scores der psychometrischen Fragebögen.....	58
3.4	Zusammenhänge zwischen SERT-Parametern und in psychometrischen und symptombezogenen Fragebogen erhobenen Scores.....	59
3.4.1	SERT-Parameter und psychometrische Fragebögen: Korrelationen.....	59
3.4.1.1	Zusammenhänge zwischen den SERT-Parametern und den Scores der psychometrischen Fragebögen bei der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten.....	59
3.4.1.2	Zusammenhänge zwischen den SERT-Parametern und den Scores der psychometrischen Fragebögen bei den Subgruppen der Reizdarmpatienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten	60
3.4.1.3	Vergleich der SERT-Parameter von psychometrisch auffälligen und psychometrisch unauffälligen Patienten.....	62
3.4.1.4	Vergleich der psychometrischen Scores von Patienten mit extremen SERT-Parametern.....	65
3.4.2	SERT-Parameter und symptombezogene Fragebögen: Korrelationen	67
3.4.2.1	Zusammenhänge zwischen den SERT-Parametern und den Scores der symptombezogenen Fragebögen bei der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten ..	67
3.4.2.2	Zusammenhänge zwischen den SERT-Parametern und den Scores der psychometrischen Fragebögen bei den Subgruppen der Reizdarmpatienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten	68
4	Diskussion	72
4.1	Die Kinetik des Serotoninaufnahme und die psychometrischen Scores der Reizdarmpatienten.....	72
4.1.1	Epidemiologische Daten	72
4.1.2	SERT-Parameter.....	73
4.1.3	Psychometrie und Symptomerleben.....	76

4.1.4 Zusammenhänge zwischen SERT-Parametern, Symptomerleben und Psychometrie	78
4.2 Mögliche Ursachen und Auswirkungen der abnormen Serotoninkinetik	80
4.3 Abschließende Beurteilung	84
5 Zusammenfassung	86
6 Literaturverzeichnis	88
7 Anhang	95

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Reizdarmsyndrom gehört zu der Gruppe der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen. Nach den Kriterien der Rom-III-Konsensus-Konferenz werden diese in acht Hauptgruppen, u. a. Ösophagusstörungen, gastroduodenale Störungen, Darmstörungen, funktionelles abdominelles Schmerzsyndrom, unterteilt; dabei tritt das Reizdarmsyndrom, nach der funktionellen Dyspepsie, am zweithäufigsten auf.

Das Reizdarmsyndrom ist durch abdominelle Schmerzen in Verbindung mit Stuhlgangsunregelmäßigkeiten charakterisiert. Voraussetzung für die Diagnose eines Reizdarmsyndroms ist der Ausschluss organischer oder laborchemischer Veränderungen, die die Beschwerden verursachen oder erklären könnten. Die Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms ist nicht vollständig verstanden, so dass ein kausales Therapiekonzept derzeit nicht zur Verfügung steht.

Aus diesem Grund, aber auch aufgrund der Tatsache, dass jeder einzelne Betroffene unter starken Einschränkungen der Lebensqualität leidet, und durch eine gehäufte Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen und Arbeitsausfall auch enorme sozioökonomische Kosten entstehen, kommt der weiteren Untersuchung seiner Pathophysiologie eine besondere Bedeutung zu. Konsens ist ein multimodaler Erklärungsansatz, der Störungen verschiedener gastrointestinaler Funktionen, u.a. der Motilität, der Sekretion und der Sensitivität, aber auch psychosoziale Faktoren und Wechselwirkungen zwischen zentralem und enterischem Nervensystem („brain-gut-axis“) berücksichtigt.

Bei den meisten pathophysiologischen Erklärungsmodellen zum Reizdarmsyndrom und funktionellen gastrointestinalen Störungen überhaupt, kommt dem Neurotransmitter Serotonin (5-HT) eine entscheidende Rolle zu. Dabei ist der Serotonin-Reuptake-Transporter (SERT) entscheidend an der Steuerung serotoninerger Signale beteiligt. Darüber hinaus sind Pharmaka, welche in das serotoninerge System eingreifen, effektiv in der Behandlung funktioneller GI-Störungen. Gleichzeitig ist bekannt, dass Patienten mit einem Reizdarmsyndrom häufig eine Überlappung mit anderen intestinalen und/oder

extraintestinalen Krankheitsbildern aufweisen. Insbesondere eine Komorbidität mit affektiven Störungen, z.B. Angststörungen und Depression, ist häufig beschrieben. Hierbei handelt es sich ebenfalls um Störungen, bei denen Veränderungen des Serotonin-Metabolismus und der Funktion des Serotonintransporters nachgewiesen sind.

Ziel dieser Arbeit ist es, einerseits Veränderungen im Serotonin-Stoffwechsel und andererseits mögliche affektive Veränderungen in einer definierten Population von Patienten mit Reizdarmsyndrom zu beschreiben und zudem einen Vergleich mit gesunden Probanden anzustellen. In einem dritten Schritt sollen mögliche Zusammenhänge zwischen Alterationen des Serotonin-Metabolismus und affektiven Auffälligkeiten untersucht werden.

1.2 Das Reizdarmsyndrom

1.2.1 Definition: Die Diagnosekriterien

Seit Frühling 2006 besteht die neue Klassifikation für funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen der Rom-III-Konsensus-Konferenz, welche auf Symptomen basiert, die als Diagnosekriterien dienen und in wissenschaftlichen Studien als Einschlusskriterien angewandt werden (siehe Tab. 1)(32).

(Drossman 2006).

A. Functional esophageal disorders

B. Functional gastroduodenal disorders

- B1. Functional dyspepsia
- B1a. Postprandial distress syndrome
- B1b. Epigastric pain syndrome
- B2. Belching disorders
- B2a. Aerophagia
- B2b. Unspecified excessive belching
- B3. Nausea and vomiting disorders
- B3a. Chronic idiopathic nausea
- B3b. Functional vomiting
- B3c. Cyclic vomiting syndrome
- B4. Rumination syndrome in adults

C. Functional bowel disorders

- C1. Irritable bowel syndrome
- C2. Functional bloating
- C3. Functional constipation
- C4. Functional diarrhea
- C5. Unspecified functional bowel disorders

D. Functional abdominal pain syndrome

E. Functional gallbladder and Spincter oddi (SO) disorders

F. Functional anorectal disorders

G. Functional disorders: Neonates and toddlers

H. Functional disorders: Children and adolescents

- H1. Vomiting and aerophagia
 - H1a. Adolescent rumination syndrome
 - H1b. Cyclic vomiting syndrome
 - H1c. Aerophagia
- H2. Abdominal pain related functional gastrointestinal disorders
 - H2a. Functional dyspepsia
 - H2b. Irritable bowel syndrome
 - H2c. Abdominal migraine
 - H2e. Childhood functional abdominal pain
 - H2e1. Childhood functional abdominal pain syndrome
- H3. Constipation and incontinence
 - H3a. Functional constipation
 - H3b. Nonretentive fecal incontinence

Tab. 1. Auszüge aus der Klassifikation funktioneller Magen-Darm-Erkrankungen nach der Rom-III-Konsensus-Konferenz: Hauptgruppen und Teile der Untergruppen unter Berücksichtigung des hier im Fokus stehenden Reizdarmsyndroms (ohne Subgruppen A, E, F, G)(31).

Die deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankheiten (DGVS) veröffentlichte Anfang des Jahres 2011 gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Neugastroenterologie und Motilität (DGNM) eine neue S3-Leitlinie zum Reizdarmsyndrom, mit einer neuen Definition. Die Intention war unter anderem, den Schweregrad stärker zu akzentuieren, sowie die Möglichkeit der Diagnosestellung trotz nachgewiesener Pathologien zu gewährleisten (bisher solitär Ausschlussdiagnose)(65). Unter anderem wird, um das Reizdarmsyndrom von banalen Verdauungsbeschwerden abzugrenzen, eine relevante Beeinträchtigung verlangt. Die Definition ist in Tab. 2 dargestellt.

Die Krankheit des Reizdarmsyndroms (RDS; Irritable Bowel Syndrome/IBS) liegt vor, wenn alle 3 Punkte erfüllt sind:

- 1.) Es bestehen chronische, d. h. länger als 3 Monate¹ anhaltende Beschwerden (z.B. Bauchschmerzen, Blähungen), die von Patient und Arzt auf den Darm bezogen werden und in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen.
- 2.) Die Beschwerden sollen begründen, dass der Patient deswegen Hilfe sucht und/ oder sich sorgt und so stark sein, dass die Lebensqualität hierdurch relevant beeinträchtigt wird.
- 3.) Voraussetzung ist, dass keine für andere Krankheitsbilder charakteristischen Veränderungen vorliegen, welche wahrscheinlich für diese Symptome verantwortlich sind.

Tab. 2. Definition des Reizdarmsyndroms nach den S3-Leitlinie zum Reizdarmsyndrom(65)

Basierend auf dem vorherrschenden Stuhlgangsverhalten können drei RDS-Subtypen unterschieden werden(31):

- Reizdarmsyndrom mit diarrhoeprädominantem Stuhlgangsverhalten (RDS-D)
- Reizdarmsyndrom mit obstipationsprädominantem Stuhlgangsverhalten (RDS-C)
- Reizdarmsyndrom mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (Wechsel zwischen Diarrhoe und Obstipation: RDS-A)

1.2.2 Diagnosestellung

Die Diagnose eines Reizdarmsyndroms wird auf der Basis des von dem Patienten berichteten Beschwerdebildes und einer adäquaten Ausschlussdiagnostik gestellt; eine positive Diagnosestellung ist bisher nicht möglich. Anhand der oben dargestellten Kriterien kann ein Reizdarmpatient bezüglich seines Stuhlgangverhaltens weiter klassifiziert werden.

Bei Anamneseerhebung ist darauf zu achten, den Beginn, die Dauer, den zeitlichen Verlauf, vorangegangene Infekte und Antibiotikagabe, die Intensität sowie eine allfällige Progredienz

¹ Eine Symptombdauer > 2-3 Wochen, aber < 3 Monate rechtfertigt noch nicht die Diagnose eines Reizdarmsyndroms. Dennoch gelten die Empfehlungen zum Management (Diagnostik, Therapie) des Reizdarmsyndroms auch für diese Patienten, denn auch diese Patienten bedürfen einer diagnostischen Abklärung und können therapeutisch nicht vertröstet werden. Eine Symptombdauer < 2-3 Wochen ist hingegen nicht gegenstand der aktuellen Leitlinien(104).

der geschilderten Symptome und auch Begleitbeschwerden zu erfassen. Fieber, gastrointestinale Blutung/Anämie, Gewichtsverlust, Nachtschweiss und Erwachen durch nächtliche Beschwerden gelten als Alarmsymptome und sollten durch erweiterete symptomorientierte Diagnostik abgeklärt werden.

Als Basisdiagnostik empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) die körperliche Untersuchung, Labordiagnostik, die ein Blutbild und eine Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG) oder das C-reaktive Protein (CRP) einschließt, ein Urinsediment, eine Abdomensonografie und ggf. eine Koloskopie. Darüber hinaus gehende spezielle diagnostische Massnahmen sollten symptomorientiert und zum gezielten Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen eingesetzt werden(65).

1.2.3 Epidemiologie

Gastrointestinale Beschwerden, deren Ursache eine funktionelle gastrointestinale Erkrankung ist, sind ein häufiger Grund für einen Arztbesuch, sowohl im niedergelassenen Bereich als auch im Krankenhaus. Nach der funktionellen Dyspepsie ist das Reizdarmsyndrom der häufigste Vertreter der funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen(72). Die meisten Studien gehen von einer Prävalenz des Reizdarmsyndroms bei 10 bis 15% der Erwachsenen aus, und kommen zu einem Verhältnis von Frauen zu Männern zwischen 2:1 und 1:1; gehäuft sind Menschen im jüngeren Alter betroffen(46, 94, 110). Die Symptome des Reizdarmsyndroms kommen und gehen, eine Überlappung mit anderen funktionellen gastroenterologischen Erkrankungen ist häufig(92, 110).

Das Reizdarmsyndrom führt zu starken Einschränkungen der Lebensqualität (111), und führt zu hohen Kosten für die Gesundheitssysteme; diese entstehen sowohl primär durch Diagnose und Therapie des Reizdarmsyndroms, insbesondere durch wiederholte Arztbesuche und redundante diagnostische Massnahmen als auch und in einem noch größeren Ausmass sekundär durch Kosten, wie Arbeitsausfälle und Frühberentungen(69, 73). So wird in den Vereinigten Staaten von Amerika von 1,6 Milliarden Dollar direkter und 19,2 Milliarden Dollar indirekter Kosten pro Jahr ausgegangen(95).

1.2.4 Pathophysiologisches Konzept

Die neueren Erkenntnisse in der Pathophysiologie zeigen, dass das Reizdarmsyndrom nicht auf einem einfachen Ursache-Wirkungsprinzip beruht, sondern ein weiter umfassendes biopsychosoziales Modell greifen muss; dieses erlaubt uns, sowohl physiologische Ursachen als auch psychosoziale und sozio-kulturelle Einflüsse miteinzubeziehen. In diesem Modell stehen Einflüsse, die den Umgang mit der Erkrankung mitbestimmen, wie Stressverhalten

oder soziale Unterstützung, und von Umgebungseinflüssen und genetischen Faktoren abhängen, einer Abnormalität des Verdauungstraktes, wie z.B. Veränderungen der bakteriellen Flora, gegenüber. Vermittler ist die sogenannte brain-gut-axis, unter der man im weitesten Sinne den neuronalen Kontakt zwischen Verdauungssystem und zentralem Nervensystem versteht(31, 34).

Zentrale wissenschaftliche Beobachtungen der Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms betreffen so unter anderem die im Folgenden aufgeführten Gebiete: Genetische Prädisposition, psychosoziale Faktoren, Motilitätsstörungen, viszerale Hypersensitivität und übergreifend die ZNS-ENS-Interaktion („brain-gut-axis“)(29).

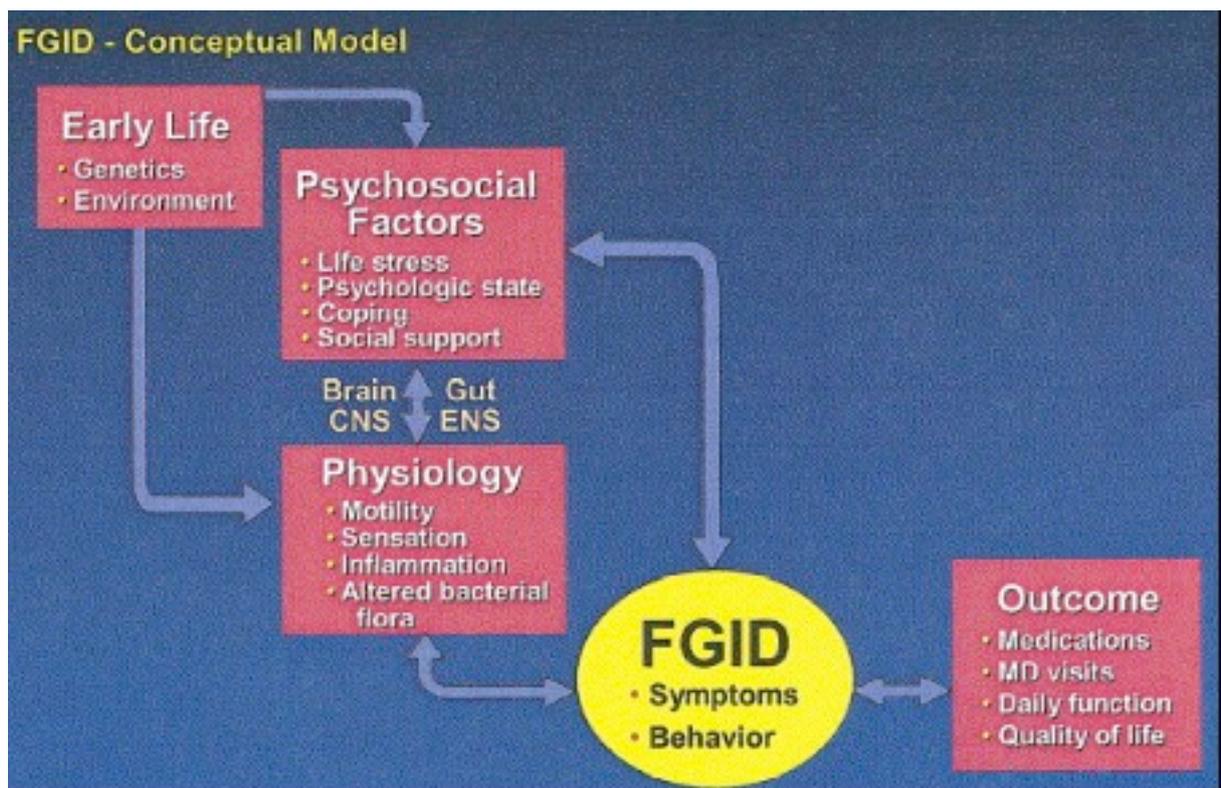


Abb. 1. Schematische Darstellung des biopsychosozialen Modells unter Vermittlung der brain-gut-axis, entnommen aus ‚The functional gastrointestinal disorders and the Rome III Process‘(29).

1.1.1. Therapie

Trotz Fortschritten in den pathophysiologischen Erklärungsmodellen ist die Therapie des Reizdarmsyndroms immer noch häufig unbefriedigend. Ärztliche Allgemeinmaßnahmen, medikamentöse Therapien des dominierenden Symptoms und der häufig assoziierten psychosozialen Störung (z.B. Depression) sowie psychotherapeutische Maßnahmen bilden die Grundlage der Behandlung; dabei richtet sich die Intensität der Maßnahmen nach dem Schweregrad des Reizdarmsyndroms(55).

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach der überwiegenden Symptomatik. Hauptsächlich angewandt werden Spasmolytika, Antidiarrhoika, Laxantien, Ballaststoffe, Gallensäurebinder, aber auch SSRI und TZA^a. Bei diesen Arzneimittelgruppen ist allerdings darauf hinzuweisen, dass ihre Wirksamkeit teilweise in größeren Studien noch belegt werden muss. TZA und SSRI sind aber etabliert und werden erfolgreich eingesetzt(81, 103). Eine gute Studienlage liegt für die Serotonin-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten vor (u.a. für Tegaserod, ein 5-HT₄-Agonist (bei Reizdarmsyndrom mit obstipationsprädominantem Stuhlgangsverhalten) und für Alosetron, ein 5-HT₃-Antagonist (bei Reizdarmsyndrom mit diarrhoeprädominantem Stuhlgangsverhalten). Aktuell ist aber keine dieser Substanzen in Deutschland zur Behandlung des Reizdarmsyndroms zugelassen(81, 103).

Eine Reihe weiterer Wirkstoffe zur Pharmakotherapie des Reizdarmsyndroms, wie Probiotika, Neurohormone (z.B. Melatonin) oder Phytopharmaka befinden sich derzeit in der Entwicklung oder werden in Studien auf ihre Effizienz untersucht. Ziel aktueller Forschung beim RDS sind sogenannte ‚targeted receptor active agents‘, Substanzen mit rezeptorspezifischer Wirkung. Dazu zählen CRF-Rezeptor-Antagonisten, κ-Opioid-Rezeptor-Agonisten, Neurokinin-Rezeptor-Antagonisten und Chloridkanalaktivatoren(81, 103).

1.2.5 Die Komorbidität des Reizdarmsyndroms

Patienten mit Reizdarmsyndrom haben neben den reizdarmspezifischen Symptomen oft ein breites Spektrum weiterer Beschwerden. Andere funktionelle gastrointestinale Erkrankungen^b(29), aber auch extraintestinale Beschwerden, wie Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, urogenitale Beschwerden, Miktionsbeschwerden und Fibromyalgie(110). Man geht davon aus, dass unter Berücksichtigung der Komorbiditäten neue Subgruppen mit speziellen auf sie zugeschnittenen therapeutischen Ansätzen gebildet werden können(92). Von psychiatrischen Erkrankungen, wie Panik- und Angsterkrankungen, Depressionen und posttraumatischen Störungen wird oft berichtet(28, 66). Dabei wird davon ausgegangen, dass zwischen 54% und 94% der Reizdarmpatienten, welche medizinische Hilfe in Anspruch nehmen, die diagnostischen Kriterien zumindest einer psychiatrischen Erkrankung erfüllen, mit den höchsten Prävalenzen für Depression und Angsterkrankungen(110). Dabei führen

^a SSRI und TZA sind, in niedrigen Dosierungen, vor allem bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Schmerzen, die auf andere Maßnahmen nicht ansprechen, oder bei Patienten mit psychischer Komorbidität indiziert. Dabei kann auch ihr Nebenwirkungsprofil (Obstipation bzw. Diarrhoe) therapeutisch ausgenutzt werden(81).

^b Bis zu 50 % der Patienten mit Reizdarmsyndrom erfüllen auch die Kriterien einer funktionellen Dyspepsie(29).

aber gerade diese Komorbiditäten zu einer erhöhten Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, und Patienten mit psychischen Auffälligkeiten berichten von stärkeren Symptomen, wobei angenommen wird, dass die psychischen Auffälligkeiten zu stärkerer Wahrnehmung der Symptomatik und nicht die Schwere der Symptomatik zu psychischen Auffälligkeiten führt(28, 110).

1.3 Das serotoninerge System und das Reizdarmsyndrom

1.3.1 Die physiologische Rolle des Serotonins im enterischen Nervensystem

Neben seinen Funktionen im zentralen Nervensystem (Stimmungsregulation, Schmerzentstehung, Schlafregulation, Hungerregulation, Sexualität(3)), spielt Serotonin (5-Hydroxytryptophan, 5-HT) eine entscheidende Rolle im Enterischen Nervensystem (ENS) des Verdauungstraktes, in dem sich 95% des körperlichen Serotonins befinden(35, 41). Das Serotonin wird dabei vor allen Dingen in Enterochromaffinen Zellen (EC-Zellen) des GI-Trakts aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan gebildet(14), in basalen Granula gelagert(108) und schließlich auf mechanische und andere Stimuli wie Nahrungsbestandteile hin überwiegend in die Mukosa freigesetzt(88, 113). Dort initiieren sie über 5-HT_{1P}- und 5-HT₄-Rezeptoren peristaltische und sekretorische Reflexe(23, 45, 82) und vermitteln über 5-HT₃-Rezeptoren dem ZNS sensorische Informationen(8, 90)(siehe Abb. 2). Somit ist 5-HT an der Entstehung und Weiterleitung gastrointestinaler Beschwerden beteiligt. Um eine überschüssige Aktivierung oder Desensitivierung zu verhindern, muss das Serotonin von seinem Wirkungsort entfernt werden. Diese Aufgabe übernimmt der Serotonin-Reuptake-Transporter (SERT), der auch in der Membran von Enterozyten lokalisiert ist(19, 20, 22, 70). Ein Teil des Serotonins gelangt aber auch in die Blutbahn, wo es von Thrombozyten aufgenommen wird(26). Die Thrombozyten, welche selber in Ermangelung einer Tryptophanhydroxylase kein Serotonin bilden können, spielen eine wichtige Rolle in der Hämostase des Serotonins, und benötigen es im Rahmen der Blutgerinnung als Plättchenaktivator (in Verbund mit ADP) und Vasokonstriktor(86). Eine medikamentöse Blockade des SERT durch SSRI scheint zu einer erhöhten Rate von Blutungereignissen zu führen(47).

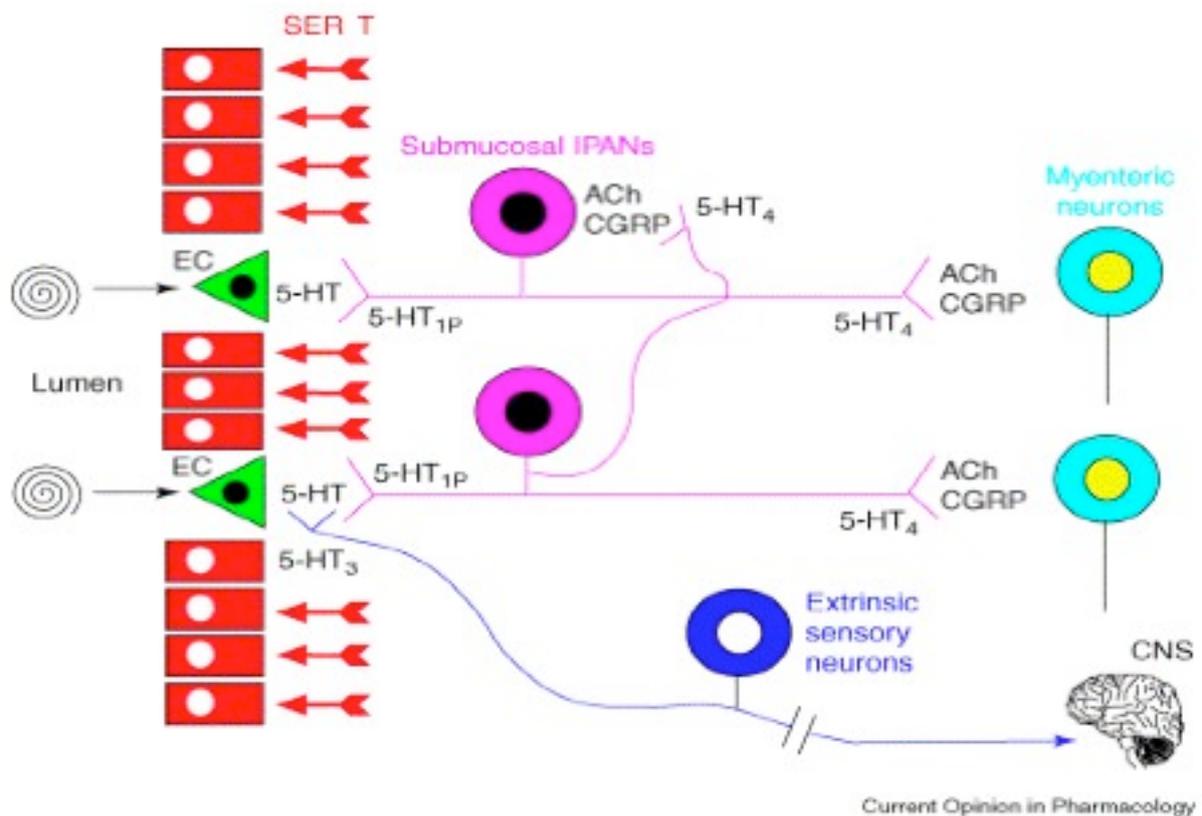


Abb. 2. Schematische Darstellung der Regulation von Sensitivität und Motilität durch aus Enterochromaffinen Zellen (EC) freigesetztes Serotonin (5-HT) und Wiederaufnahme in Enterozyten (entommen aus ‚Gershon, D.: Plasticity in serotonin control mechanisms in the gut‘(40)).

1.3.2 Der Serotonin-Reuptake-Transporter (SERT)

Wie viele Rezeptoren können 5-HT-Rezeptoren desensitivieren; um eine wiederholte Stimulation zu gewährleisten, muss das Serotonin also abgebaut werden. Die das Serotonin abbauenden Enzyme, hauptsächlich die Monoamin-Oxidase, sind intrazellulär lokalisiert; Serotonin als Base transfundiert nur minimal durch Lipid-Doppelmembranen, muss also Carrier-vermittelt aus dem synaptischen Spalt bzw. von seinem Wirkungsort entfernt werden. Dafür ist in erster Linie der SERT verantwortlich, der eine über tausendfach höhere Affinität zu Serotonin besitzt als andere unspezifische Kationentransporter, die ebenfalls am Reuptake mitwirken(54, 107).

Der menschliche SERT wird durch ein einziges Gen auf Chromosom 17q11.2 codiert, und gehört zur Gruppe der Na^+/Cl^- -abhängigen Transporter; deren Transportmechanismen unterliegen den Gesetzen enzymatischer Reaktionen, und lassen sich durch die Michaelis-Menten-Gleichung beschreiben, und in Lineweaver-Burk- bzw.- Eadie-Hofstee-Diagrammen darstellen(76). Nach bisherigen Erkenntnissen ist er überall im menschlichen Organismus derselbe, Isotypen konnten keine gefunden werden(9, 54, 68, 89).

1.3.3 Die Rolle des SERT in der Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms

Für die Entstehung reizdarmtypischer Symptome werden Veränderungen in der Motilität, Sekretion und Sensitivität des Gastrointestinaltrakts angenommen(29, 62). An der Vermittlung und Steuerung dieser Funktionen ist Serotonin und somit auch der SERT entscheidend beteiligt. In verschiedenen Studien konnten Hinweise auf Veränderungen des serotoninergen Systems bei Reizdarmpatienten gefunden werden. So wiesen Reizdarmpatienten im Plasma und in Biopsien der Darmmucosa veränderte Serotoninkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf, die mit Veränderungen der Wiederaufnahme in Zusammenhang gestellt wurden(2, 33, 57, 80). Coates et al konnten in Biopsien rektaler Mukosa von Reizdarmpatienten histochemisch eine verminderte Immunoreaktivität des SERT und erniedrigte Mengen für den SERT codierender mRNA nachweisen(22). Bellini et al. untersuchten mit Hilfe des SSRI Paroxetin die Funktion des SERT an Thrombozyten von Reizdarmpatienten, und konnten dabei ein gegenüber Gesunden verändertes Bindungsverhalten des SERT darstellen, welches in der Stärke seiner Abweichung mit der Stärke der Symptomatik korrelierte(7). In einer aktuellen Studie zeigte sich bei Reizdarmpatienten gegenüber gesunden Kontrollen eine erniedrigte Serotoninaufnahme in Thrombozyten, welche mit einer invers erhöhten Paroxetinbindungsaffinität korrelierte(36).

Da ein Insertions/ Deletions-Polymorphismus der Promoter-Region des SERT dessen Expression und Aufnahmekapazität zu beeinflussen scheint, wurde in verschiedenen Studien sein Auftreten bei Reizdarmpatienten untersucht; Yeo et al. konnten zum Beispiel eine Assoziation des S/S-Genotyps mit dem diarrhoeprädominanten Reizdarmsyndrom erkennen(112). In anderen Studien stellten sich abweichende Zusammenhänge dar(61, 83, 84). Die exakte Bedeutung der SERT-Polymorphismen bleibt bisher ungeklärt.

Linden et al konnten im Tierversuch bei SERT-Knock-Out-Mäusen ein Stuhlgangverhalten darstellen, das dem des Reizdarmsyndroms ähnelt; dabei wechselten längere Phasen von Diarrhoe mit kürzeren Phasen von Obstipation ab. Die Autoren sahen als mögliche Erklärung eine starke Aktivierung serotoninerger Rezeptoren mit intermittierendem, konzentrationsabhängiger Desensitivierung, hervorgerufen durch die durch die fehlende Wiederaufnahme(19).

So sprechen diese Untersuchungen, aber auch die Tatsache, dass die das serotoninerge System beeinflussenden Medikamente (z.B. selektive und nichtselektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) einen positiven Effekt auf Störungen der gastrointestinalen Funktionen zeigen(81, 103), für Alterationen des serotoninergen Systems, insbesondere der

Funktion des für die rasche Wiederaufnahme zuständigen SERT, als wichtigen Mechanismus in der Entstehung funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen.

1.3.4 Die Rolle des SERT in der Pathogenese affektiver Erkrankungen

Im Sinne der Monoaminhypothese unipolarer affektiver Erkrankungen gehen diese unter anderem mit Veränderungen des serotoninergen Systems im ZNS einher. Ein bewährter medikamentöser Therapieansatz ist die Anwendung von SSRI, welche die Menge des sich im synaptischen Spalt befindlichen Serotonins erhöhen. Ihr genauer Wirkmechanismus ist nach wie vor nicht geklärt, und nicht alle Patienten sprechen auf eine Behandlung mit diesen Substanzen an(98). In verschiedenen Studien konnten bei Patienten mit depressiven Erkrankungen an Thrombozyten erniedrigte Parameter der durch den SERT stattfindenden Serotoninaufnahme (V_{max} und/oder K_m) gezeigt werden(24, 78). Diesen Veränderungen könnten genetische Veränderungen zugrunde liegen(44, 67). Bei Depressiven korrelierten Scores für Angst mit der (durch Darstellung der Bindungsstellen für Paroxetin im ZNS dargestellten) Dichte des SERT(91). Diese Ergebnisse zeigen, dass SERT eine entscheidende Rolle bei der Genese affektiver Erkrankungen zukommt, auch wenn die genauen Mechanismen noch nicht geklärt sind. Dabei zeigten sich auch die Parameter, welche die Kinetik des SERT definieren, verändert.

1.4 Fragestellung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das Reizdarmsyndrom mit Veränderungen spezifischer gastrointestinaler Funktionen wie Motilität, Sekretion und Sensitivität einhergeht, an deren Steuerung und Vermittlung Serotonin direkt beteiligt ist. In der Behandlung funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom zeigen Medikamente, welche das serotonerge System beeinflussen, gute Effekte. Eine wichtige Regulationsfunktion in der Steuerung des serotoninergen Systems nimmt der SERT ein, der durch Entfernung des Serotonins aus dem synaptischen Spalt dessen Wirkung beendet. In verschiedenen Studien konnten Veränderungen serotoninergischer Stoffwechselfparameter bei Patienten mit Reizdarmsyndrom gezeigt werden. Untersuchungen zu genetischen Auffälligkeiten des SERT bei Reizdarmpatienten führten bisher zu keinen klaren Ergebnissen.

Auch bei affektiven Erkrankungen gibt es deutliche Hinweise für die Beteiligung von Störungen des 5-HT-Metabolismus an der Entstehung dieser Störungen. In zahlreichen Studien, unter anderem an Thrombozyten, konnte eine abnorme Funktion des SERT gezeigt werden. Gleichzeitig weist ein großer Anteil der Reizdarmpatienten eine psychische Komorbidität auf. Der SERT wird durch ein einzelnes Gen kodiert, und es konnte gezeigt werden, dass sein Phänotyp in den verschiedenen Geweben eines Organismus, in denen er exprimiert wird, identisch ist. Aus diesen Gründen wurden in verschiedenen Studien zur Untersuchung der Kinetik des SERT Thrombozyten als Modell benutzt.

Unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Erkenntnisse der aktuellen Forschung werden folgende Hauptfragen formuliert:

- Haben Patienten mit Reizdarmsyndrom, und auch die klinischen Subgruppen des Reizdarmsyndroms unter Berücksichtigung des dominierenden Stuhlgangverhaltens, Veränderungen in Parametern der Kinetik des SERT (SERT-Parameter) an Thrombozyten im Vergleich zu gesunden Kontrollen?
- In welchem Umfang haben Patienten mit Reizdarmsyndrom in etablierten psychometrischen Scores Veränderungen im Vergleich zu an Normalkollektiven erhobenen Normwerten?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen der SERT-Parameter und den psychometrischen Variablen?

Darüber hinaus sollen folgenden Nebenfragen untersucht werden:

- Können zwischen den Reizdarmsyndrom-Subtypen Unterschiede hinsichtlich SERT-Parametern und/oder der psychometrischen Scores festgestellt werden
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Symptomatik und Ausmaß evtl. vorliegenden Veränderungen der Serotoninkinetik?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Symptomatik und Veränderungen in psychometrischen Scores?
- Zeigen sich geschlechts- oder altersabhängige Unterschiede in den SERT-Parametern und/oder den psychometrischen Scores bei Patienten mit Reizdarmsyndrom oder der Subgruppen des Reizdarmsyndroms unter Berücksichtigung des dominierenden Stuhlgangverhaltens?

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden empirischen Studie handelt es sich um eine nicht interventionelle Querschnittsstudie; zur Durchführung dieser Studie liegt ein positives Votum der Ethik-Kommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin vor.

Das primäre Ziel war es, die Aufnahmekinetik des Serotonin-Reuptake-Transporters (SERT) bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom zu untersuchen; dies geschah modellhaft an Thrombozyten. Gleichzeitig wurde mit Hilfe standardisierter Fragebögen das evtl. Auftreten und Ausmaß psychischer Auffälligkeiten erfasst sowie eine Aussage über Lebensqualität und Schwere der Symptomatik getroffen. Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe statistischer Verfahren ausgewertet und auf mögliche Zusammenhänge analog der Fragestellung untersucht.

Die Patienten der vorliegenden Studie wurden in der Spezialsprechstunde für gastrointestinale Motilitäts- und Funktionsstörungen und Neurogastroenterologie unter Leitung von Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Hubert Mönnikes, ansässig in der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie der Charité Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin, im Zeitraum von Dezember 2003 bis Juni 2006 rekrutiert.

Einschlusskriterien waren die Diagnose eines Reizdarmsyndrom nach den Kriterien der Rom-III-Konsensus-Konferenz, unter Ausschluss einer anderen für die Beschwerden ursächlichen Erkrankung (nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (DGVS)(55)) mittels Koloskopie, Blutuntersuchung und Atemtests auf klinisch relevante Kohlenhydratunverträglichkeiten (siehe Einleitung). Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten, die in den vor der Blutentnahme liegenden 6 Wochen Medikamente eingenommen hatten, welche die Plättchenfunktion (z.B. orale Antikoagulantien, Aspirin, nicht-steroidale Antirheumatika) oder das serotoninerge System selbst (z.B. selektive und nicht selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, Calcium-Antagonisten, Cortison, Opiate) beeinflussen.

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 103 Patienten in die Studie aufgenommen. Es erfolgte eine Blutentnahme, anhand derer die folgenden Parameter untersucht wurden:

- Die im Thrombozyten (Thr.) gemessene Serotoninkonzentration (ng 5HT/10⁹ Thr.)
- Die Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot (pMol ¹⁴C-5HT/(10⁹ Thr.x5min))
- Die am Thrombozyten bei maximalem Substratangebot gemessene Aufnahmegeschwindigkeit V_{max} (pMol ¹⁴C-5HT/(10⁹ Thr.x5min))
- Die Michaelis- Menten-Konstante K_m (nMol/l)

V_{max} und K_m konnten aus technischen Gründen nur bei 63 Patienten bestimmt werden.

Im weiteren Kontext werden diese Untersuchungen unter dem Begriff SERT-Parameter zusammengefasst.

Des Weiteren füllten alle Patienten die im Folgenden aufgeführten Fragebögen (HADS-D, BDI und SF-12, Gastrointestinaler Symptomfragebogen (GI-Sym.) zur subjektiven Beschreibung des psychischen und somatischen Gesundheitszustandes aus. HADS-D und BDI werden im weiteren Verlauf mit dem Begriff Psychometrie, SF-12 und der GI-Sym. mit Symptomerleben bezeichnet.

Die Patienten wurden bezüglich ihres prädominanten Stuhlgangsverhalten, in drei Subgruppen aufgeteilt: Diarrhoe-prädominantes Reizdarmsyndrom (RDS-D), Obstipations- prädominantes Reizdarmsyndrom (RDS-C) und Reizdarmsyndrom mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A).

186 gesunde Kontrollen (GK) konnten unter Studenten und Mitarbeitern der Universitätsmedizin Berlin, Charité, gewonnen werden; die gesunde Kontrollen gaben vor der Blutentnahme keine gastrointestinalen Beschwerden an. Eine psychische oder sonstige höhergradige somatische Erkrankung wurde ausgeschlossen; die gesunde Kontrollen nahmen in den sechs Wochen vor der Blutentnahme keine der oben aufgeführten Medikamente ein und füllten keine psychometrischen Fragebögen aus; sowohl die Reizdarmpatienten als auch die gesunde Kontrollen unterschrieben eine Einverständniserklärung.

2.2 Bestimmung der SERT-Parameter

2.2.1 Hintergrund

Die benutzte Methodik zur Bestimmung der SERT-Parameter ist in der Untersuchung affektiver Erkrankungen etabliert. Hinzuweisen ist darauf, dass die laborchemischen Untersuchung selbst in Kooperation mit der psychiatrischen Klinik der Charité, Campus Mitte stattfand und von deren Mitarbeitern durchgeführt wurde, die Erfahrung in der Anwendung besitzen, und Grundlage diverser Veröffentlichungen war(38, 39).

2.2.2 Blutentnahme

Die Blutentnahme wurden im Rahmen der Sprechstunde, zwischen 8 und 10 Uhr, nach einer 12stündigen Phase absoluter Nahrungskarenz, durchgeführt; es wurde ein übliches Vacutainer-System und EDTA-Röhrchen (1,6mg EDTA/ml Blut) benutzt, punktiert wurde eine Cubitalvene. Innerhalb von drei Stunden nach Blutentnahme wurden die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen der SERT-Parameter durchgeführt.

2.2.3 Serotoninkonzentration

Zur Untersuchung der Serotoninkonzentration wurden 500µl des gewonnene Blutes über 15 Minuten bei 250g und 20°C zentrifugiert, um einen Niederschlag aus Thrombozyten zu gewinnen, und dessen Plättchengehalt mit Hilfe eines Cell-Counters (Coulter-Counter; Beckmann, Krefeld, Deutschland) gezählt; so wurde gewährleistet, dass die Thrombozytenzahl des Probanden im Normbereich lag. Der Niederschlag wurde mit 2 ml 0,9% NaCl ausgewaschen, in 1 ml 0,9 % NaCl wieder resuspendiert und dann bei minus 18°C für die weiteren Versuche aufbewahrt. Nach Deproteinierung der Probe mit 4Mol Perchlorat wurde der Serotoningehalt von Aliquots mit 50 µl Inhalt elektrochemisch mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie bestimmt^d.

^d Dabei besteht die mobile Phase aus 50 mMol NaH₂PO₄-Lösung (pH 4,8), welche 10% Methanol enthält; sie läuft mit einer Flussgeschwindigkeit von 1ml/min. Als stationäre Phase wird eine LiChrospher-100-RP-18,5 µm Säule (120mm×4mm) benutzt; das Potential der gläsernen Kohleelektrode liegt bei + 0,65 mV relativ zur Referenzelektrode. Die Variationskoeffizienten liegen bei 3,1% (innerhalb eines Versuchs) und bei 4,3% (zwischen den Versuchen)(105).

2.2.4 Serotoninaufnahme

Innerhalb von 3 Stunden nach der Blutentnahme wurde die Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot anhand des zuvor gewonnenen Überstands untersucht^e. Zur Bestimmung der 5-HT-Aufnahme wurden die Thrombozyten mit der physiologischen Konzentration von mit dem Kohlenstoffisotop ¹⁴C markierten Serotonin (von 0,1 bis 1,6 µMol) in Krebs-Phosphat-Puffer 5 Minuten inkubiert; die Serotoninaufnahme wurde dann jeweils durch Zugabe von 7,5%er Formaldehydlösung gestoppt, und die Plättchen aus dem Inkubationsmedium herausgefiltert (Whatman GF-B Filter; Whatman, Springfield Mill, UK); der sich im Filter befindliche Rückstand wurde gelöst, und mit Hilfe eines Beta-Counters (Beckmann, Krefeld, Deutschland) wurde über die gemessenen Radioaktivität sein Serotoningehalt bestimmt. Jede Probe wurde vierfach untersucht, je zwei Proben mit und ohne Inkubation; die Differenz der gemessenen Serotoninkonzentrationen, mit und ohne Inkubation, stellt die tatsächliche spezifische Bindung dar.

2.2.5 V_{\max} und K_m

Zur Bestimmung von V_{\max} und K_m wurden, basierend auf der Methodik von Thies-Flechtner et al.(105), die Aliquots von 50 µl PRP mit 5 verschiedenen Konzentrationen von ¹⁴C-markiertem Serotonin (von 0,1 bis 1,6 µMol) inkubiert, und jeweils, wie beschrieben, der Serotoninaufnahme ermittelt; V_{\max} und K_m wurden mit Hilfe eines Computerprogramms zur Analyse kinetischer Reaktionen (GraFit, Version 3.01, Sigma, USA) durch lineare Regressionsanalyse aus Eadie-Hofstee-plots bestimmt^e. Dabei wird in einem einfachen zweidimensionalen Koordinatensystem die Serotoninaufnahme (v) gegen den Quotient aus Serotoninaufnahme und zugehöriger Konzentration (v/ [S]) aufgetragen, wodurch die Michaelis-Menten-Gleichung linearisiert wird und K_m als Reziprok der Steigung und V_{\max} als Schnittpunkt mit der Abszisse abgelesen werden können.

^e Der Rückgang der Serotoninaufnahme (bei Zimmertemperatur) ist während der ersten 4 Stunden vernachlässigbar gering, steigt aber mit starker inter-individueller Variabilität um zwischen 10-50% nach 6 Stunden; eine Lagerung bei 4°C führt zu einem ausgeprägten Verlust der Aufnahme-Aktivität(105).

^e Der Variationskoeffizient lag innerhalb der Versuche bei 4,4% für V_{\max} und 8,7% für K_m .

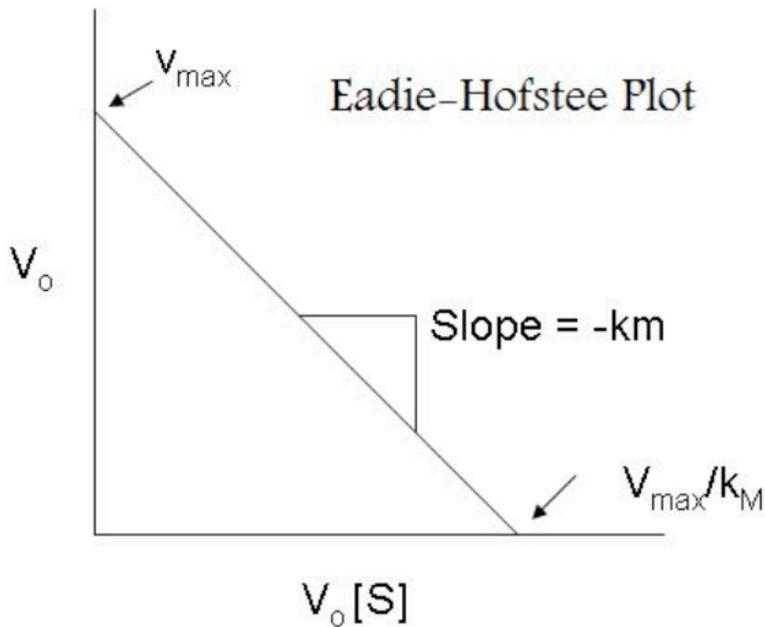


Abb. 3. Eadie-Hofstee-Plot zur Bestimmung von V_{\max} und K_m (aus: http://chemwiki.ucdavis.edu/Biological_Chemistry/Catalysts/Enzymatic_Kinetics/Michaelis-Menten_Kinetics).

2.3 Psychometrie und Symptomerleben^f

2.3.1 Das Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) (deutsche Version: Hautzinger et al.(49)) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik; es entstand aufgrund klinischer Beobachtung der Beschwerden und Klagen depressiver Patienten. Mehr als eintausend Arbeiten haben sich angeblich dieses Fragebogens international angenommen(6, 48). In dieser Studie wurde eine modifizierte und bis heute gültige Version eingesetzt. Da es sich um ein Instrument zur Messung der Schwere depressiver Störungen bei Patienten handelt, ist der Einsatz bei nicht-klinischen Populationen fraglich, es kommt zu hohen Raten falsch- positiver Ergebnisse von bis zu 27%(93).

Das BDI setzt sich aus 21 Items zusammen, die von Depressiven häufig und von nicht Depressiven selten berichtete Symptome erfragen; dabei soll der Proband das Vorkommen

^f Ein Exemplar jedes Fragebogens ist im Anhang beigelegt.

des entsprechenden Symptoms im Verlauf der letzten Woche nach seiner Intensität anhand einer vierstufigen Likert-Skala beurteilen (Beispiel: Symptom (A), Traurige Stimmung; mögliche Antworten: Ich bin nicht traurig (0), Ich bin traurig (1), Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los (2), Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage (3)). Die den jeweiligen Antworten zugeteilten Werte werden aufsummiert, so dass Werte zwischen 0 und 63 möglich sind.

Werte unter 11 Punkten dürfen als unauffällig angesehen werden, Werte zwischen 11 und 17 Punkten weisen auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hin; als klinisch relevant gilt der Punktwert von 18 und darüber(49).

	Gesunde Kontrollen			Psychosomatische Vergleichsgruppe		
	gesamt (N= 86)	m (N=32)	w (54)	gesamt (N=631)	m (N=271)	w (N=360)
M	6,45	5,9	6,5	11,2	11,4	11,0
SD	5,2	9,6	9,4	7,6	8,1	7,6

Tab. 3. Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) des BDI einer Vergleichsgruppe gesunder Kontrollen und einer psychosomatischen Vergleichsgruppe (Schmerzpatienten)(49).

2.3.2 Hospital Anxiety and Depression Scale: Deutsche Version (HADS-D)

Die HADS-D (deutsche Version: Herrmann et al.(51)) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung von Angst und Depressivität, und wurde als Screeninginstrument primär bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen konzipiert(50).

Die HADS-D setzt sich aus 14 Items zusammen, von denen jeweils 7 Angst- und Depressionssymptome erfragen, und wird auf einer vierstufigen Likert-Skala (0-3) nach unterschiedlichen, sprachlich verankerten Beurteilungsdimensionen (Häufigkeit, Intensität, Vorher-Jetzt- und Soll-Ist-Vergleich) beantwortet; es resultieren ein Depressions- und ein Angst-Score (HADS-D Angst und HADS-D Depr.). Der Maximalwert in beiden Skalen beträgt so 21 Punkte. Zigmont et al.(114) empfehlen für beide Skalen (hier angewandt) einheitlich zwei Cut-Off-Werte: ≥ 8 Punkte für leichte bzw. fragliche und ≥ 11 Punkte für deutliche Auffälligkeiten. Für eine dichotome Bewertung „unauffällig/ auffällig“ schlagen Herrmann et al.(51) einen Cut-Off-Wert für Angst von ≥ 11 Punkten und für Depression von ≥ 9 Punkten vor.

	Angst		Depression	
	m (N= 895)	w (N= 1142)	m (N=895)	w (N= 1142)
M	4,4	5,0	4,6	4,7
SD	3,1	3,4	3,8	3,9
Score in %	3,9	7,4	14,9	16,6

Tab. 4. Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Angst- und Depressions-Skala sowie relative Häufigkeiten auffällig erhöhter Werte (Angst ≥ 11 ; Depression ≥ 9) für Männer und Frauen verschiedener Altersgruppen in einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung(53).

2.3.3 Fragebogen zum Gesundheitszustand: SF-12

Der SF-12 ist eine Kurzversion des SF-36; der SF-36 geht wiederum aus einem größeren Messinstrument, dem NORC, hervor, welches in einer großen amerikanischen Studie, der Medical Outcome Study (MOS), eingesetzt wurde; bei dieser Studie wurde über einen Zeitraum von zwei Jahren der Gesundheitszustand von chronisch Kranken beurteilt. Dieser Studie lag der Gedanke zugrunde, bei der Betrachtung von Gesundheit nicht nur die körperliche Gesundheit, sondern auch das psychische Befinden des Patienten zu betrachten, also die Hinwendung zu einer Patienten- und Lebensqualitätsbezogenen Beschreibung des Gesundheitszustandes(15). So führt der SF-12 zu zwei Scores, einen für psychisches und einen für körperliches Gesundheitsempfinden. Der SF-12 gilt als in der Lage den SF-36, ein weit verbreitetes und populäres Instrument, in adäquater Weise zu ersetzen(59).

Der SF-12 basiert auf 12 Items, die unterschiedlich aufgebaut sind, von einfach binären Antworten bis zu sechsstufigen Antwortskalen. Es gibt 4 Items die ein „ja-nein“ Format zeigen („Ich habe weniger geschafft, als ich wollte“), zwei Items, die ein dreistufiges Antwortformat haben („Sind sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei folgenden Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?“ – „ja, stark eingeschränkt“; „ja, etwas eingeschränkt“; „nein, überhaupt nicht eingeschränkt“), und es gibt sechs Items, die ein fünfstufiges Antwortformat haben („Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben? – „Ausgezeichnet“, „sehr gut“, „gut“, „weniger gut“, „schlecht“).

Die Auswertung erfolgt automatisiert mittels SPSS® (SPSS Inc., Chicago (Il.), USA), und besteht aus mehreren Schritten: Umkodierung von Items, Erstellen von Indikatorvariablen, Gewichtung und Addition der Indikator-Variablen und Standardisierung der Skalenwerte an

einer Normstichprobe. Dies führt zu zwei Scores zwischen null und 100, wobei 100 den bestmöglichen („gesündesten“) Wert darstellt(16).

Für den SF-12 wurden von den Urhebern keine Cut-Off-Werte festgelegt. Es existieren aber an einem gesunden Kollektiv erhobene Normwerte.

	Körperlich			Psychisch		
	gesamt (N=2805)	m (N=1551)	w (N=1551)	gesamt (N=2805)	m (N=1551)	w (N=1551)
M	49,03	50,22	47,93	52,24	53,25	51,30
SD	9,35	8,68	9,74	8,10	7,57	8,41

Tab. 5. Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der deutschen Normstichprobe (n=2914) für körperliche und psychische Summenskala, stratifiziert nach Geschlecht und Alter(15).

2.3.4 Gastrointestinaler Symptomfragebogen

Mit Hilfe des Gastrointestinalen Symptomfragebogens (GI-Sym.) wird das Vorkommen von 36 Gastrointestinalen Symptomen mittels einer fünfstufigen Likert-Skala hinsichtlich Häufigkeit (von 0 = nie bis 4 = dauernd) und Intensität/Stärke (von 0 = keine Beschwerden bis 5 = sehr stark) in den vorangehenden 14 Tagen erfasst. Es werden gastrointestinale (Stuhlgangverhalten), aber auch allgemeine körperliche und vegetative Symptome (Übelkeit, Erbrechen) sowie psychologische Aspekte (Angst, Niedergeschlagenheit) abgefragt.

Zur Auswertung werden zu jedem Item der Intensitäts- und der Häufigkeitsscore multipliziert, die Ergebnisse aufsummiert; die Summe aller Items beschreibt einen allgemeinen gastrointestinalen Gesundheitszustand (GI- Sym. gesamt).

Die Summe 13 ausgewählter Items erfasst reizdarmtypische Symptome (GI- Sym. RDS) und ermöglicht, ein Reizdarmsyndrom zu identifizieren; darüber hinaus können die Patienten anhand ihrer Angaben zum Stuhlgangverhalten einem der RDS-Subtypen zugeordnet werden(97).

Außerdem kann mit Hilfe dieses Fragebogens eine Einschätzung der Schwere des Symptomerlebens vorgenommen werden.

2.4 Datenanalyse

2.4.1 Datenerhebung

Die klinischen Daten wurden aus den Stammakten der Patienten erhoben und mittels Microsoft Excel® (Microsoft, Redmond, USA) verwaltet; das gleiche gilt für die erhobenen SERT-Parameter und die psychometrischen Daten nach Auswertung der Fragebögen.

2.4.2 Auswertung der Fragebögen

Die Auswertung des HADS-D, des BDI und des GI-Sym., welche auf einfachen Grundrechenarten beruht, erfolgte mit einer selbst erstellten Eingabemaske in Microsoft Excel® (Microsoft, Redmond, USA); zur Auswertung des SF-12 wurde eine dem Fragebogen zugehörige Matrix benutzt, welche auf SPSS® (SPSS Inc., Chicago (Il.), USA) basiert.

2.4.3 Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit Sigmastat® (San Jose, USA) durchgeführt. Benutzte Tests waren bei normal verteilten Daten der t-test, bei nicht normal verteilten Daten der Mann-Whitney Rank Sum Test; zur Darstellung von Korrelationen wurde die Pearson Product Moment Correlation durchgeführt.

Die Daten werden sowohl im Text als auch in Tabellen und Grafiken Mittelwert und Standardabweichung (SD) des Mittelwertes (Mittelwert \pm SD). Als signifikant wurden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angesehen; entsprechende Werte werden mit einem Stern (*) markiert; in verschiedenen Tabellen werden die entsprechenden P-Werte mit angegeben, um die Ergebnisse zu verdeutlichen.

Bei den Korrelationen wird der Korrelationskoeffizient (r) angegeben, in Tabellen auch der entsprechende P-Wert. Ein Korrelationskoeffizient ab 0,2 bis 0,4 wird als schwache, von 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und ab 0,7 als starke Korrelation bewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

3.1.1 Demographische Daten und Subgruppenbildung der Reizdarmpatienten

In der vorliegenden Studie wurden 103 Patienten mit der Diagnose eines Reizdarmsyndroms untersucht. Ihnen standen 186 gesunde Kontrollen gegenüber.

	N gesamt	Alter	N weiblich	Alter weiblich	N männlich	Alter männlich
RDS- Pat.	103	42,2 ± 14,7	72	42,0 ± 14,7	31	43,2 ± 14,9
GK	186	40,6 ± 16,7	103	41,8 ± 17,6	83	39,1 ± 15,6

Tab. 6. Demographische Daten (N, mittleres Alter, Geschlecht) der untersuchten Reizdarmpatienten (RDS-Pat.) sowie der gesunden Kontrollen (GK).

Wie im Kapitel Methoden beschrieben, wurden die Reizdarmpatienten nach dem prädominantem Stuhlgangsverhalten in Subgruppen eingeteilt (siehe Abb. 4)

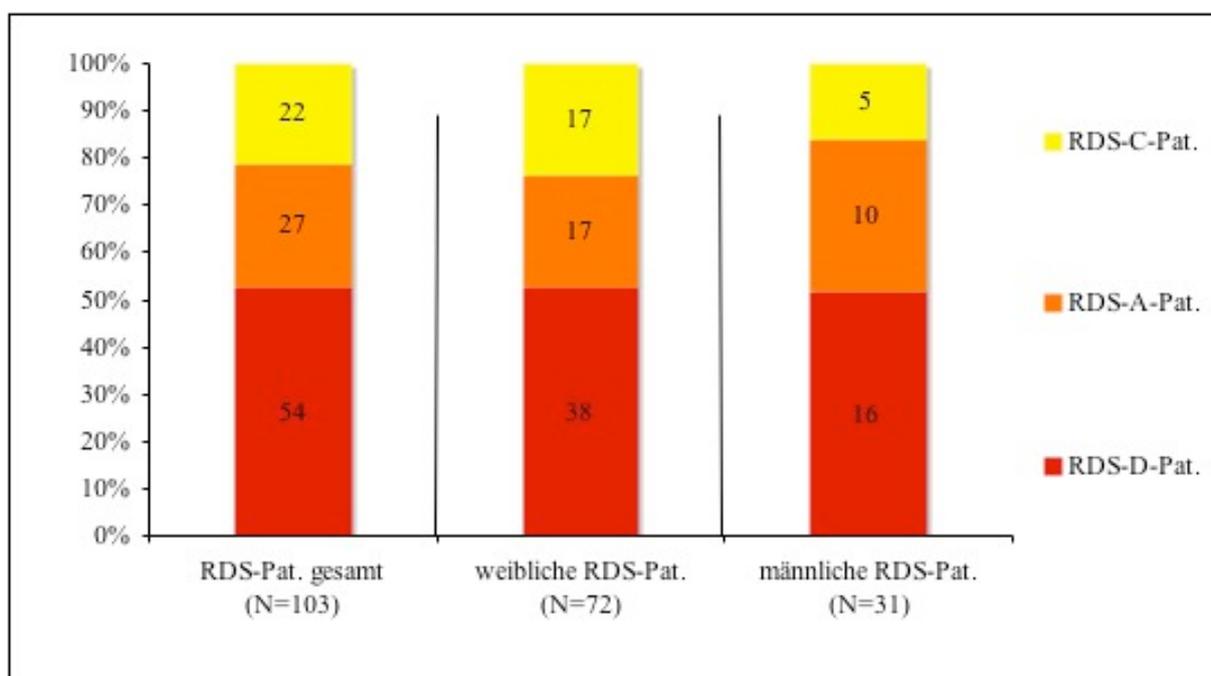


Abb. 4. Die Verteilung nach prädominantem Stuhlgangsverhalten (diarrhoeprädominant (RDS-D-Pat.), mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A-Pat.), obstipationsprädominant (RDS-C-Pat.)) der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten sowie weiblicher und männlicher Patienten separat betrachtet.

	N gesamt	Alter	N weiblich	Alter weiblich	N männlich	Alter männlich
RDS-D-Pat.	54	39,3 ± 14,2	38	40,8 ± 14,9	16	35,9 ± 11,9
RDS-A-Pat.	27	46,1 ± 15,3	17	43,6 ± 16,4	10	50,3 ± 12,8
RDS-C-Pat.	22	45,3 ± 14,2	17	43,3 ± 12,9	5	52,0 ± 17,9

Tab. 7. Demographische Daten (N, mittleres Alter, Geschlecht) der Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten (diarrhoeprädominant (RDS-D-Pat.), mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A-Pat.), obstipationsprädominant (RDS-C-Pat.)).

Im Folgenden sind das mittlere Alter (Abb. 6) und die Geschlechtsverteilung (Abb. 6) der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten, der sich ergebenden Subgruppen unter Berücksichtigung des prädominanten Stuhlgangsverhaltens sowie der gesunden Kontrollen grafisch dargestellt.

Das mittlere Alter aller untersuchter Reizdarmpatienten ($42,2 \pm 14,7$ Jahre) unterschied sich statistisch nicht signifikant von dem der gesunden Kontrollen ($40,6 \pm 16,7$, $p= 0,238$); auch beim Vergleich der gebildeten Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten mit den gesunden Kontrollen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Männliche Patienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten waren signifikant älter als die männlichen gesunden Kontrollen ($50,3 \pm 12,8$ vs. $39,1 \pm 15,6$ Jahre, $p= 0,032$). Im Übrigen ergeben sich keine signifikanten Alterunterschiede in der geschlechtsspezifischen Betrachtung (siehe Abb. 6).

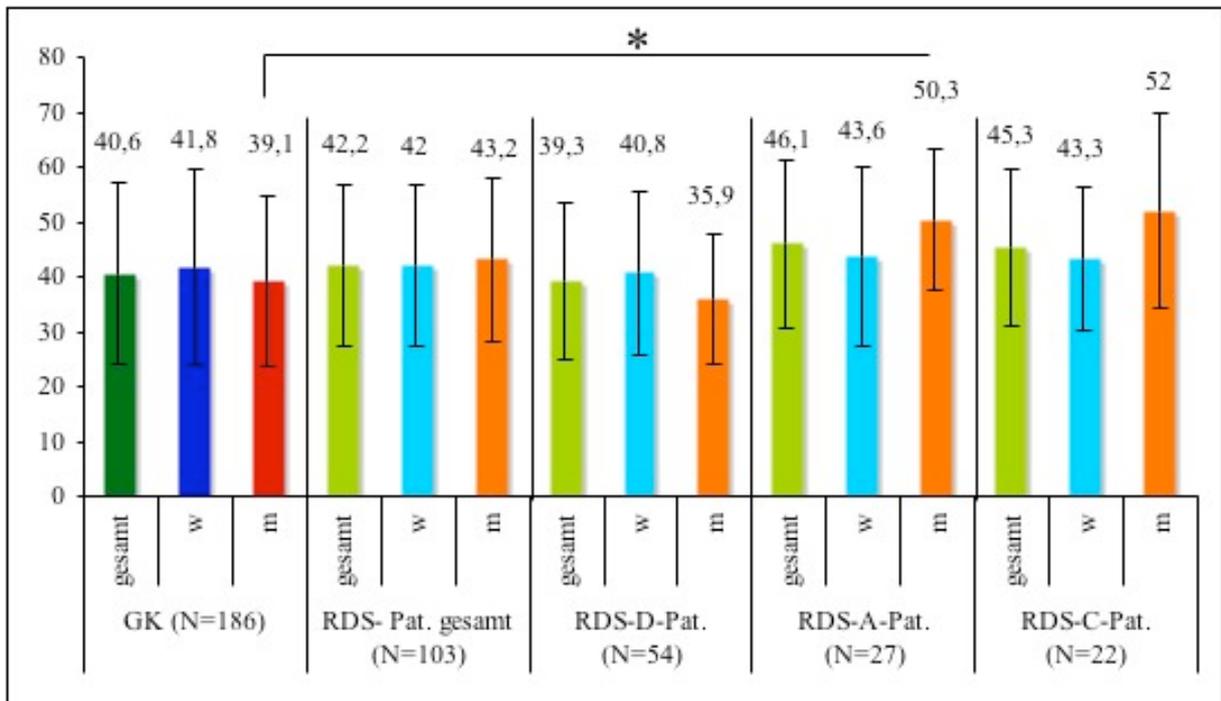


Abb. 5. Darstellung des mittleren Alters der gesunden Kontrollen (GK), der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten (RDS-Pat. gesamt) und der Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten (diarrhoeprädominant (RDS-D-Pat.), mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A-Pat.), obstipationsprädominant (RDS-C-Pat.)).

Sowohl die Gesamtpopulation als auch die Subgruppen der Patienten wiesen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen einen höheren Anteil von Frauen auf (siehe Abb. 6).

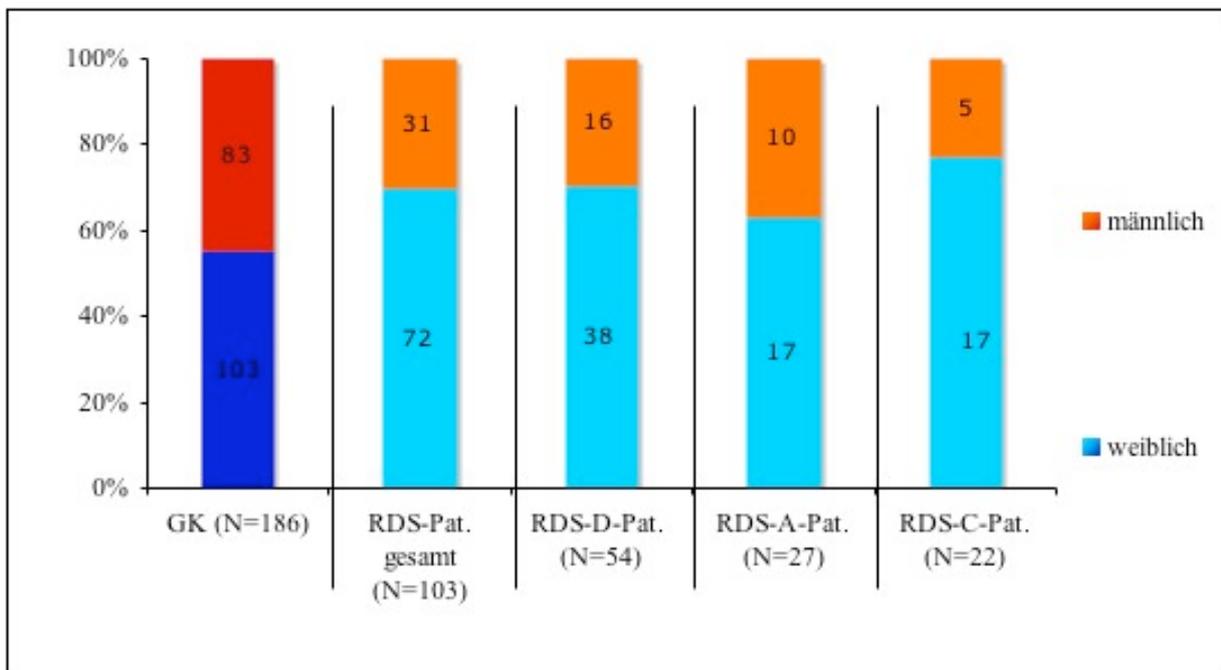


Abb. 6. Darstellung der Geschlechtsverteilung der gesunden Kontrollen (GK), der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten (RDS-Pat. gesamt), der Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten (diarrhoeprädominant (RDS-D-Pat.), mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A-Pat.), obstipationsprädominant (RDS-C-Pat.)).

3.1.2 Demographische Daten der Subgruppen der Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollen mit Bestimmung von V_{\max} und K_m

Wie im Kapitel Methoden beschrieben, wurden V_{\max} und K_m nicht bei allen Reizdarmpatienten und gesunden Kontrollen bestimmt.

	Reizdarmpatienten		G K	
	Mit Bestimmung von V_{\max}/K_m	Gesamtpopulation RDS-Pat.	Mit Bestimmung von V_{\max}/K_m	Gesamtpopulation GK
N gesamt	63	103	76	186
Alter gesamt	41,4 ± 14,7	42,2 ± 14,7	37,2 ± 16,0	40,6 ± 16,7
N weiblich	45	72	41	103
Alter weiblich	40,7 ± 14,7	42,0 ± 14,7	37,85 ± 16,9	41,8 ± 17,6
N männlich	18	31	35	83
Alter männlich	42,9 ± 15,1	43,2 ± 14,9	35,5 ± 15,2	39,1 ± 15,6

Tab. 8. Demographische Daten der Subgruppen von Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollen (GK), bei denen eine Bestimmung von V_{\max} und K_m im Vergleich mit den jeweiligen Gesamtpopulationen.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung (siehe Tab. 8 und Abb. 7) oder des mittleren Alters (siehe Tab. 8 und Abb. 8), weder im Vergleich der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten mit der Subgruppe der Reizdarmpatienten, bei denen eine Bestimmung von V_{\max} und K_m erfolgte, noch zwischen den gesunden Kontrollen, bei denen V_{\max} und K_m bestimmt wurde, und der Gesamtpopulation der Gesunden.

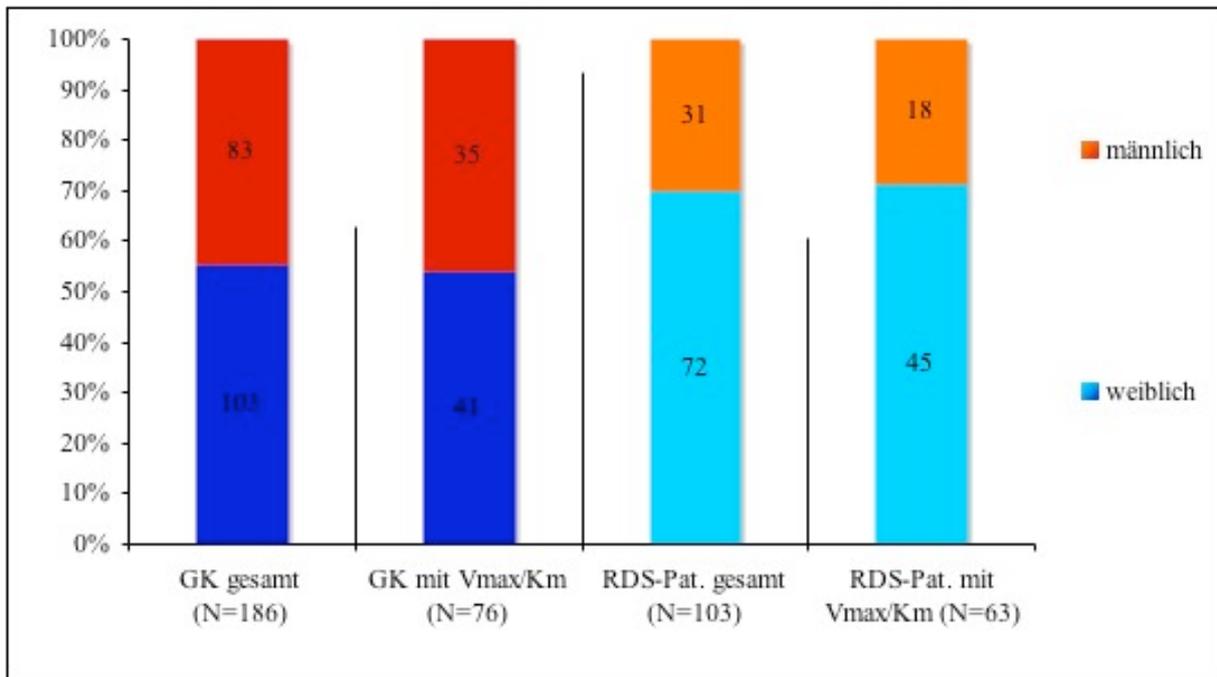


Abb. 7. Gegenüberstellung der Geschlechtsverteilung der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten (RDS-Pat. gesamt) und derjenigen der Reizdarmpatienten, bei denen V_{\max} und K_m bestimmt wurde (RDS-Pat. mit V_{\max}/K_m) sowie der Geschlechtsverteilung aller gesunder Kontrollen (GK gesamt) mit derjenigen der gesunden Kontrollen, bei denen V_{\max} und K_m bestimmt wurde (GK mit V_{\max}/K_m).

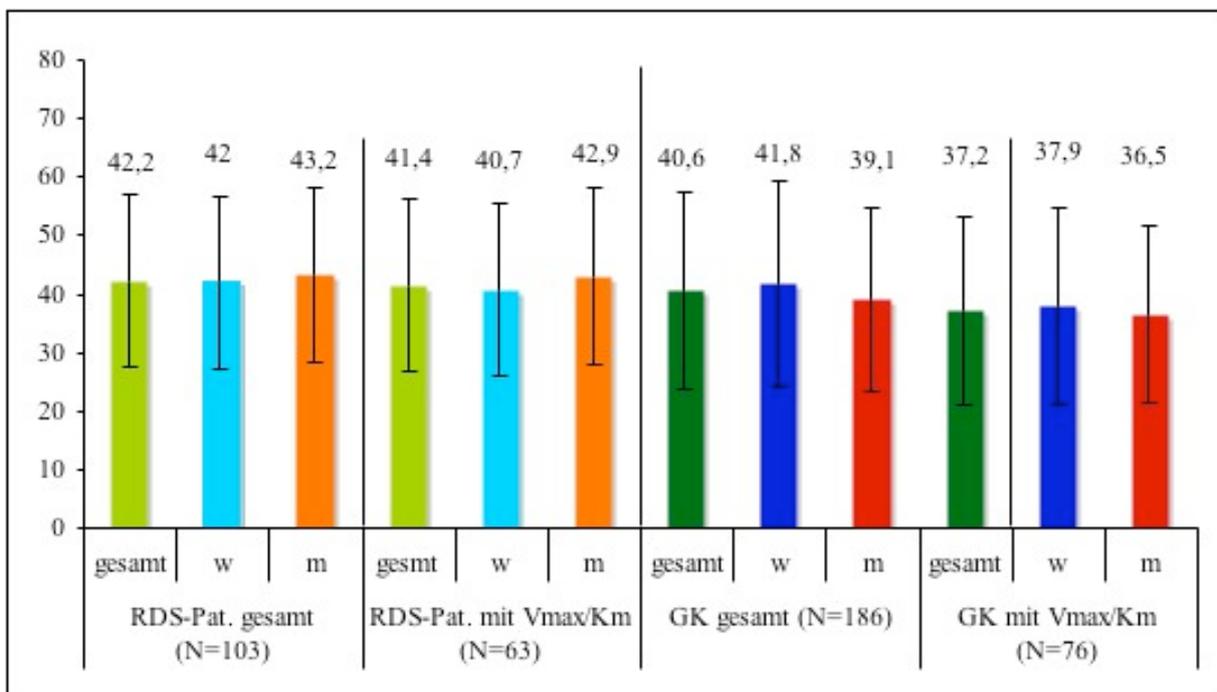


Abb. 8. Gegenüberstellung des mittleren Alters der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten (RDS-Pat. gesamt) und der Reizdarmpatienten, bei denen V_{\max} und K_m bestimmt wurde (RDS-Pat. mit V_{\max}/K_m), sowie des mittleren Alters aller gesunder Kontrollen (GK gesamt) und der gesunden Kontrollen, bei denen V_{\max} und K_m bestimmt wurde (GK mit V_{\max}/K_m).

3.2 SERT-Parameter

3.2.1 Vergleich der SERT-Parameter am Thrombozyten zwischen der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten und gesunden Kontrollen

Die untersuchten Patienten mit Reizdarmsyndrom unterschieden sich statistisch signifikant hinsichtlich Serotoninkonzentration, V_{\max} und K_m von den untersuchten gesunden Kontrollen. Der Vergleich der Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 9 und Abb. 9, Abb. 10, Abb. 11, Abb. 12).

Parameter	GK	RDS-Pat. gesamt	p
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10^9 Thr.)	426,7 ± 145,0 (N=186)	375,4 ± 146,7 (N=103)	0,004*
5-HT-Aufnahme (pMol ^{14}C -5-HT/(10^9 Thr. x 5 min))	53,7 ± 12,2 (N=186)	52,4 ± 12,4 (N=103)	0,388
V_{\max} (pMol ^{14}C -5-HT/(10^9 Thr. x 5 min))	2,033 ± 0,707 (N=76)	1,578 ± 0,401 (N=63)	< 0,001*
K_m (nMol)	0,435 ± 0,152 (N=76)	0,374 ± 0,116 (N=63)	0,016*

Tab. 9. Die SERT-Parameter der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten (RDS-Pat. gesamt) und der gesunden Kontrollen (GK) im Vergleich.

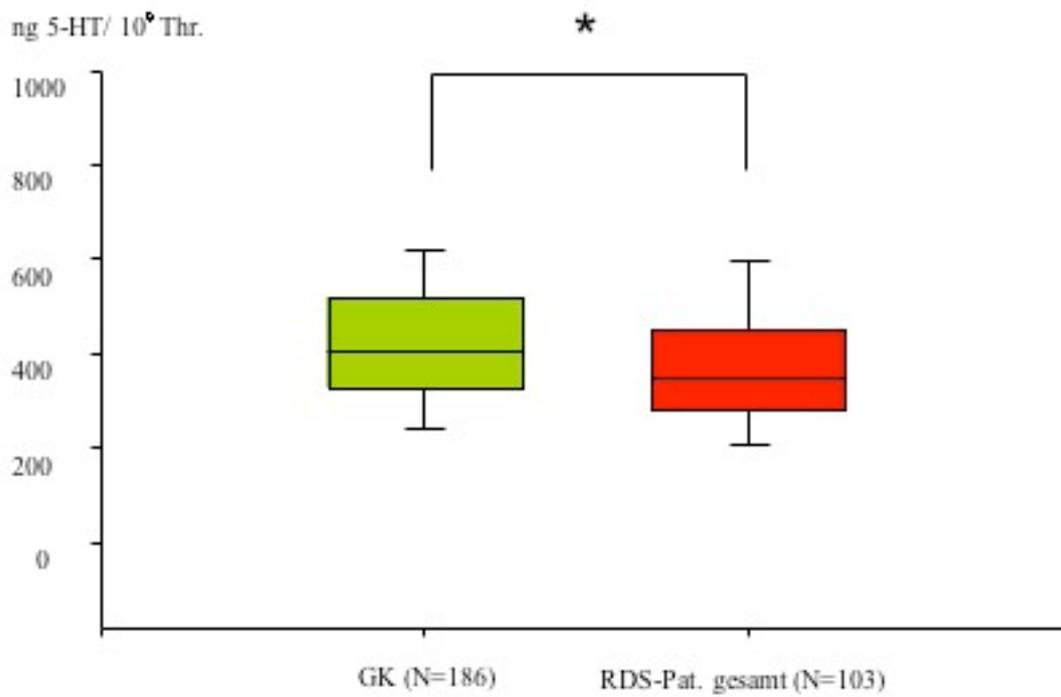


Abb. 9. Vergleich der Serotoninkonzentration im Thrombozyten zwischen der Gesamtpopulation der Patienten mit Reizdarmsyndrom (RDS-Pat. gesamt) und gesunden Kontrollen (GK).

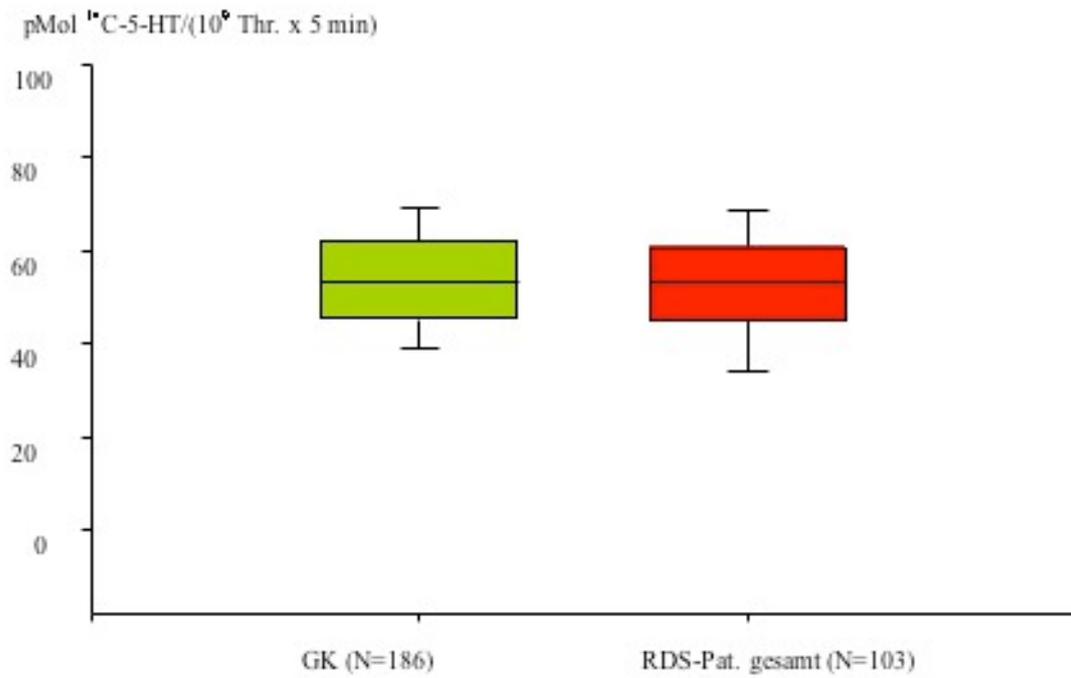


Abb. 10. Vergleich der Serotoninaufnahme in Thrombozyten bei physiologischem Substratangebot zwischen der Gesamtpopulation der Patienten mit Reizdarmsyndrom (RDS-Pat. gesamt) und gesunden Kontrollen (GK).

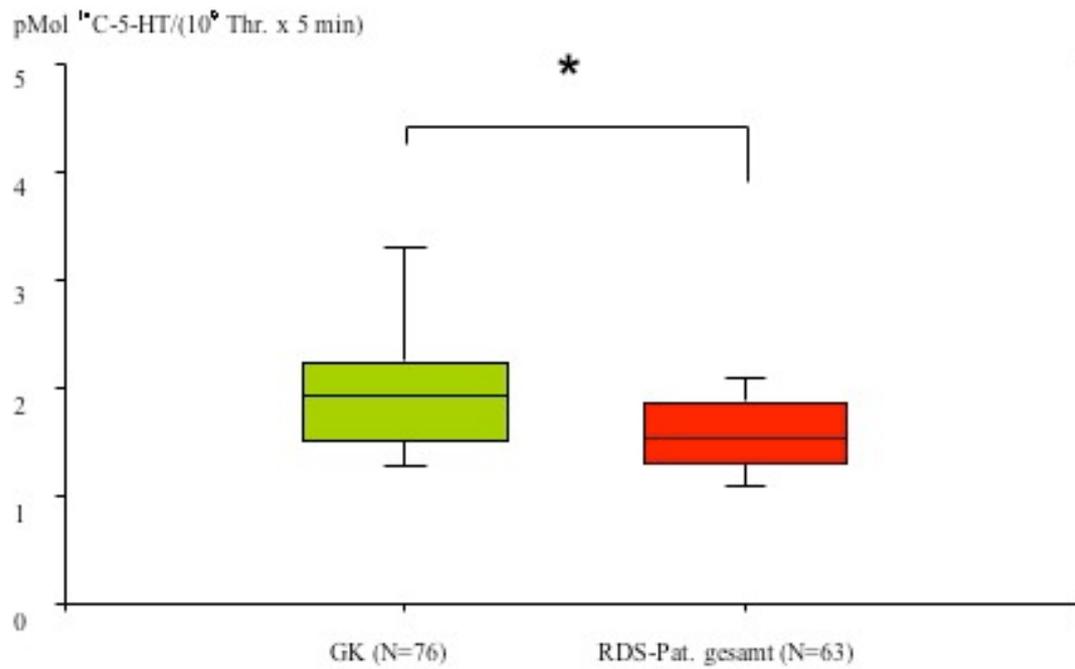


Abb. 11. Vergleich der Serotoninaufnahme in Thrombozyten bei maximalem Substratangebot (V_{\max}) zwischen der Gesamtpopulation der Patienten mit Reizdarmsyndrom (RDS-Pat. gesamt) und gesunden Kontrollen (GK).

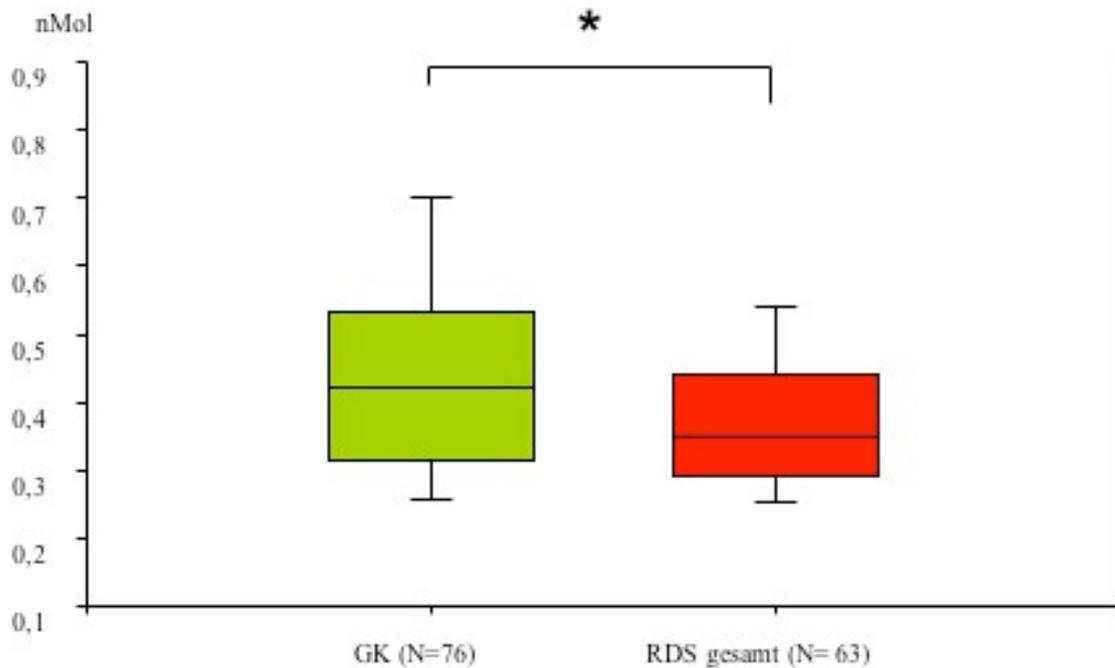


Abb. 12. Vergleich der Affinitätskonstante des SERT am Thrombozyten (K_m) zwischen der Gesamtpopulation der Patienten mit Reizdarmsyndrom (RDS-Pat. gesamt) und gesunden Kontrollen (GK).

3.2.2 Die SERT-Parameter der gebildeten Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten

3.2.2.1 Vergleich der SERT-Parameter der gebildeten Subgruppen und der gesunden Kontrollen

Auch nach Unterteilung in Subgruppen hinsichtlich des prädominantem Stuhlgangsverhaltens unterschieden sich die SERT-Parameter der Patienten mit Reizdarmsyndrom von denen der gesunden Kontrollen.

Die Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom zeichneten sich durch eine statistisch signifikant niedrigere Serotoninkonzentration im Thrombozyten und ein statistisch signifikant niedrigeres V_{max} aus.

Auch bei den Reizdarmpatienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten erwies sich V_{max} niedriger als das der gesunden Kontrollen.

Bei den Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom schließlich lag V_{\max} und K_m signifikant unter den Werten der gesunden Kontrollen (siehe Tab. 10 und Abb. 13, Abb. 14, Abb. 15, Abb. 16).

Parameter	GK	RDS-D-Pat.	p	RDS-A-Pat.	p	RDS-C-Pat.	p
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10^9 Thr.)	426,7 ± 145,0 (N=186)	364,4 ± 153,0 (N=54)	0,010*	385,1 ± 149,9 (N= 27)	0,136	390,5 ± 130,2 (N= 22)	0,191
5-HT-Aufnahme (pMol ^{14}C -5-HT/(10^9 Thr. x 5 min))	53,7 ± 12,2 (N=186)	50,7 ± 13,5 (N=54)	0,08	51,0 ± 10,3 (N= 27)	0,2	58,2 ± 10,7 (N= 22)	0,104
V_{\max} (pMol ^{14}C -5-HT/(10^9 Thr. x 5 min))	2,033 ± 0,707 (N=76)	1,593 ± 0,424 (N=29)	0,005*	1,622 ± 0,381 (N=17)	0,027*	1,510 ± 0,398 (N=17)	0,002*
K_m (nMol)	0,435 ± 0,152 (N=76)	0,376 ± 0,099 (N=29)	0,111	0,391 ± 0,140 (N=17)	0,170	0,352 ± 0,120 (N=17)	0,038*

Tab. 10. Die SERT-Parameter der Subgruppen der Reizdarmpatienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten (diarrhoeprädominant (RDS-D-Pat.), mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A-Pat.), obstipationsprädominant (RDS-C-Pat.)) und der gesunden Kontrollen (GK) im Vergleich.

3.2.2.2 Vergleich der SERT-Parameter zwischen den gebildeten Subgruppen

Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom zeigten statistisch signifikant höhere Werte in der Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot, sowohl verglichen mit den Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom als auch mit den Reizdarmpatienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (siehe Tab. 12 und Tab. 13 sowie Abb. 14).

Zwischen den SERT-Parametern der Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom und denen der Reizdarmpatienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 11. und Abb. 13, Abb. 14, Abb. 15, Abb. 16).

3.2.2.2.1 Vergleich zwischen den Subgruppen mit diarrhoeprädominantem und alternierendem Stuhlgangsverhalten

Parameter	RDS-D-Pat.	RDS-A-Pat.	p
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	364,4 ± 153,0 (N=54)	385, 1 ± 149,9 (N= 27)	0,566
5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	50,7 ± 13,5 (N=54)	51,0 ± 10,3 (N= 27)	0,932
V _{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	1,593 ± 0,4238 (N=29)	1,622 ± 0,381 (N=17)	0,122
K _m (nMol)	0,376 ± 0,099 (N=29)	0,391 ± 0,140 (N=17)	0,817

Tab. 11. Die SERT-Parameter der Subgruppen der Reizdarmpatienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten im Vergleich: Patienten mit diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom (RDS-D-Pat.) vs. Patienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A-Pat.).

3.2.2.2.2 Vergleich zwischen den Subgruppen mit diarrhoe- und obstipationsprädominantem Stuhlgangsverhalten

Parameter	RDS-D-Pat.	RDS-C-Pat.	p
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	364,4 ± 153,0 (N=54)	390,5 ± 130,2 (N= 22)	0,486
5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	50,7 ± 13,5 (N=54)	58,2 ± 10,7 (N= 22)	0,023*
V _{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	1,593 ± 0,4238 (N=29)	1,510 ± 0,398 (N=17)	0,515
K _m (nMol)	0,376 ± 0,099 (N=29)	0,352 ± 0,120 (N=17)	0,473

Tab. 12. Die SERT-Parameter der Subgruppen der Reizdarmpatienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten im Vergleich: Patienten mit diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom (RDS-D-Pat.) vs. Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom (RDS-C-Pat.).

3.2.2.2.3 Vergleich zwischen den Subgruppen mit obstipationsprädominantem und alternierendem Stuhlgangsverhalten

Parameter	RDS-C-Pat.	RDS-A-Pat.	p
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	390,5 ± 130,2 (N= 22)	385, 1 ± 149,9 (N= 27)	0,896
5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	58,2 ± 10,7 (N= 22)	51,0 ± 10,3 (N= 27)	0,020*
V _{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	1,510 ± 0,398 (N=17)	1,622 ± 0,381 (N=17)	0,408
K _m (nMol)	0,352 ± 0,120 (N=17)	0,391 ± 0,140 (N=17)	0,731

Tab. 13. Die SERT-Parameter der Subgruppen der Reizdarmpatienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten im Vergleich: Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom (RDS-C-Pat.) vs. Patienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A-Pat.).

3.2.2.3 Grafische Darstellung: Die SERT-Parameter der gebildeten Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten

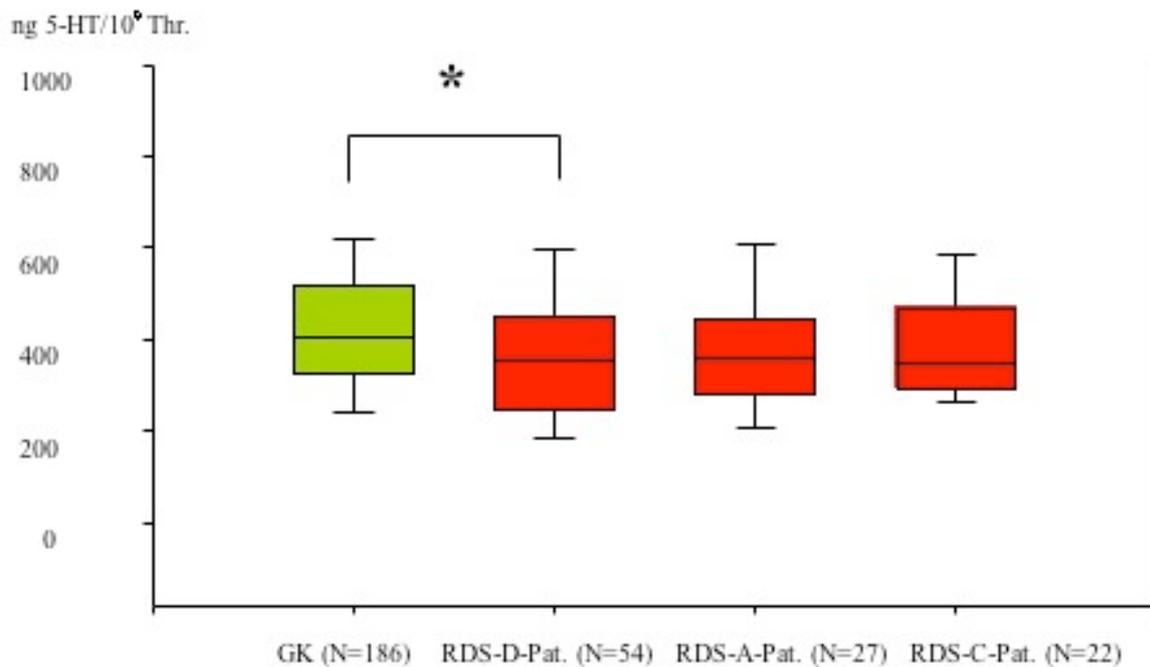


Abb. 13. Vergleich der Serotoninkonzentration im Thrombozyten zwischen den gebildeten Subgruppen der Reizdarmpatienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten (diarrhoeprädominant (RDS-D-Pat.), mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A-Pat.), obstipationsprädominant (RDS-C-Pat.)) und gesunden Kontrollen (GK).

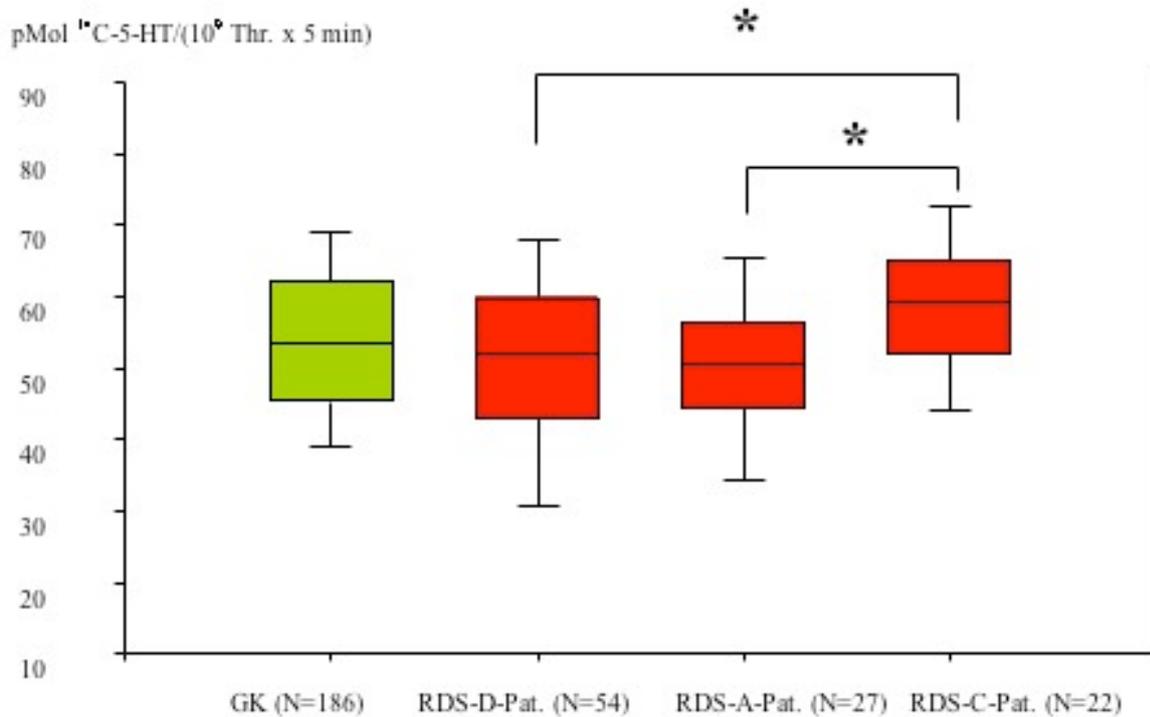


Abb. 14. Vergleich der Serotoninaufnahme in Thrombozyten bei physiologischem Substratangebot zwischen den gebildeten Subgruppen der Reizdarmpatienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten (diarrhoeprädominant (RDS-D-Pat.), mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A-Pat.), obstipationsprädominant (RDS-C-Pat.)) und gesunden Kontrollen (GK).

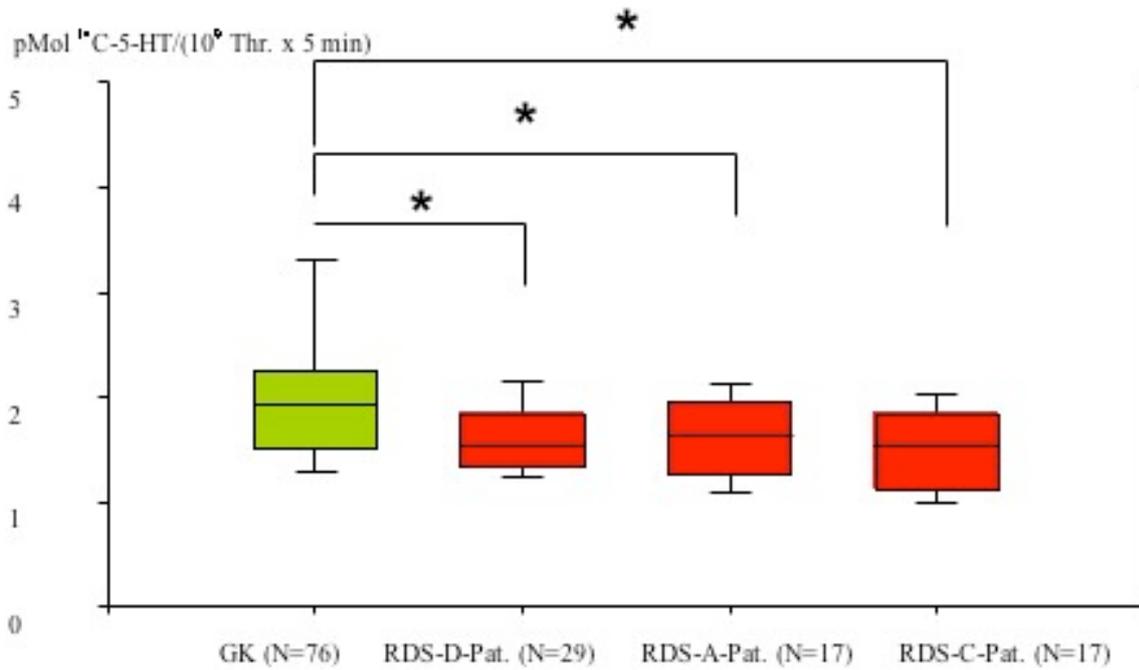


Abb. 15. Vergleich der Serotoninaufnahme in den Thrombozyten bei maximalem Substratangebot (V_{max}) zwischen den gebildeten Subgruppen der Reizdarmpatienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten (diarrhoeprädominant (RDS-D-Pat.), mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A-Pat.), obstipationsprädominant (RDS-C-Pat.)) und gesunden Kontrollen (GK).

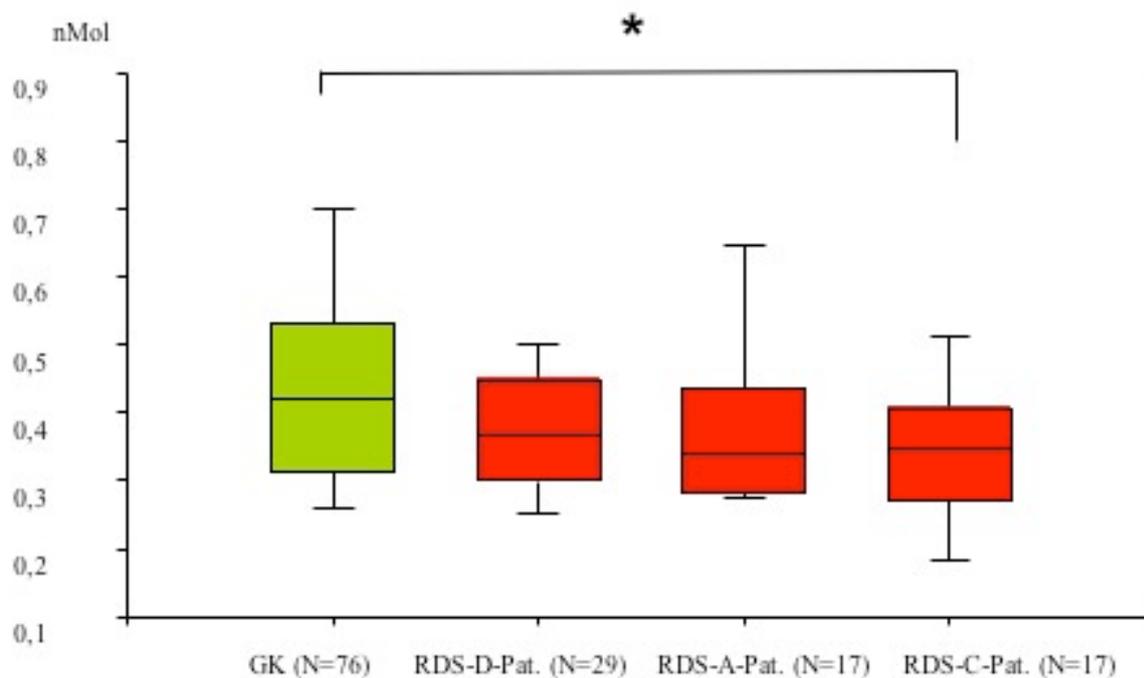


Abb. 16. Vergleich der Affinitätskonstante des SERT am Thrombozyten (K_m) zwischen den gebildeten Subgruppen der Reizdarmpatienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten (diarrhoeprädominant (RDS-D-Pat.), mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A-Pat.), obstipationsprädominant (RDS-C-Pat.)) und gesunden Kontrollen (GK).

3.2.3 Einfluss des Geschlechts auf die SERT-Parameter am Thrombozyten von Reizdarmpatienten und gesunden Kontrollen

3.2.3.1 Vergleich der SERT-Parameter weiblicher und männlicher Reizdarmpatienten

Die SERT-Parameter weiblicher Patienten mit Reizdarmsyndrom unterschieden sich statistisch nicht signifikant von denen männlicher Reizdarmpatienten (siehe Tab. 14).

Parameter	RDS-Pat. weiblich	RDS-Pat. männlich	p
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	389,2 ± 156,3 (N=72)	343,5 ± 117,6 (N=31)	0,148
5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	52,4 ± 12,4 (N=72)	52,3 ± 12,6 (N=31)	0,981
V _{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	1,517 ± 0,387 (N=45)	1,731 ± 0,405 (N=18)	0,055
K _m (nMol)	0,371 ± 0,124 (N=45)	0,381 ± 0,097 (N=18)	0,750

Tab. 14. Vergleich der SERT-Parameter weiblicher Patienten mit Reizdarmsyndrom (RDS-Pat. weiblich) mit denen männlicher (RDS-Pat. männlich).

3.2.3.2 Vergleich der SERT Parameter weiblicher und männlicher Reizdarmpatienten der gebildeten Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangverhalten

Innerhalb der gebildeten Subgruppen der Patienten mit Reizdarmsyndrom hinsichtlich des prädominanten Stuhlgangverhaltens unterschieden sich die SERT-Parameter der weiblichen

Patienten statistisch nicht signifikant von denen der männlichen Patienten (siehe Tab. 15, Tab. 16, Tab. 17).

3.2.3.2.1 Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom (N=54)

Parameter	RDS-D-Pat. weiblich	RDS-D-Pat. männlich	p
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	378,7 ± 158,3 (N=38)	330,7 ± 138,4 (N=16)	0,297
5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	51,1 ± 14,2 (N=38)	49,8 ± 12,0 (N=16)	0,748
V _{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	1,529 ± 0,404 (N=19)	1,714 ± 0,453 (N=10)	0,271
K _m (nMol)	0,362 ± 0,020 (N=19)	0,403 ± 0,117 (N=10)	0,297

Tab. 15. Vergleich der SERT-Parameter weiblicher Patienten mit Reizdarmsyndrom mit denen männlicher, innerhalb der Subgruppe diarrhoeprädominanter Reizdarmpatienten (RDS-D-Pat.).

3.2.3.2.2 Reizdarmpatienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (N=27)

Parameter	RDS-A-Pat. weiblich	RDS-A-Pat. männlich	p
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	399,4 ± 172,2 (N=17)	360,8 ± 105,4 (N=10)	0,529
5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	49,2 ± 9,8 (N=17)	53,9 ± 11,0 (N=10)	0,258
V _{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	1,526 ± 0,387 (N=13)	1,934 ± 0,090 (N=4)	0,058
K _m (nMol)	0,400 ± 0,155 (N=13)	0,363 ± 0,087 (N=4)	0,659

Tab. 16. Vergleich der SERT-Parameter weiblicher Patienten mit Reizdarmsyndrom mit denen männlicher, innerhalb der Subgruppe von Reizdarmpatienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A-Pat.).

3.2.3.2.3 Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom (N=22)

Parameter	RDS-C-Pat. weiblich	RDS-C-Pat. männlich	p
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	402,4 ± 142,2 (N=17)	349,8 ± 73,4 (N=5)	0,440
5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	58,5 ± 8,3 (N=17)	57,3 ± 17,9 (N=5)	0,857
Vmax (pMol ¹⁴ C-5- HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	1,491 ± 0,394 (N=13)	1,572 ± 0,465 (N=4)	0,734
Km (nMol)	0,355 ± 0,139 (N=13)	0,345 ± 0,017 (N=4)	0,955

Tab. 17. Vergleich der SERT-Parameter weiblicher Patienten mit Reizdarmsyndrom mit denen männlicher, innerhalb der Subgruppe obstipationsprädominanter Reizdarmpatienten (RDS-C-Pat.).

3.2.3.3 Einfluss des Geschlechts auf die SERT-Parameter der gesunden Kontrollen

Die SERT-Parameter weiblicher gesunder Kontrollen unterschieden sich nicht statistisch signifikant von denen der männlichen gesunden Kontrollen (siehe Tab. 18).

Parameter	GK weiblich	GK männlich	p
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	434,1 ± 157,7 (N= 103)	417,4 ± 127,8 (N=83)	0,737
5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	50,7 ± 16,5 (N= 103)	54,2 ± 12,4 (N=83)	0,389
V _{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	1,863 ± 0,540 (N=41)	2,233 ± 0,827 (N=35)	0,080
K _m (nMol)	0,429 ± 0,171 (N=41)	0,441 ± 0,129 (N=35)	0,722

Tab. 18. Vergleich der SERT-Parameter weiblicher gesunder Kontrollen (GK weiblich) mit denen männlicher (GK männlich).

3.2.4 Einfluss des Alters auf die SERT-Parameter am Thrombozyten

3.2.4.1 Einflüsse des Alters auf die SERT-Parameter am Thrombozyten bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und bei gesunden Kontrollen

Zwischen dem Alter der Reizdarmpatienten und K_m war eine schwache Korrelation feststellbar. Die Serotoninkonzentration der gesunden Kontrollen korrelierte schwach negativ mit ihrem Alter (siehe Tab. 19).

Parameter	RDS-Pat. gesamt	GK
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10^9 Thr.)	- 0,001 (0,936) (N=103)	- 0,265 (< 0,001)* (N=186)
5-HT-Aufnahme (pMol ^{14}C -5-HT/(10^9 Thr. x 5 min))	0,024 (0,814) (N=103)	- 0,053 (0,484) (N=186)
V_{max} (pMol ^{14}C -5-HT/(10^9 Thr. x 5 min))	0,161 (0,208) (N=63)	- 0,126 (0,276) (N=76)
K_m (nMol)	0,238 (0,060)* (N=63)	0,195 (0,091) (N=76)

Tab. 19. Korrelationen der SERT-Parameter mit dem Alter der Gesamtpopulation der untersuchten Reizdarmpatienten (RDS-Pat. gesamt) und der gesunden Kontrollen (GK); angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient r , in Klammern der zugehörige P-Wert. Statistisch signifikante Werte sind in roter Farbe dargestellt und mit einem Stern markiert; ein Korrelationskoeffizient ab 0,2 bis 0,4 wird als schwache, von 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und ab 0,7 als starke Korrelation bewertet.

3.3 Psychometrie und Symptomerleben bei den Patienten mit Reizdarmsyndrom

3.3.1 Mittelwerte und relative Häufigkeiten der an den Reizdarmpatienten erhobenen psychometrischen Scores (BDI, HADS-D)

Die untersuchten Patienten mit Reizdarmsyndrom zeigen in den eingesetzten Fragebögen zum psychometrischen Assessment gegenüber den von den Urhebern der Fragebögen bestimmten Normwerten erhöhte Scores (siehe Abb. 17). Die Verteilung hinsichtlich der von den Urhebern vorgegebenen Cut-Offs ist in Abb. 18 dargestellt.

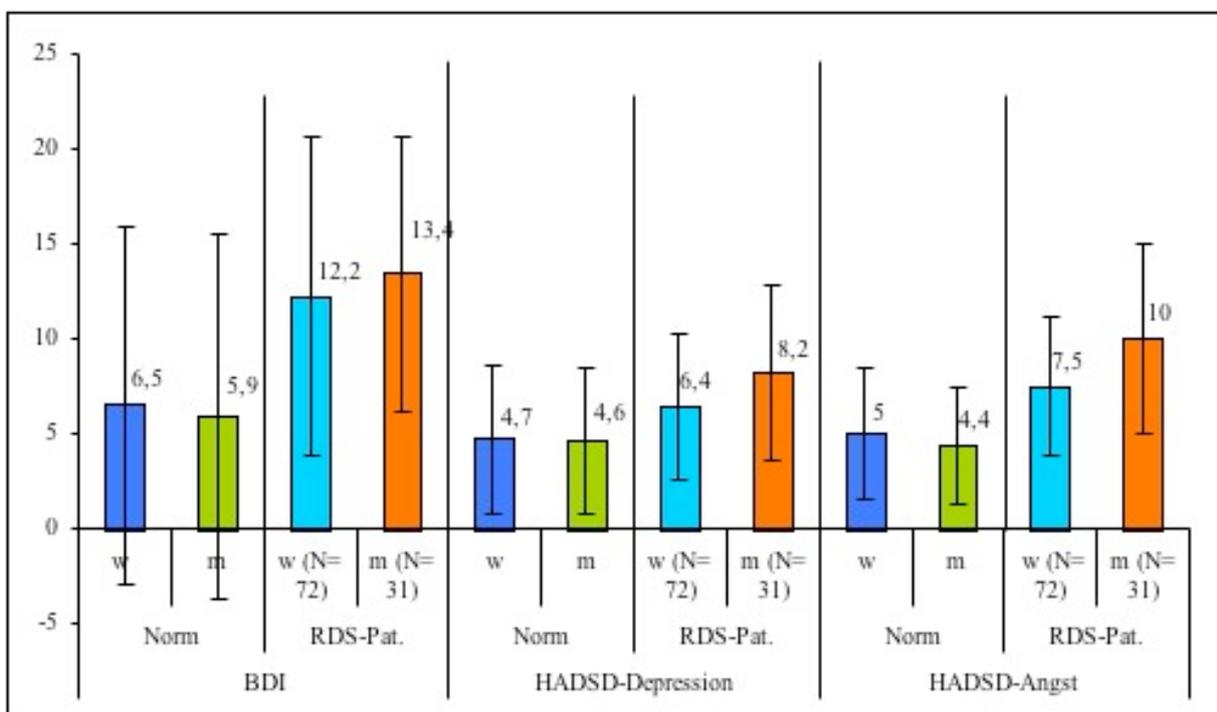


Abb. 17. Mittelwerte der psychometrischen Scores der weiblichen (w) und männlichen (m) Patienten mit Reizdarmsyndrom (RDS-Pat.), im Vergleich mit an Normstichproben erhobenen Normwerten (Norm).

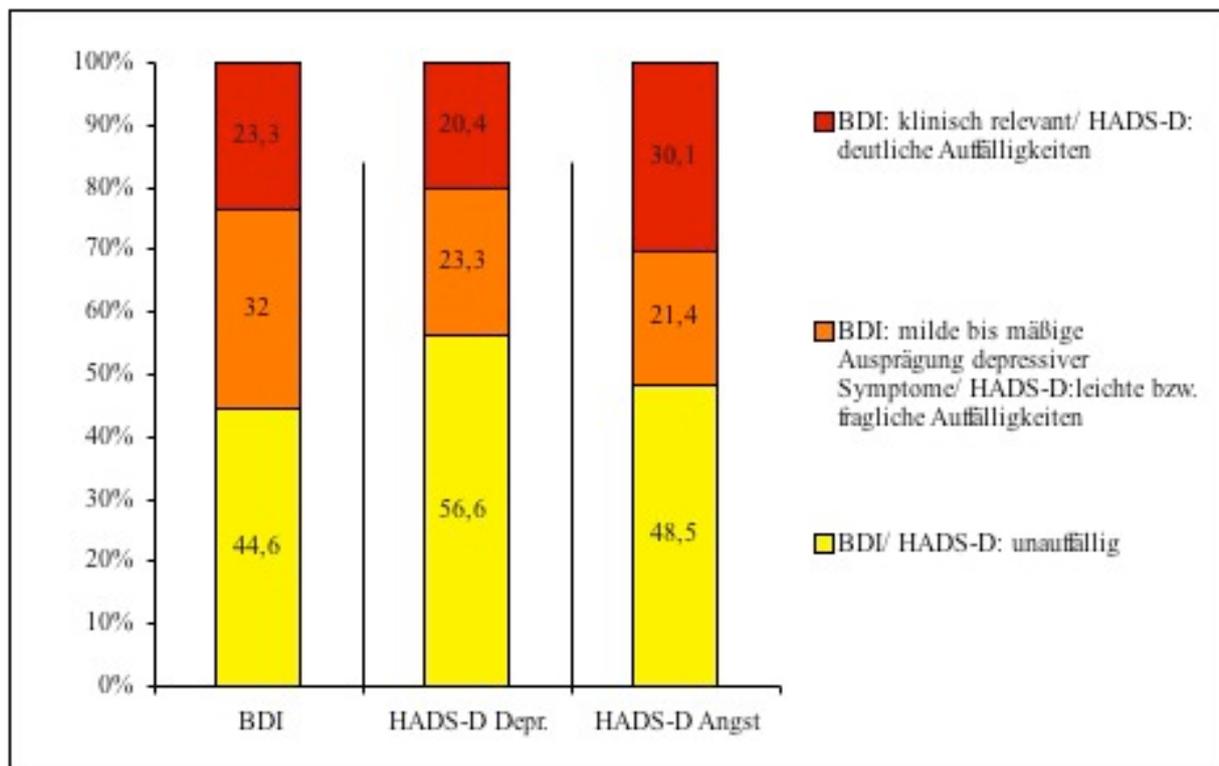


Abb. 18. Relative Häufigkeiten der Ausprägung depressiver und Angstsymptome, eingeteilt nach den von den Autoren der Fragebögen vorgegebenen Cut-Offs in BDI und HADS-D (Depressionsscore: HADS-D Depr., Angstscore: HADS-D Angst) bei den untersuchten Patienten mit Reizdarmsyndrom.

3.3.2 Mittelwerte der an den Reizdarmpatienten erhobenen Scores zum erlebten Schweregrad der Symptomatik (SF-12, Gastrointestinaler Symptomfragebogen)

3.3.2.1.1 SF-12

RDS-Patienten zeigten gegenüber den an Normalkollektiven erhobenen Normwerten erniedrigte Scores (sie fühlen sich weniger gesund) für körperliche ($39,15 \pm 9,37$ vs. $49,03 \pm 9,35$) wie für psychische Gesundheit ($44,92 \pm 10,55$ vs. $52,24 \pm 8,10$); betrachtet man die Patienten nach Geschlecht, gilt dies sowohl für Frauen (körperliche Gesundheit: $39,29 \pm 9,60$ vs. $47,93 \pm 9,74$; psychische Gesundheit: $45,90 \pm 10,27$ vs. $51,30 \pm 8,41$)) als auch für Männer (körperliche Gesundheit: $38,82 \pm 8,95$ vs. $50,22 \pm 8,68$); psychische Gesundheit: $42,66 \pm 11,02$ vs. $53,25 \pm 7,57$)(siehe Abb. 19).

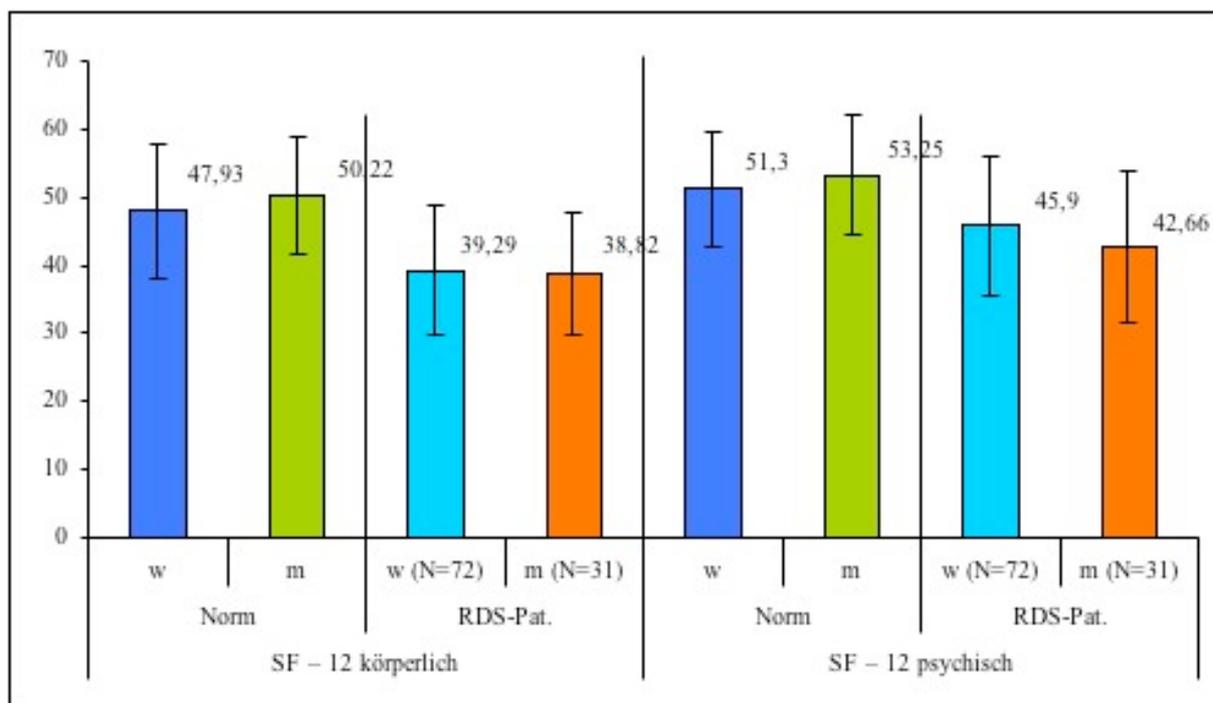


Abb. 19. Darstellung der Mittelwerte der Scores des SF-12 für körperliche (SF-12 körperlich) und psychische (SF-12 psychisch) Gesundheit der weiblichen (w) und männlichen (m) Reizdarmpatienten (RDS-Pat.) und der von den Autoren des Fragebogens erhobenen Normwerte /Norm).

3.3.2.1.2 Gastrointestinaler Symptomfragebogen

Gesamtscore		RDS-Score	
weiblich (N=72)	männlich (N=31)	weiblich (N=72)	männlich (N=31)
156,5 ± 116,2	133,2 ± 75,5	80,0 ± 39,4	68,9 ± 50,0

Abb. 20. Darstellung der Mittelwerte der Scores des Gastrointestinalen Symptomfragebogens für allgemeine gastrointestinale (Gesamtscore) sowie reizdarmspezifische Symptome (RDS-Score), erhoben an den untersuchten Reizdarmpatienten.

3.3.3 Mittelwerte und relative Häufigkeiten der an den Reizdarmpatienten erhobenen psychometrischen Scores (BDI, HADS-D), für Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten

Die Mittelwerte und relative Häufigkeiten der Ausprägung depressiver und Angstsymptomatik, klassifiziert nach den von den Autoren der Fragebögen vorgegebenen Cut-Offs, sind in Abb. 21 dargestellt. Es liessen sich keine statistisch relevanten Unterschiede

zwischen den Subgruppen nachweisen. Relativ stieg aber die Anzahl der Pat. mit klinisch relevanten/ deutlichen Auffälligkeiten von der Subgruppe der Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom über die Gruppe der Patienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten zu den Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom.

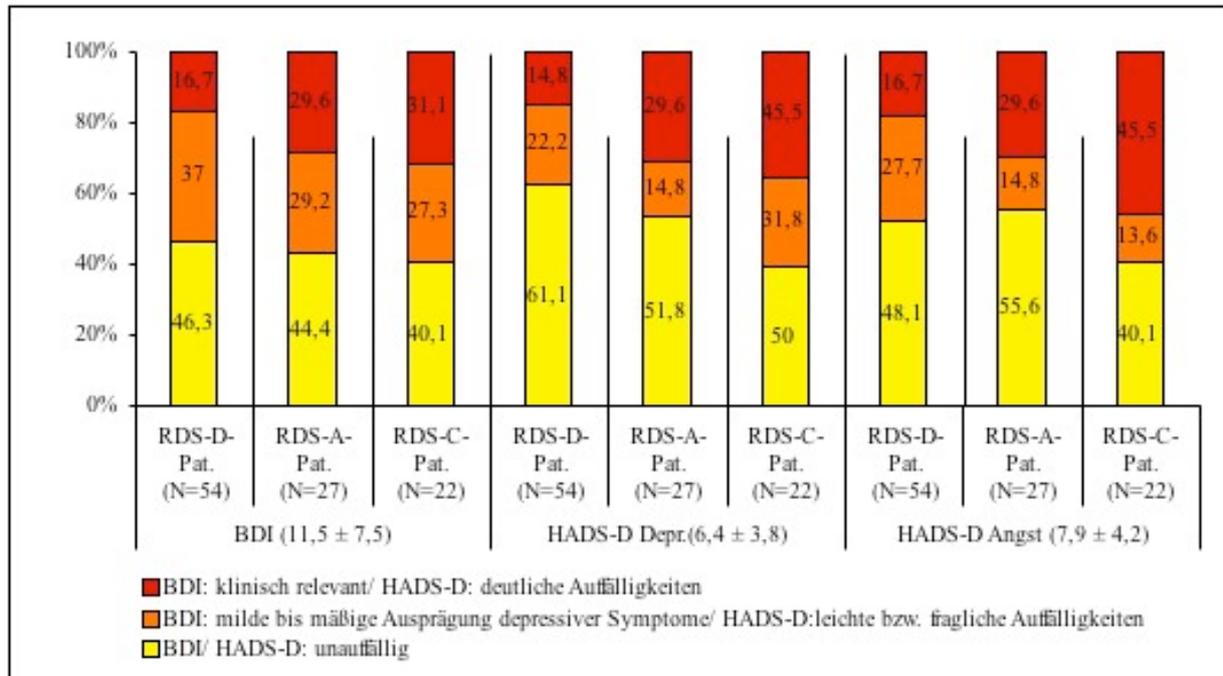


Abb. 21. Mittelwerte der psychometrischen Scores und relative Häufigkeiten der Ausprägung depressiver und Angstsymptome, eingeteilt nach den von den Autoren der Fragebögen vorgegebenen Cut-Offs in BDI und HADS-D (Depressionsscore: HADS-D Depr., Angstscore: HADS-D Angst) bei den Subgruppen der Patienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten (diarrhoeprädominant (RDS-D-Pat.), mit alternierendem Stuhlgangsverhalten (RDS-A-Pat.), obstipationsprädominant (RDS-C-Pat.).

3.3.4 Einflüsse des Alters auf die psychometrischen und symptombezogenen Scores der untersuchten Reizdarmpatienten: Korrelationen

Sowohl der Gesamtscore des gastrointestinalen Symptomfragebogens als auch der Subscore für Reizdarmsymptome korrelierten schwach negativ mit dem Alter der Patienten; dies gilt für alle Patienten wie auch bei isolierter Betrachtung weiblicher Patienten. Bei männlichen Patienten korrelierte das Alter schwach positiv mit dem Depressionsscore des HADS-D (siehe Tab. 20).

	RDS-Pat. gesamt (N=186)	RDS-Pat. weiblich (N=72)	RDS-Pat. männlich (N=31)
BDI	0,114 (0,250)	0,117 (0,329)	0,101 (0,588)
HADS-D Depr.	0,183 (0,064)	0,151 (0,205)	0,237 (0,200)*
HADS-D Angst	0,057 (0,569)	0,049 (0,684)	0,051 (0,588)
SF-12 körperlich	0,018 (0,856)	0,081 (0,497)	- 0,137 (0,462)
SF-12 psychisch	- 0,014 (0,891)	- 0,032 (0,788)	0,043 (0,820)
GI- Sym. gesamt	0,210 (0,033)*	-0,275 (0,019)*	0,018 (0,925)
GI- Sym. RDS	0,244 (0,013)*	- 0,299 (0,011)*	- 0,114 (0,543)

Tab. 20. Korrelationen zwischen dem Alter der Gesamtpopulation der untersuchten Reizdarmpatienten (RDS-Pat. gesamt), weiblicher Reizdarmpatienten (RDS-Pat. weiblich) und männlicher Reizdarmpatienten (RDS-Pat. männlich), und ihren Scores der psychometrischen und symptombezogenen Fragebögen (GI- Sym. Gesamt: Gesamtscore des gastrointestinalen Symptomfragebogens; GI- Sym. RDS: reizdarmspezifischer Score des gastrointestinalen Symptomfragebogens); angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient r , in Klammern der zugehörige P-Wert. Statistisch signifikante Werte sind in roter Farbe dargestellt und mit einem Stern markiert; ein Korrelationskoeffizient ab 0,2 bis 0,4 wird als schwache, von 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und ab 0,7 als starke Korrelation bewertet.

3.3.5 Geschlechtsunterschiede

Einzig für den Angst-Score des HADS-D war ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen; männliche Patienten erwiesen sich als ängstlicher als weibliche (10,0 (5,0) vs. 7,5 (3,7), $p=0,016$).

3.3.6 Zusammenhänge zwischen psychometrischen und symptombezogenen Fragebögen

3.3.6.1 Korrelationen von psychometrischen und symptombezogenen Fragebögen

Die Gesamtscores des gastrointestinalen Symptomfragebogen korrelierten schwach positiv mit den Depressionsscores des HADS-D, und mittelstark negativ mit den Scores des SF-12 für körperliche Gesundheit; schwach negativ korrelierte mit den Scores des SF-12 für körperliche Gesundheit auch der Score des BDI. Darüber hinaus korrelierten mittelstark negativ mit den Scores des SF-12 für psychische Gesundheit die Scores des BDI und des HADS-D, für Angst wie für Depression (siehe Tab. 21).

	HADS-D Angst	HADS-D Depression	BDI	SF-12 körperlich.	SF-12 psychisch
GI- Sym. gesamt	0,156 (0,115)	0,202 (0,0403)*	0,138 (0,164)	- 0,386 (<0,001)*	-0,117 (0,241)
GI- Sym. RDS	0,139 (0,162)	0,107 (0,282)	0,039 (0,694)	- 0,325 (<0,001)*	- 0,0637 (0,523)
SF-12 körp.	0,045 (0,650)	0,194 (0,049)	0,234 (0,017)*		
SF-12 psych.	- 0,590 (<0,001)*	- 0,620 (<0,001)*	- 0,598 (<0,001)*		

Tab. 21. Korrelationen zwischen den Scores der psychometrischen und symptombezogenen Fragebögen ((GI- Sym. Gesamt: Gesamtscore des gastrointestinalen Symptomfragebogens; GI- Sym. RDS: reizdarmspezifischer Score des gastrointestinalen Symptomfragebogens). angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient r, in Klammern der zugehörige P-Wert. Statistisch signifikante Werte sind in roter Farbe dargestellt und mit einem Stern markiert; ein Korrelationskoeffizient ab 0,2 bis 0,4 wird als schwache, von 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und ab 0,7 als starke Korrelation bewertet.

3.3.6.2 Korrelationen zwischen den Scores der psychometrischen Fragebögen

Der BDI korrelierte mittelstark mit den Scores beider Kategorien des HADS-D, und auch diese korrelierten mittelstark untereinander (siehe Tab. 22).

	HADS-D Angst	HADS-D Depression
BDI	0,483 (<0,001)*	0,538 (<0,001)*
HADS-D Depression.	0,560 (<0,001)*	

Tab. 22. Korrelationen zwischen den Scores der psychometrischen Fragebögen ((GI- Sym. Gesamt: Gesamtscore des gastrointestinalen Symptomfragebogens; GI- Sym. RDS: reizdarmspezifischer Score des gastrointestinalen Symptomfragebogens). angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient r , in Klammern der zugehörige P-Wert. Statistisch signifikante Werte sind in roter Farbe dargestellt und mit einem Stern markiert; ein Korrelationskoeffizient ab 0,2 bis 0,4 wird als schwache, von 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und ab 0,7 als starke Korrelation bewertet.

3.4 Zusammenhänge zwischen SERT-Parametern und in psychometrischen und symptombezogenen Fragebogen erhobenen Scores

3.4.1 SERT-Parameter und psychometrische Fragebögen: Korrelationen

3.4.1.1 Zusammenhänge zwischen den SERT-Parametern und den Scores der psychometrischen Fragebögen bei der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten

Weder die Scores des BDI noch die Scores des HADS-D korrelierten mit einem der SERT-Parameter aller Patienten (siehe Tab. 23).

	5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	V_{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/ (10 ⁹ Thr. x 5 min))	K_m (nMol)
BDI	0,065 (0,513) (N=103)	- 0,083 (0,404) (N=103)	0,024 (0,852) (N=63)	-0,154 (0,229) (N=63)
HADS-D Depression	0,161 (0,104) (N=103)	- 0,040 (0,697) (N=103)	0,009 (0,946) (N=63)	- 0,018 (0,892) (N=63)
HADS-D Angst	0,192 (0,052) (N=103)	0,055 (0,583) (N=103)	0,053 (0,679) (N=63)	0,096 (0,456) (N=63)

Tab. 23. Korrelationen zwischen den SERT-Parametern der Gesamtheit aller untersuchter Reizdarmpatienten und ihren Scores in den psychometrischen Fragebögen; angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient r, in Klammern der zugehörige P-Wert. Statistisch signifikante Werte sind in roter Farbe dargestellt und mit einem Stern markiert; ein

Korrelationskoeffizient ab 0,2 bis 0,4 wird als schwache, von 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und ab 0,7 als starke Korrelation bewertet.

3.4.1.2 Zusammenhänge zwischen den SERT-Parametern und den Scores der psychometrischen Fragebögen bei den Subgruppen der Reizdarmpatienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten

Es zeigten sich einige schwache Korrelationen zwischen den SERT-Parametern der Subgruppen der Reizdarmpatienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten und ihren psychometrischen Scores; mittelstark korrelierte das V_{\max} der Reizdarmpatienten vom alternierendem Typ mit den Scores des BDI (siehe Tab. 24).

3.4.1.2.1 Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom

	5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10^9 Thr.)	5-HT-Aufnahme (pMol ^{14}C -5-HT/(10^9 Thr. x 5 min))	V_{\max} (pMol ^{14}C -5-HT/ (10^9 Thr. x 5 min))	K_m (nMol)
BDI	- 0,102 (0,465) (N=54)	- 0,094 (0,499) (N=54)	- 0,088 (0,650) (N=29)	0,216 (0,260)* (N=29)
HADS-D Depression	- 0,100 (0,470) (N=54)	- 0,194 (0,159) (N=54)	0,136 (0,480) (N=29)	0,060 (0,758) (N=29)
HADS-D Angst	0,128 (0,356) (N=54)	- 0,106 (0,446) (N=54)	0,312 (0,100)* (N=29)	0,130 (0,502) (N=29)

Tab. 24. Korrelationen zwischen den SERT-Parametern der Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom und ihren Scores in den psychometrischen Fragebögen; angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient r , in Klammern der zugehörige P-Wert. Statistisch signifikante Werte sind in roter Farbe dargestellt und mit einem Stern markiert; ein Korrelationskoeffizient ab 0,2 bis 0,4 wird als schwache, von 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und ab 0,7 als starke Korrelation bewertet.

3.4.1.2.2 Reizdarmpatienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten

	5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	V_{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/ (10 ⁹ Thr. x 5 min))	K_m (nMol)
BDI	- 0,168 (0,402) (N=27)	- 0,356 (0,68)* (N=27)	- 0,598 (0,011)* (N=17)	0,314 (0,220)* (N=17)
HADS-D Depression	- 0,042 (0,834) (N=27)	- 0,031 (0,877) (N=27)	- 0,240 (0,354)* (N=17)	0,226 (0,383)* (N=17)
HADS-D Angst	- 0,095 (0,638) (N=27)	- 0,163 (0,418) (N=27)	- 0,375 (0,138)* (N=17)	0,025 (0,923) (N=17)

Tab. 25. Korrelationen zwischen den SERT-Parametern der Reizdarmpatienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten und ihren Scores in den psychometrischen Fragebögen; angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient r, in Klammern der zugehörige P-Wert. Statistisch signifikante Werte sind in roter Farbe dargestellt und mit einem Stern markiert; ein Korrelationskoeffizient ab 0,2 bis 0,4 wird als schwache, von 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und ab 0,7 als starke Korrelation bewertet.

3.4.1.2.3 Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom

	5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	V_{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/ (10 ⁹ Thr. x 5 min))	K_m (nMol)
BDI	- 0,139 (0,537) (N=22)	- 0,117 (0,606) (N=22)	- 0,038 (0,886) (N=17)	- 0,107 (0,683) (N=17)
HADS-D Depr.	- 0,103 (0,649) (N=22)	- 0,266 (0,232)* (N=22)	0,110 (0,673) (N=17)	0,058 (0,825) (N=17)
HADS-D Angst	0,087 (0,702) (N=22)	- 0,167 (0,457) (N=22)	0,265 (0,305)* (N=17)	0,250 (0,332)* (N=17)

Tab. 26. Korrelationen zwischen den SERT-Parametern der Patienten mit obstipationsprädominantem Stuhlgangsverhalten und ihren Scores in den psychometrischen Fragebögen; angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient r, in Klammern der zugehörige P-Wert. Statistisch signifikante Werte sind in roter Farbe dargestellt und mit einem Stern markiert; ein Korrelationskoeffizient ab 0,2 bis 0,4 wird als schwache, von 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und ab 0,7 als starke Korrelation bewertet.

3.4.1.3 Vergleich der SERT-Parameter von psychometrisch auffälligen und psychometrisch unauffälligen Patienten

Reizdarmpatienten mit als klinisch relevant zu bezeichnenden Scores im BDI wiesen gegenüber Patienten, die im BDI unauffällige Scores zeigten, eine statistisch signifikant niedrigere Serotoninaufnahme auf. Darüber hinaus konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in einem der erhobenen SERT-Parameter dargestellt werden, unabhängig davon, welcher der Scores zur Einteilung auffällig/unauffällig benutzt wurde (siehe Tab. 27, Tab. 28 und Tab. 29).

3.4.1.3.1 Nach BDI

	Auffällige Pat.	Unauffällige Pat.	p
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	353,2 ± 116,1 (N=24)	375,5 ± 132,2 (N= 46)	0,230
5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	50,3 ± 12,3* (N=24)	56,1 ± 10,2* (N= 46)	0,041
V _{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/ (10 ⁹ Thr. x 5 min))	1,619 ± 0,309 (N=12)	1,552 ± 0,337 (N=32)	0,553
K _m (nMol)	0,350 ± 0,076 (N=12)	0,403 ± 0,140 (N=32)	0,221

Tab. 27. Vergleich der SERT-Parameter von Patienten, deren Scores des BDI im klinisch relevanten Bereich lagen (auffällige Pat.), mit denen von Patienten, deren Scores im unauffälligen Bereich lagen (unauffällige Pat.).

3.4.1.3.2 Nach HADS-D Depression

	Auffällige Pat.	Unauffällige Pat.	p
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	406,8 ± 167,9 (N=21)	382,0 ± 134,6 (N=58)	0,748
5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	50,2 ± 10,4 (N=21)	53,6 ± 12,1 (N=58)	0,252
V _{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/ (10 ⁹ Thr. x 5 min))	1,672 ± 0,452 (N=13)	1,580 ± 0,359 (N=40)	0,455
K _m (nMol)	0,346 ± 0,092 (N=13)	0,359 ± 0,089 (N=40)	0,605

Tab. 28. Vergleich der SERT-Parameter von Patienten, deren Scores des HADS-D Depression im klinisch relevanten Bereich lagen (auffällige Pat.), mit denen von Patienten, deren Scores im unauffälligen Bereich lagen (unauffällige Pat.).

3.4.1.3.3 Nach HADS-D Angst

	Auffällige Pat.	Unauffällige Pat.	p
5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	393,9 ± 128,1 (N= 31)	376,0 ± 143,5 (N= 50)	0,159
5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	52,2 ± 12,4 (N= 31)	52,4 ± 12,0 (N= 50)	0,937
V _{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/ (10 ⁹ Thr. x 5 min))	1,618 ± 0,429 (N=18)	1,540 ± 0,398 (N=36)	0,511
K _m (nMol)	0,360 ± 0,079 (N=18)	0,338 ± 0,084 (N=36)	0,469

Tab. 29. Vergleich der SERT-Parameter von Patienten, deren Scores des HADS-D Angst im klinisch relevanten Bereich lagen (auffällige Pat.), mit denen von Patienten, deren Scores im unauffälligen Bereich lagen (unauffällige Pat.).

3.4.1.4 Vergleich der psychometrischen Scores von Patienten mit extremen SERT-Parametern

Der Vergleich der psychometrischen Scores derjenigen Reizdarmpatienten, welche niedrige SERT-Parameter aufwiesen (< Mittelwert minus eine Standardabweichung der Kontrollgruppe) mit denjenigen, die hohe Werte aufwiesen (> Mittelwert plus eine Standardabweichung der Kontrollgruppe) zeigten keinerlei statistisch relevante Unterschiede, egal, von welchem der SERT-Parameter man ausging (von keinem der Patienten lag das V_{max}, über dem Mittelwert plus einer Standardabweichung der Kontrollgruppe ; so wurde hier der Cut-Off für hohe Werte dem Mittelwert gleichgesetzt (siehe Tab. 30, Tab. 31, Tab. 32 und Tab. 33)).

3.4.1.4.1 Nach Serotoninkonzentration im Thrombozyten

	> (M + SD) (N= 12)	< (M – SD) (N= 27)	p
BDI	9,1 ± 6,3	13,9 ± 7,9	0,070
HADS-D Depression	7,3 ± 4,4	7,6 ± 3,8	0,785
HADS-D Angst	8,5 ± 4,6	8,1 ± 4,1	0,815

Tab. 30. Vergleich der psychometrischen Scores von Patienten, welche eine niedrige Serotoninkonzentration im Thrombozyten zeigten (< Mittelwert minus eine Standardabweichung der Kontrollgruppe (< (M – SD))) mit denjenigen, die eine hohe Serotoninkonzentration aufwiesen (> Mittelwert plus eine Standardabweichung der Kontrollgruppe (> (M + SD))); die Serotoninkonzentration der gesunden Kontrollen lag bei $426,7 \pm 145$ pMol ^{14}C -5-HT/ (10^9 Thr. x 5 min).

3.4.1.4.2 Nach Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot

	> (M + SD) (N= 4)	< (M – SD) (N=17)	p
BDI	12,7 ± 6,3	15,5 ± 5,8	0,208
HADS-D Depression	5,9 ± 3,5	8,0 ± 4,2	0,153
HADS-D Angst	6,9 ± 4,0	9,2 ± 4,5	0,218

Tab. 31. Vergleich der psychometrischen Scores von Patienten, welche eine niedrige Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot zeigten (< Mittelwert minus eine Standardabweichung der Kontrollgruppe (< (M – SD))) mit denjenigen, die eine hohe Serotoninaufnahme aufwiesen (> Mittelwert plus eine Standardabweichung der Kontrollgruppe (> (M + SD))); die Serotoninaufnahme der gesunden Kontrollen lag bei $53,7 \pm 21$ ng 5-HT/ 10^9 Thr..

3.4.1.4.3 Nach Serotoninaufnahme bei maximalem Substratangebot (V_{max})

	> M (N=7)	< (M – SD) (N=17)	p
BDI	12,1 ± 6,3	11,0 ± 6,1	0,683
HADS-D Depression	5,6 ± 4,4	6,6 ± 4,5	0,599
HADS-D Angst	7,3 ± 3,6	8,5 ± 4,2	0,524

Tab. 32. Vergleich der psychometrischen Scores von Patienten, welche eine niedrige Serotoninaufnahme bei maximalem Substratangebot (V_{max}) zeigten (< Mittelwert der Kontrollgruppe (< (M – SD))) mit denjenigen, die eine hohes V_{max} aufwiesen (> Mittelwert plus eine Standardabweichung der Kontrollgruppe (> (M + SD))); das V_{max} der gesunden Kontrollen lag bei $2,033 \pm 0,707$ pMol ^{14}C -5-HT/ (10^9 Thr. x 5 min).

3.4.1.4.4 Nach K_m

	> (M + SD) (N= 5)	< (M – SD) (N= 14)	p
BDI	6,2 ± 2,6	14,0 ± 8,8	0,069
HADS-D Depression	4,8 ± 2,2	6,1 ± 4,7	0,551
HADS-D Angst	7,0 ± 4,5	7,6 ± 4,7	0,795

Tab. 33. Vergleich der psychometrischen Scores von Patienten, welche ein niedriges K_m zeigten (< Mittelwert minus eine Standardabweichung der Kontrollgruppe (< (M – SD))) mit denjenigen, die eine hohes K_m aufwiesen (> Mittelwert plus eine Standardabweichung der Kontrollgruppe (> (M + SD))); das K_m der gesunden Kontrollen lag bei $0,435 \pm 0,152$ nMol.

3.4.2 SERT-Parameter und symptombezogene Fragebögen: Korrelationen

3.4.2.1 Zusammenhänge zwischen den SERT-Parametern und den Scores der symptombezogenen Fragebögen bei der Gesamtpopulation der Reizdarmpatienten

Die Gesamtscores des gastrointestinalen Symptomfragebogens korrelierten schwach negativ mit der 5-HT-Aufnahme, die 5-HT-Konzentration schwach negativ mit den Scores des SF-12 für psychische Gesundheit und das V_{max} schwach negativ mit den Scores des SF-12 für körperliche Gesundheit (siehe Tab. 34).

	5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	V_{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/ (10 ⁹ Thr. x 5 min))	K_m (nMol)
SF-12 körperlich	- 0,073 (0,460) (N=103)	0,127 (0,199) (N=103)	- 0,239 (0,059)* (N=63)	0,028 (0,826) (N=63)
SF-12 psychisch	- 0,240 (0,015)* (N=103)	0,004 (0,970) (N=103)	- 0,027 (0,834) (N=63)	- 0,105 (0,412) (N=63)
GI- Sym. gesamt	0,085 (0,395) (N=103)	- 0,296 (0,002)* (N=103)	- 0,058 (0,648) (N=63)	0,110 (0,392) (N=63)
GI- Sym. RDS	0,063 (0,527) (N=103)	- 0,161 (0,105) (N=103)	- 0,087 (0,500) (N=63)	0,150 (0,240) (N=63)

Tab. 34. Korrelationen zwischen den SERT-Parametern der Gesamtheit aller untersuchter Reizdarmpatienten und ihren Scores in den symptombezogenen Fragebögen (GI- Sym. Gesamt: Gesamtscore des gastrointestinalen Symptomfragebogens; GI- Sym. RDS: reizdarmspezifischer Score des gastrointestinalen Symptomfragebogens); angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient r, in Klammern der zugehörige P-Wert. Statistisch signifikante Werte sind in roter Farbe dargestellt und mit einem Stern markiert; ein Korrelationskoeffizient ab 0,2 bis 0,4 wird als schwache, von 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und ab 0,7 als starke Korrelation bewertet.

3.4.2.2 Zusammenhänge zwischen den SERT-Parametern und den Scores der psychometrischen Fragebögen bei den Subgruppen der Reizdarmpatienten nach prädominantem Stuhlgangsverhalten

Die Scores des SF-12 für körperliche Gesundheit der Reizdarmpatienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten korrelierten mittelstark positiv mit den Werten für V_{max} (Patienten mit einem hohen Wert für V_{max} fühlten sich körperlich gesünder). Weitere schwache Korrelationen sind in den Tab. 35, Tab. 36 und Tab. 37 dargestellt.

3.4.2.2.1 Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom

	5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	V_{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/ (10 ⁹ Thr. x 5 min))	K_m (nMol)
SF-12 körperlich	0,075 (0,590) (N= 54)	- 0,107 (0,440) (N= 54)	- 0,328 (0,082)* (N=29)	- 0,065 (0,738) (N=29)
SF-12 psychisch	0,060 (0,668) (N= 54)	0,194 (0,161) (N= 54)	0,230 (0,231)* (N=29)	- 0,098 (0,631) (N=29)
GI- Sym. gesamt	0,104 (0,454) (N= 54)	0,125 (0,368) (N= 54)	0,025 (0,899) (N=29)	0,229 (0,233)* (N=29)
GI- Sym. RDS	0,180 (0,193) (N= 54)	0,236 (0,086)* (N= 54)	0,024 (0,901) (N=29)	0,206 (0,283)* (N=29)

Tab. 35. Korrelationen zwischen den SERT-Parametern der Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom und ihren Scores in den symptombezogenen Fragebögen (GI- Sym. Gesamt: Gesamtscore des gastrointestinalen Symptomfragebogens; GI- Sym. RDS: reizdarmspezifischer Score des gastrointestinalen Symptomfragebogens); angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient r, in Klammern der zugehörige P-Wert. Statistisch signifikante Werte sind in roter Farbe dargestellt und mit einem Stern markiert; ein Korrelationskoeffizient ab 0,2 bis 0,4 wird als schwache, von 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und ab 0,7 als starke Korrelation bewertet.

3.4.2.2.2 Reizdarmpatienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten

	5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	V_{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/ (10 ⁹ Thr. x 5 min))	K_m (nMol)
SF-12 körperlich	-0,083 (0,682) (N= 27)	0,147 (0,465) (N= 27)	0,450 (0,070)* (N=17)	0,236 (0,362)* (N=17)
SF-12 psychisch	0,012 (0,952) (N= 27)	0,040 (0,844) (N= 27)	0,217 (0,403) (N=17)	- 0,031 (0,907) (N=17)
GI- Sym. gesamt	0,031 (0,876) (N= 27)	- 0,107 (0,595) (N= 27)	- 0,303 (0,237)* (N=17)	- 0,289 (0,261)* (N=17)
GI- Sym. RDS	- 0,022 (0,912) (N= 27)	- 0,090 (0,653) (N= 27)	- 0,276 (0,284)* (N=17)	- 0,260 (0,313)* (N=17)

Tab. 36. Korrelationen zwischen den SERT-Parametern der Reizdarmpatienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten und ihren Scores in den symptombezogenen Fragebögen (GI- Sym. Gesamt: Gesamtscore des gastrointestinalen Symptomfragebogens; GI- Sym. RDS: reizdarmspezifischer Score des gastrointestinalen Symptomfragebogens); angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient r, in Klammern der zugehörige P-Wert. Statistisch signifikante Werte sind in roter Farbe dargestellt und mit einem Stern markiert; ein Korrelationskoeffizient ab 0,2 bis 0,4 wird als schwache, von 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und ab 0,7 als starke Korrelation bewertet.

3.4.2.2.3 Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom

	5-HT-Konzentration (ng 5-HT/ 10 ⁹ Thr.)	5-HT-Aufnahme (pMol ¹⁴ C-5-HT/(10 ⁹ Thr. x 5 min))	V_{max} (pMol ¹⁴ C-5-HT/ (10 ⁹ Thr. x 5 min))	K_m (nMol)
SF-12 körperlich	0,161 (0,474) (N=22)	- 0,053 (0,815) (N=22)	- 0,057 (0,829) (N=17)	0,123 (0,638) (N=17)
SF-12 psychisch	0,037 (0,869) (N=22)	0,023 (0,921) (N=22)	- 0,137 (0,601) (N=17)	- 0,032 (0,902) (N=17)
GI- Sym. gesamt	- 0,122 (0,590) (N=22)	- 0,304 (0,170)* (N=22)	0,324 (0,205)* (N=17)	0,028 (0,916) (N=17)
GI- Sym. RDS	- 0,087 (0,702) (N=22)	- 0,171 (0,446) (N=22)	0,287 (0,264)* (N=17)	0,064 (0,809) (N=17)

Tab. 37. Korrelationen zwischen den SERT-Parametern der Patienten mit obstipationsprädominantem Stuhlgangsverhalten und ihren Scores in den symptombezogenen Fragebögen (GI- Sym. Gesamt: Gesamtscore des gastrointestinalen Symptomfragebogens; GI- Sym. RDS: reizdarmspezifischer Score des gastrointestinalen Symptomfragebogens); angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient r, in Klammern der zugehörige P-Wert. Statistisch signifikante Werte sind in roter Farbe dargestellt und mit einem Stern markiert; ein Korrelationskoeffizient ab 0,2 bis 0,4 wird als schwache, von 0,4 bis 0,7 als mittelstarke und ab 0,7 als starke Korrelation bewertet.

4 Diskussion

4.1 Die Kinetik des Serotoninaufnahme und die psychometrischen Scores der Reizdarmpatienten

In der vorliegenden Studie wurden bei Patienten mit Reizdarmsyndrom Parameter der Serotoninkinetik am Serotonin-Reuptake-Transporter des Thrombozyten, unter Verwendung des physiologischen Substrats Serotonin, untersucht und mit Ergebnissen gesunder Kontrollen verglichen. Die laborchemische Methode ist in der Literatur beschrieben und schon mehrfach in anderen Bereichen der medizinischen Forschung angewendet worden (37-39).

Des Weiteren wurden psychometrische Scores und die erlebte Symptomatik mittels validierter standardisierter Fragebögen (BDI, HADS-D, SF-12, gastrointestinaler Symptomfragebogen), welche in zahlreichen Studien erfolgreich angewandt worden sind (5, 16, 50, 51, 59), erhoben und mit statistischen Verfahren (Korrelationen, t-Test) auf eventuelle Zusammenhänge mit den erhobenen SERT-Parametern überprüft.

4.1.1 Epidemiologische Daten

In der Studie wurden ein großes homogenes und gut definiertes Kollektiv von 103 Patienten untersucht, welche die Rom-III-Kriterien für die Diagnose eines Reizdarmsyndroms erfüllten. Von diesen 103 Patienten waren 72 (ca. 70 %) weiblichen und 31 (ca. 30 %) männlichen Geschlechts; ein Überwiegen weiblicher Patienten wird auch in der Allgemeinbevölkerung beschrieben (46) (30, 94).

Bei etwas mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten lag ein diarrhoeprädominantes Reizdarmsyndrom vor, in der Häufigkeit gefolgt von alternierendem Stuhlgangsverhalten (ca. 30 %) und Patienten vom obstipationsprädominanten Typ (ca. 20 %). In der Literatur werden die Prävalenz des obstipations- und diarrhoeprädominanten Typs in etwa gleich hoch eingeschätzt (94). Bei den männlichen Patienten lag gegenüber weiblichen alternierendes Stuhlgangsverhalten relativ häufiger vor, bei den weiblichen Patienten obstipationsprädominantes Stuhlgangsverhalten; letzteres ist eine oft beobachtete Tatsache (94).

Im Rahmen der statistischen Untersuchungen wurden die SERT-Parameter aller Patienten sowie der Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten mit denen der 186 gesunden Kontrollen verglichen; der Anteil männlicher gesunder Kontrollen war signifikant höher als der Anteil männlicher Patienten. Die gebildeten Subgruppen ähnelten in Geschlechts- und auch Altersverteilung den gesunden Kontrollen, nur männliche Reizdarmpatienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten waren signifikant älter als männliche gesunde Kontrollen, was für die Aussage der Ergebnisse unerheblich sein sollte.

Nicht bei allen Patienten wurden die Parameter V_{\max} und K_m bestimmt; der Vergleich zwischen jeweils den Patienten und gesunden Kontrollen mit und ohne Bestimmung der genannten Parameter hinsichtlich Alter und Geschlecht zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede, sodass die Wahrscheinlichkeit einer hieraus in weiteren statistischen Berechnungen resultierenden Fehlerquelle minimal erscheint.

Das untersuchte Patientenkollektiv zeigt demnach eine weitgehend typische Alters- und Geschlechtsverteilung, wie sie beim Reizdarmsyndrom in epidemiologischen Studien vorbeschrieben ist (30, 46, 94). Anzumerken ist, dass die untersuchten Patienten in einer Spezialsprechstunde für funktionelle gastrointestinale Erkrankungen eines tertiären Zentrums rekrutiert wurden. Wie im Folgenden beschrieben, zeigten sich weder bei den untersuchten Patienten noch bei den gesunden Kontrollen Einflüsse des Alters oder des Geschlechts auf die untersuchten SERT-Parameter; die gebildeten Subgruppen zeigen kaum Unterschiede hinsichtlich Alter- und Geschlechtsverteilung. Deswegen schienen Alter und Geschlecht bei den folgenden Bewertungen der erhobenen Ergebnisse ohne wesentlichen Einfluss zu sein.

4.1.2 SERT-Parameter

Die Gesamtheit aller untersuchter Reizdarmpatienten zeigte gegenüber gesunden Kontrollen eine erniedrigte Serotoninkonzentration im Thrombozyten, wie auch eine erniedrigte Aufnahmegeschwindigkeit bei maximalem Substratangebot V_{\max} und eine erniedrigte Affinitätskonstante K_m . Statistisch relevante Unterschiede bezüglich der Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot bestanden keine. Die vorliegende Studie ist die erste, in welcher die beschriebenen die SERT-Kinetik definierenden Parameter (Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot, V_{\max} und K_m) unter Verwendung des physiologischen Substrats Serotonin bei Reizdarmpatienten unabhängig vom Stuhlgangsverhalten bestimmt wurde. Die Serotoninkonzentration wie auch die Serotoninaufnahme in Thrombozyten wurde allerdings in verschiedenen Studien schon bestimmt, wenn auch jeweils bei Populationen mit definiertem Stuhlgangsverhalten.

In der vorliegenden Studie zeichneten sich Patienten mit diarrhoeprädominantes Reizdarmsyndrom durch eine verminderte Serotoninkonzentration und ein vermindertes V_{\max} aus. Die Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot war gegenüber Patienten mit obstipationsprädominantes Reizdarmsyndrom erniedrigt, gegenüber gesunden Kontrollen bestand bei niedrigerem Mittelwert keine statistische Signifikanz. Houghton et al.(57) stellten eine erhöhte Serotoninkonzentration in Thrombozyten gegenüber gesunden Kontrollen für 39 weibliche Patienten mit diarrhoeprädominantes Reizdarmsyndrom nach Einnahme einer Testmahlzeit fest^a. In einer anderen Studie zeigten sich im nüchternen Zustand bei 55 Patienten vom diarrhoeprädominantes Typ gegenüber 35 Gesunden tendenziell niedrigere Werte, ohne dass diese statistisch signifikant waren^b(2); in einer dritten Studie schließlich fanden sich im nüchternen Zustand erniedrigte Werte für 15 Patienten mit postinfektiösem Reizdarmsyndrom, letztendlich einer Untergruppe des diarrhoeprädominantes Reizdarmsyndroms^c, gegenüber 15 gesunden Kontrollen(33). In einer aktuelleren Studie zeigte sich bei 20 Reizdarmpatienten gegenüber gesunden Kontrollen eine erniedrigte Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot(36).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass, wie auch in der hier vorliegenden Studie, Patienten mit diarrhoeprädominantes Reizdarmsyndrom entweder eine erniedrigte Serotoninkonzentration im Thrombozyten sowie eine erniedrigte Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot aufwiesen oder zu ihr tendierten, wenn die Patienten nüchtern waren.

Reizdarmpatienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten zeichneten sich in der vorliegenden Studie gegenüber gesunden Kontrollen durch ein vermindertes V_{\max} aus; Vergleichsdaten existieren nach bestem Wissen in der bisher publizierten Literatur nicht.

Reizdarmpatienten mit obstipationsprädominantes Stuhlgangsverhalten wiesen in der vorliegenden Studie ein vermindertes V_{\max} und ein erniedrigtes K_m aus; die Serotoninaufnahme der Reizdarmpatienten mit obstipationsprädominantes Stuhlgangsverhalten war signifikant höher als die der anderen beiden Subgruppen, nicht aber als die der gesunden Kontrollen. Die Serotoninkonzentration im Thrombozyten wich bei ihnen nicht signifikant von derjenigen der gesunden Kontrollen ab. Atkinson et al.(2) konnten

^a der Serotoningehalt der Plättchen im nüchternen Zustand wurde nicht gemessen; Serotonin wird auf mukosale Stimuli hin durch EC-Zellen freigesetzt(88).

^b in der hier vorliegenden Studie war zumindest die Zahl der Kontrollen deutlich größer, was auch bei geringeren Unterschieden zu statistischer Signifikanz führt.

^c bis zu 30% der Reizdarmpatienten mit diarrhoeprädominantes Stuhlgangsverhalten sind postinfektiös(100); in der hier vorliegenden Studie wurden auf die Genese des Reizdarmsyndroms keine Rücksicht genommen.

erhöhte Serotoninkonzentrationen im Thrombozyten bei 29 Patienten mit obstipationsprädominalem Typ gegenüber 35 gesunden Kontrollen zeigen; Dunlop et al.(33) konnten keine Unterschiede zwischen 15 Patienten mit obstipationsprädominalem Stuhlgangsverhalten und 15 gesunden Kontrollen feststellen. So bestätigen die Daten der vorliegenden Studie diejenigen von Dunlop et al., nicht aber die von Atkinson et al..

Bellini et al.(7) untersuchten bei 12 weiblichen Patientinnen mit diarrhoeprädominalem Reizdarmsyndrom und 12 weiblichen gesunden Kontrollen die maximale Bindungskapazität des SERT, benutzten dabei aber als Substrat den SSRI Paroxetin; sie konnten bei Reizdarmpatienten gegenüber den gesunden Kontrollen eine erniedrigte maximale Bindungskapazität (B_{\max}) sowie eine erniedrigte Affinität ($1/K_D$) feststellen. In der vorliegenden Studie war bei Patienten vom diarrhoeprädominalem Typ V_{\max} statistisch signifikant erniedrigt, das K_m wich nicht signifikant von dem der gesunden Kontrollen ab, war aber tendenziell erniedrigt^d. Ein erniedrigtes V_{\max} kann, wie ein erniedrigtes B_{\max} , eine niedrigere Dichte der Transporter, im Gegenteil zu B_{\max} aber auch bei normaler Dichte eine erniedrigte Transportrate jedes einzelnen Transporters bedeuten^e. In der hier vorliegenden Studie wurden die kinetischen Parameter an Aliquots intakter Thrombozyten gewonnen, wogegen Bellini et al. ihre Untersuchung an durch Homogenisation der Thrombozyten gewonnenen Pellets aus Bruchstücken der Thrombozytenmembranen durchführten. Es konnte gezeigt werden, dass sich ein Großteil der SERT in intrazellulären Fraktionen befindet(18) und die Affinität des SERT von stabilisierenden Faktoren einer intakten Plasmamembran abhängt (96); so können diese Daten Unterschiede zwischen Reizdarmpatienten und Gesunden darstellen, nicht aber direkt mit denen der vorliegenden Studie verglichen werden.

Weder bei Patienten, auch innerhalb der Subgruppen nach prädominalem Stuhlgangsverhalten, noch bei den gesunden Kontrollen zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede der SERT-Parameter, und auch ein deutlicher Einfluss des Alters auf die untersuchten SERT-Parameter lag nicht vor. Einflüsse des weiblichen Zyklus auf den Serotoninstoffwechsel sind zwar gezeigt worden(75); ein publizierter Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Probanden ergab keine Unterschiede hinsichtlich der Serotoninkonzentration in Thrombozyten (109). Untersuchungen mit größeren Populationen

^d Zu beachten bleibt, dass das in der beschriebenen Studie angewandte Paroxetin nicht das physiologische Substrat des SERT ist; es wird davon ausgegangen, dass die Bindungsstellen des SERT für Serotonin und für SSRI identisch sind(85).

^e B_{\max} ist kein kinetischer Parameter, sondern trifft nur eine Aussage über die Anzahl der Bindungsstellen(71).

konnten ein in vorliegender Studie sich tendenziell andeutendes erhöhtes V_{\max} bei männlichen gesunden Kontrollen sowohl gegenüber weiblichen gesunden Kontrollen als auch gegenüber männlichen Reizdarmpatienten darstellen(37).

Wie in den zitierten Studien konnten also in der vorliegenden Studie Auffälligkeiten des Serotoninstoffwechsels gezeigt werden, dabei stellte sich mit den Studien, welche die Serotoninkonzentration im Thrombozyten untersuchten, eine übereinstimmende Tendenz dar; und auch wenn die Daten von Bellini et al. nicht direkt mit denjenigen der vorliegenden Studie verglichen werden können, weisen sie doch auf Abweichungen der Funktion des SERT bei Reizdarmpatienten hin.

4.1.3 Psychometrie und Symptomerleben

Die untersuchten Reizdarmpatienten zeigten in den angewandten psychometrischen Fragebögen erhöhte Scores für Angst sowie für Depression; dabei sind in 20 bis 30 % der Fälle, je nach Messinstrument, die Störungen als klinisch relevant einzustufen, weitere 20 bis 30% der Reizdarmpatienten liegen im Bereich leicht auffällig/ milde bis mäßige Symptomatik.

Das Vorliegen einer psychiatrischen Diagnose unter Patienten mit Reizdarmsyndrom gilt als weit verbreitet; es wird davon ausgegangen, dass bei bis zu 90% der Reizdarmpatienten eine psychische Alteration vorliegt(30, 66). Direkte Vergleichswerte zu den in der vorliegenden Studie benutzten Testverfahren für Reizdarmpatienten existieren, sind aber wegen oft ungenauer Angaben zur letzten Endes vom Benutzer vorzunehmenden Einteilung (z.B. in auffällig / unauffällig, klinisch bedeutsam / nicht bedeutsam) und landesspezifisch unterschiedlichen Versionen oft schwierig zu vergleichen.

In einer finnischen Studie wurde das Vorliegen von Angst oder Depression mit Hilfe der finnischen Version des BDI bei Reizdarmpatienten untersucht; von 82 Patienten wiesen 39% depressive und 42% Angstsymptome auf(52); über die hier vorgenommene Einteilung (beschrieben wird eine mögliche Einteilung nach drei Schweregraden) wird aber nicht Stellung genommen. Blanchard et al.(11) untersuchten mit Hilfe des BDI 341 Reizdarmpatienten (283 weiblich, 83 männlich); dabei zeigten männliche wie weibliche Patienten gegenüber der Norm erhöhte Scores, wobei die Scores der weiblichen Patienten im Bereich derer der vorliegenden Studie lagen, die Scores der männlichen sich aber als niedriger erwiesen. In einer weiteren Studie zeigten sich bei 40 Patienten, unabhängig ihres Geschlechts, erhöhte Scores, die im Bereich derer der vorliegenden Studie lagen(42).

Longstreth et al.(73) klassifizierten mit Hilfe des HADS von 155 (126 weiblichen) Reizdarmpatienten 33% als definitiv ängstlich und 13% als definitiv depressiv ein, 42% bzw. 67% als komplett unauffällig; auch diese Zahlen liegen in dem Bereich der hier vorgestellten Daten.

Es wird allgemein angenommen, dass das Vorliegen eines Reizdarmsyndroms die Lebensqualität deutlich mindert(30); diese Tatsache wird durch die vorliegenden Daten, wie auch die anderer Studien, untermauert. So konnten auch Minocha et al.(79) mit Hilfe des SF-12 einen deutlichen Unterschied zwischen Reizdarmpatienten und gesunden Kontrollen darstellen, wobei die reinen Zahlenwerte der amerikanischen Version des SF-12 nicht direkt mit denen der deutschen Version zu vergleichen sind.

In der vorliegenden Studie erwiesen sich die Angstscores der männlichen Patienten als signifikant höher als die der weiblichen Patienten; auch in den übrigen psychometrischen Scores tendierten männliche Patienten zu erhöhten Scores, ohne dass sich statistische Unterschiede ergeben hätten. In der schon zitierten Studie(11), die Geschlechtsunterschiede von psychischen Scores und von nach klinischen Kriterien erhobenen Diagnosen untersuchte, zeigten weibliche Patientinnen höhere Scores für Depression (nach BDI) und Angst; letztlich zeigten sich aber keine Unterschiede für nach klinischen Kriterien erhobene Diagnosen, Depression und Angsterkrankungen lagen also gleich häufig vor.

Die relativen Häufigkeiten der Auffälligkeiten sind dabei bei den Patienten mit obstipationsprädominantem Typ am höchsten: 45,5% zeigen einen als klinisch relevant einzuordnenden Score für Angst, und in allen Scores bewegen sich 60% im Indifferenzbereich. Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom dagegen sind, zumindest nach HADS-D, am wenigsten häufig depressiv.

Zwischen dem Patientenalter und den psychometrischen Scores bestehen in der vorliegenden Untersuchung nur wenige schwache Korrelationen; ein Einfluss des Alters auf die erhobenen psychometrischen und symptombezogenen Parameter ist nicht zu erkennen. Diese Ergebnisse decken sich mit denen verschiedener Studien: So konnten z.B. Minocha et al.(79), welche die Lebensqualität unter und über fünfzigjähriger Reizdarmpatienten verglichen, keine signifikanten Unterschiede feststellen. Die männlichen Patienten der vorliegenden Studie schienen allerdings dazu zu tendieren, mit dem Alter ängstlicher und depressiver (nach HADS-D) zu werden und vermehrt allgemeine und reizdarmspezifische Symptome auszuprägen.

In der vorliegenden Studie scheint die Ausprägung der Symptome in keinem Zusammenhang mit der Höhe der psychometrischen Scores zu stehen, eindeutige Korrelationen ergaben sich keine. Die Stärke der Symptomatik scheint aber mit einer starken Einschränkung der körperbezogenen Lebensqualität (SF-12 körperlich) einherzugehen, und Patienten mit hohen Werten in den psychometrischen Scores zeigten auch starke Einschränkungen der psychischen Lebensqualität (SF-12 psychisch). Da auch die psychometrischen Scores untereinander mittelstark korrelieren, kann zwar davon ausgegangen werden, dass die vorliegenden Daten valide sind, es lässt sich aber keine eindeutige Aussage über die Zusammenhänge zwischen Symptomatik und Psychometrie treffen. Drossmann et al.(28) stellten psychosoziale Komponenten mit der Schwere der Symptome in Zusammenhang; dabei kamen sie zu dem Schluss, dass leichte Fälle von Patienten mit Reizdarmsyndrom, die in der Regel nur in hausärztlichen Praxen gesehen werden, nur mit geringen psychoemotionalen Problemen zu kämpfen haben, je schwerer aber die Fälle, desto stärker der sogenannte psychosoziale Distress, sei es als Folge der Beschwerden oder aber als deren Ursprung. Diese letzte, relativ kleine Gruppe, sucht häufiger den Arzt auf, und ist die, welche in der Regel einem tertiären Zentrum zugewiesen werden, also aus der sich die hier untersuchte Patientengruppe zusammensetzt. Es kann also davon ausgegangen werden, dass durchaus Zusammenhänge zwischen der Schwere der Symptomatik und psychometrischen Veränderungen bestehen, vergleicht man sehr leichte Fälle mit sehr schweren. Hat man es aber, wie in der vorliegenden Studie, nur mit den eher schweren Fällen eines tertiären Zentrums zu tun, ist eine Abhängigkeit zwischen Schwere der Symptomatik und der psychosozialen Beeinträchtigung, wie hier gesehen, nicht direkt zu erkennen.

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Reizdarmpatienten zeigten also Auffälligkeiten in psychometrischen Scores, wie sie in vielen bereits publizierten Studien beschrieben werden, und empfanden ihre Lebensqualität als beeinträchtigt. Der Einfluss des Alters wie des Geschlechts erschienen marginal. Die Stärke der Symptome und die erhobenen psychometrischen Scores zeigten sich als voneinander unabhängig.

4.1.4 Zusammenhänge zwischen SERT-Parametern, Symptomerleben und Psychometrie

Zwischen den SERT-Parametern und den psychometrischen Scores der Gesamtheit aller Reizdarmpatienten waren keine Korrelationen zu erkennen; aufgeteilt nach prädominantem Stuhlgangsverhalten, zeigte sich lediglich eine mittelstarke Korrelation (zwischen den Scores

des BDI und V_{\max} der Patienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten), und einige wenige schwache Korrelationen.

Der Vergleich der SERT-Parameter von Reizdarmpatienten mit eindeutig auffälligen Scores in der Psychometrie mit denen von Patienten, welche unauffällige Scores zeigen, führte zu keinen einheitlichen Ergebnissen (Patienten mit auffälligen Scores im BDI unterschieden sich von denen mit unauffälligen Scores in der Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot); und Patienten mit besonders von der Norm abweichenden SERT-Parametern unterscheiden sich hinsichtlich ihrer psychometrischen Scores nicht signifikant von Patienten mit besonders niedrigen SERT-Parametern.

Wie in der Einleitung dargestellt, konnte in verschiedenen Studien bei depressiven Patienten (keine Reizdarmpatienten) ein erniedrigtes V_{\max} des SERT am Thrombozyten dargestellt werden (24, 78); dabei werden die Werte von manifest Depressiven mit denen psychisch Gesunder verglichen. Die hier untersuchten Patienten, auch wenn im Fragebogen als auffällig bewertet, müssen nicht als klinisch manifest depressiv bewertet werden, da eine Diagnosestellung mit den benutzten Fragebögen nicht möglich ist (auch wenn von einer hohen Komorbidität ausgegangen werden muss)(30). Beschrieben wird das Ausmaß von psychischem Stress bei Reizdarmpatienten, von dem ausgegangen wird, dass er eine pathogenetische Komponente des Reizdarmsyndroms darstellt(30).

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den Fragebögen zum Symptomerleben und den SERT-Parametern stellen sich uneinheitlich dar. Es zeigten sich einige schwache Korrelationen für die Gesamtheit aller Patienten und auch für die Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten. Das V_{\max} der Patienten korrelierte mittelstark mit den Scores des SF-12 für körperliche Gesundheit, Patienten mit niedrigeren Werten für V_{\max} fühlten sich gesünder. Zusammenfassend lässt sich aber sagen, dass kein erkennbarer starker Zusammenhang zwischen den SERT-Parametern und der berichteten Symptomstärke darzustellen ist. Demgegenüber zeigte sich bei Bellini et al.(7) eine deutliche Korrelation zwischen Symptomatik und Ausmaß der festgestellten Veränderung der Affinität des SERT (hier allerdings gemessen als die Bindungsaffinität von Paroxetin an SERT).

Ein Zusammenhang zwischen den erhobenen psychometrischen Scores und den untersuchten SERT-Parametern konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht dargestellt werden, diese sind also mit dem Reizdarmsyndrom und nicht mit einer eventuellen Komorbidität in Zusammenhang zu stellen. Dabei erwiesen sich die SERT-Parameter aber auch als unabhängig von der erlebten Symptomstärke.

4.2 Mögliche Ursachen und Auswirkungen der abnormen Serotoninkinetik

Der SERT ist der hauptverantwortliche Transporter für die Aufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt(54, 107). Nach bisherigen Erkenntnissen ist der SERT intraindividuell überall im Organismus derselbe. Isotypen konnten keine gefunden werden(54, 67, 89, 107). Aus diesem Grunde kann über Untersuchungen am Thrombozyten eine Aussage über seine Funktion im übrigen Organismus getroffen werden. Seine Transportmechanismen unterliegen den Gesetzen enzymatischer Reaktionen, und lassen sich durch die Michaelis-Menten-Gleichung beschreiben(76). In der vorliegenden Studie wurden die Substratkonzentration im Thrombozyten, die Aufnahmegeschwindigkeit bei physiologischem Substratangebot, die Aufnahmegeschwindigkeit bei maximalem Substratangebot (V_{max}) sowie die Michaelis-Menten-Konstante K_m bestimmt. Dabei beschreiben eventuelle Veränderungen des V_{max} entweder eine veränderte Dichte der Transporter in der Thrombozytenmembran oder aber eine veränderte Transportrate jedes einzelnen Transporters. K_m ist ein Maß für die Affinität des Transporters zum Substrat, wobei diese reziprok zum Wert K_m ist: Je Höher K_m , desto niedriger die Affinität. Die Affinität, und somit K_m , ist unabhängig von der Menge bzw. Dichte des Transporters(71).

In der vorliegenden Studie zeigte sich für das Gesamtkollektiv wie auch für die gebildeten Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangsverhalten ein erniedrigtes V_{max} , was für eine verminderte Dichte des SERT sprechen könnte; auch die Daten der schon zitierten Studie von Bellini et al. sprechen für eine erniedrigte Dichte des SERT(7). Darüber hinaus konnten bei Patienten mit diarrhoeprädominantem Stuhlgangsverhalten wie auch bei Patienten mit obstipationsprädominantem Stuhlgangsverhalten in der Darmmukosa eine verminderte Expression des SERT, verbunden mit erniedrigten Mengen von für den SERT codierenden mRNA, gezeigt werden(22). Wie schon in der Einleitung erwähnt, scheint die Expression und Funktion des SERT durch Polymorphismen in der Promoter-Region seines Gens beeinflusst zu werden(44, 67). Bisher konnten bei Reizdarmpatienten allerdings noch keine eindeutigen Zusammenhänge dargestellt werden(17, 84, 112). Es sprechen also verschiedene Tatsachen für eine abnorme Dichte des SERT, die genetisch oder epigenetisch bedingt sein könnten.

Der SERT unterliegt aber auch zahlreichen Regulationsmechanismen: In vitro wird sein Expression von cAMP-abhängigen und cAMP-unabhängigen Regulationsmechanismen gesteuert, in vivo ist sie durch Antidepressiva beeinflussbar(10). Eine Aktivierung der

regulatorischen Proteinkinase C (PKC) führt zu einer Entfernung des SERT aus der Plasmamembran mit einer Verminderung der maximalen Aufnahmekapazität V_{max} (87). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass sich der Hauptanteil des SERT in intrazellulären Fraktionen befindet, welcher durch verschiedene Steuerungsmechanismen bei Bedarf in die Zellmembran eingeschleust wird. Auch Veränderungen der Affinität werden beschrieben(18). Des Weiteren hängt die Affinität des SERT auch von stabilisierenden Faktoren der Zellmembran ab; sind diese gestört, kommt es zu einer veränderten Affinität(96). In Tierversuchen konnte durch experimentell induzierte Kolitiden gezeigt werden, dass diese mit erhöhtem Serotoningehalt des Gewebes und reduzierter Aktivität des SERT einhergehen. Dies könnte unter anderem auch bei Patienten mit einem postinfektiösen Reizdarmsyndrom ein vielversprechender Ansatz sein(70). Die festgestellten Veränderungen der Kinetik des SERT könnten also auch als Folge lokaler Veränderungen auftreten.

Zentrale klinische Merkmale des Reizdarmsyndroms sind eine veränderte Motilität und eine veränderte Sensitivität(62). Sowohl bei der Steuerung von Motilität und Sekretion als auch bei der Übertragung von Wahrnehmung spielt Serotonin eine zentrale Rolle und wird mit deren pathophysiologischen Veränderungen bei Reizdarmpatienten in Verbindung gebracht(41) (77).

Unabhängig vom prädominanten Stuhlgangverhalten zeigten die Gesamtheit der untersuchten Patienten gegenüber gesunden Kontrollen veränderte Parameter der SERT-Kinetik. Die Untersuchung der Subgruppen nach prädominantem Stuhlgangverhalten zeigte, dass die Abweichungen, bis auf die der Serotoinaufnahme bei physiologischem Substratangebot, welche aber jeweils von derjenigen der gesunden Kontrollen nicht abweicht, gleichsinnig verändert sind. Das Reizdarmsyndrom geht *qua definitionem* mit abdominalen Schmerzen einher, als deren Ursache eine veränderte viszerale Sensitivität angenommen wird(27, 62). Über afferente vagale Neurone werden dem ZNS Signale gesendet, die durch aus enterochromaffinen Zellen freigesetztes Serotonin an verschiedenen Subtypen des Serotoninrezeptors initiiert werden(8, 90). Eine verminderte Wiederaufnahme des Serotonin durch die umgebenden Zellen könnte zu erhöhter Erregung dieser Rezeptoren, aber auch durch Desensitivierung zu verminderter Aktivierung führen(107). In Tierversuchen konnte eine abgeschwächte Wahrnehmung nozizeptiver Reize bei Blockade des SERT durch Paroxetin festgestellt werden(21). Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine erniedrigte Synthese und damit ein generell erniedrigtes Vorkommen von Serotonin mit erhöhter Sensitivität verbunden ist(64). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die pharmakologische Blockade des SERT durch Citalopram die Sensitivität auf mechanische und

chemische Reize im Oesophagus senkt(13), und zu einer Linderung der Symptomatik beim Reizdarmsyndrom, insbesondere der Schmerzen führt(102). In weiteren Studien führte allerdings in distalen Bereichen des Verdauungstraktes der Einsatz von Citalopram nicht zu einer Veränderung der Wahrnehmung (60, 63), was von den Autoren, bei erhöhten Plasmaserotoninkonzentrationen, zu der Annahme führt, dass SSRI zentrale Effekte zeigen, die unabhängig von der lokalen viszeralen Wahrnehmung sind(63).

Zwischen Veränderungen in der Funktion des SERT und Veränderungen von Motilität und Sekretion konnten in Studien deutlichere lokale Zusammenhänge dargestellt werden; so führte die intravenöse Gabe von Citalopram zu verstärkter phasischer Kontraktilität im Kolon(101). In einer anderen Studie konnten ähnliche, prokinetische Effekte der Blockade des SERT durch Paroxetin gezeigt werden(43). Auch im Tierversuch konnte ein Einfluss einer durch pharmakologischen Blockade reduzierten Aktivität des SERT auf die Motilität des Gastrointestinaltraktes nachgewiesen werden(21). Die therapeutische Wirksamkeit des 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten Alosetron, der die basale Sekretion im Verdauungstrakt hemmt(4) und bei Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom wirksam ist, dabei sogar zu Obstipation führen kann(1, 25), und des 5-HT₄-Agonisten Tegaserod, der bei obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom erfolgreich eingesetzt werden kann(81, 103), und auch inhibitorische Eigenschaften am SERT zeigt(58), können auch als Modell für erhöhte bzw. erniedrigte Konzentrationen des Serotonin gesehen werden.

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts, die zu abnorm hoher Serotoninausschüttung und zu beschleunigter Kolontransitzeit sowie Diarrhoe führen, könnten letzten Endes auch als Modell einer verminderten Serotoninaufnahme und folglichem Überangebot genutzt werden(106). Des Weiteren konnte in einer Studie ein direkter Zusammenhang zwischen der Serotoninkonzentrationen im Plasma gesunder Probanden und Reizdarmpatienten und deren Motilität festgestellt werden(56), und selbst erhöhte Serotoninkonzentrationen im Blutkreislauf, nach intravenöser Gabe, zeigten propulsive Effekte^f(74). SERT-Knockout-Mäuse wiederum zeigten Diarrhoe (mit verstärkter Motilität und erhöhtem Flüssigkeitsanteil im Stuhl), alternierend mit transienten Phasen von Obstipation, welcher vermehrte Serotoninfreisetzung und folgender Desensitivierung der Serotoninrezeptoren zugesprochen wurde(19).

^f Die Plasma-Serotoninkonzentration wiederum hängt wohl, im Sinne eines Feedback-Mechanismus, direkt mit der in Blutplättchen gemessenen Dichte des SERT zusammen, welche wiederum ein Maß für V_{\max} sein kann(12); ähnliche Prozesse könnten sich in der Darmmukosa abspielen.

Es scheint also deutlich zu sein, dass Veränderungen der Funktion des SERT und die daraus resultierenden abnorme Verfügbarkeit von Serotonin Motilität und Sekretion entscheidend beeinflussen.

In den schon zitierten Studien(2, 33, 57) zeigten Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom postprandial in Thrombozyten erniedrigte Serotoninkonzentrationen, die Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom wiesen erhöhte bis normale Konzentrationen auf; dies könnte zu der Annahme führen, dass das diarrhoeprädominante Reizdarmsyndrom mit erhöhtem Serotoninangebot am Rezeptor als Folge verminderter Aufnahme in epitheliale Zellen einhergeht. Für das obstipationsprädominante Reizdarmsyndrom könnte man analog dieser Überlegungen von einem erniedrigten Serotoninangebot ausgehen, wie es verschiedene Autoren tun(99), und wofür zumindest die Daten von Atkinson et al.(2) sprechen. Auch der erfolgreiche Einsatz eines Serotoninagonisten bei Obstipation und eines Antagonisten bei Diarrhoe weisen auf ein Überangebot von Serotonin bei Diarrhoe und ein Minderangebot bei Obstipation hin. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom eine erhöhte Affinität und zumindest gegenüber Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom eine erhöhte Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot aufzeigten, was mit dieser Überlegung in Einklang zu bringen wäre. Das V_{max} jedoch zeigte sich wie bei Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom erniedrigt, und könnte im Anbetracht der Tatsache, dass die Aufgabe des SERT die akute Aufnahme großer Mengen auf einen Reiz freigesetzten Serotoins ist, ein wichtiger Parameter sein(14, 45). Eine mögliche Erklärung dieses Widerspruchs könnte ein desensitivierender Effekt bei sehr hohen Substratkonzentrationen sein; so konnte im Tierversuch unter pharmakologischer Blockade des SERT zunächst eine verstärkte Aktivierung des peristaltischen Reflexes, dann aber mit steigenden Konzentrationen eine Abschwächung beobachtet werden(107); und wie schon beschrieben, konnte bei SERT-Knockout Mäusen ein alternierendes Stuhlgangsverhalten festgestellt werden(19). Diese Überlegung könnte also auch zu einer Erklärung des Reizdarmsyndroms mit alternierendem Stuhlgangsverhalten führen. Wünschenswert wären hier weitere Untersuchungen, welche die tatsächliche mukosale Serotoninkonzentration miteinbeziehen.

4.3 Abschließende Beurteilung

In der vorliegenden Studie konnten bei einer großen Population Veränderungen kinetischer Parameter des SERT am Thrombozyten nachgewiesen werden, die nicht Folge einer eventuellen psychischen Komorbidität zu sein scheinen. Dabei zeigte sich bei den untersuchten Patienten ein erhöhtes Vorkommen affektiver Symptome, die im Bereich bisheriger Untersuchungen lagen. Dennoch erwiesen sich die serotoninerge Veränderungen als nicht deutlich genug, um als diagnostischer Parameter genutzt werden zu können, da der Überlappungsbereich zwischen den Parametern der Reizdarmpatienten und denen der gesunden Kontrollen relativ groß ist. Zu überprüfen bleibt, ob anhand der in dieser Studie erhobenen SERT-Parameter prognostische Bedeutung für das Ansprechen bzw. nicht Ansprechen auf eine spezifische, das serotoninerge System beeinflussende Therapie haben.

Ausgehend von der Tatsache, dass der untersuchte SERT ubiquitär im menschlichen Körper derselbe ist, fällt es anhand der vorliegenden Daten schwer, über die direkten Auswirkungen oder Ursachen der festgestellten Auffälligkeiten zu spekulieren. So könnten sie als Folge genetischer oder epigenetischer Mechanismen auf allen Ebenen der brain-gut-axis eine Rolle spielen; hierzu sind weitere genetische Untersuchungen notwendig. Darüber hinaus unterliegt der SERT verschiedenen Regulationsmechanismen. So müssen die gemessenen Veränderungen am Thrombozyten nicht unbedingt in derselben Form in der Darmmukosa vorliegen; die Tatsache, dass bei Mäusen eine induzierte Entzündung mukosal zu einer erniedrigten Immunreaktivität des SERT und erhöhtem Angebot von Serotonin führt(70), lässt die Vermutung zu, dass lokale Faktoren Expression und Funktion des SERT beeinflussen, was vor allen Dingen bei Patienten mit einem postinfektiösen Reizdarmsyndrom ein interessanter Aspekt sein könnte. So scheinen Untersuchungen der Funktion des SERT in der Darmmukosa, z.B. anhand von Biopsien, sicher sinnvoll, besonders im Zusammenhang mit postinfektiösen Reizdarmpatienten, die in der vorliegenden Studie nicht separat betrachtet wurden.

Ein direkter Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Symptomatik und den Veränderungen der SERT-Parameter konnte nicht dargestellt werden. Die bisherigen Untersuchungen zu Einflüssen einer pharmakologischen Blockade des SERT auf Sensitivität scheinen nicht eindeutig; ob und evtl. wie Veränderungen der SERT-Parameter mit einer abnormen Sensitivität in Zusammenhang stehen, ist weiter zu untersuchen.

Die verschiedenen Subtypen des Reizdarmsyndroms zeigten teils unterschiedliche, teils gleichgesinnte Abweichungen ihrer SERT-Parameter, was auf einen Zusammenhang zum entsprechenden Stuhlgangsverhalten schließen lassen könnte, und wie in vielen anderen Studien scheint dabei die Tendenz zu einer erniedrigten Aufnahme bei Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom und zu einer erhöhten Aufnahme bei Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom vorzuliegen. Dabei sind die Parameter der Patienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten schwierig zu beurteilen (das zum Zeitpunkt der Blutabnahme vorherrschende Stuhlgangsverhalten wurde in der vorliegenden Studie nicht dezidiert erfragt), doch auch die Bedeutung der Ergebnisse der beiden anderen Subgruppen bleibt uneindeutig. Es bleibt zu beachten, dass die Zahl der Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom relativ klein war. Studienprotokolle, welche die SERT-Parameter und die Darmmotilität in Verbindung setzten, wären denkbar, und sicherlich wären lokale Untersuchungen in Verbindung mit einem die Freisetzung des Serotonin triggernden Stimulus optimal.

5 Zusammenfassung

Serotonin (5-HT) hat peripher eine Schlüsselstellung in der Regulation gastrointestinaler Funktionen (Motilität, Sekretion, Sensitivität) und ist ein relevanter Faktor in der Genese des Reizdarmsyndroms (RDS). Beim Reizdarmsyndrom besteht eine hohe Koinzidenz mit affektiven Störungen (Angst und Depression). Die zentralnervöse Modulation dieser Affekte durch Serotonin ist ebenfalls nachgewiesen. Es ist bekannt, dass sich intraindividuell im gesamten Organismus ein identischer Serotonintransporter (SERT) findet, so dass die Bestimmung von 5-HT- und SERT-Parametern am Thrombozyten eine etablierte Methode zur Detektion von Veränderungen des 5-HT-Metabolismus sowohl im Gastrointestinaltrakt als auch im ZNS ist. In der vorliegenden Studie wurden für eine große Population von Patienten mit Reizdarmsyndrom Kinetik-Parameter (5-HT-Konzentration im Thrombozyten, 5-HT-Aufnahme bei physiologischem Substratangebot, 5-HT-Aufnahme bei maximalem Substratangebot (V_{max}) sowie die Affinitätskonstante K_m) am SERT von Thrombozyten (SERT-Parameter) untersucht und in Vergleich zu denen gesunder Probanden (GK) gesetzt. Gleichzeitig erfolgte die Erhebung psychometrischer Kennwerte (Angst, Depression) und reizdarmspezifischer Symptome mit etablierten Fragebögen (HADS-D, BDI, Gastrointestinaler Symptomfragebogen, SF-12), und nachfolgend die Datenanalyse mittels t-Test, Mann-Whitney Rank Sum Test und Pearson Product Moment Correlation.

Das untersuchte Kollektiv entsprach in seinem mittleren Alter den GK, zeigte aber den in der Literatur beschriebenen höheren Anteil weiblicher Patienten. Innerhalb der beiden Populationen (gesunde Kontrollen und Patienten mit Reizdarmsyndrom) hatten Alter und Geschlecht keinen statistisch relevanten Einfluss auf die untersuchten SERT-Parameter. Die Reizdarmpatienten zeigten gegenüber den GK eine signifikant erniedrigte Serotoninkonzentration im Thrombozyten, wie auch eine erniedrigte Aufnahmegeschwindigkeit bei maximalem Substratangebot (V_{max}) und eine erniedrigte Affinitätskonstante K_m . Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Serotoninaufnahme bei physiologischem Substratangebot bestanden keine. Die Reizdarmpatienten zeigten außerdem erhöhte Scores für Angst und Depression und eine verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Statistisch ergaben sich weder Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der SERT-Parameter und der Ausprägung der Symptomatik noch zwischen den Veränderungen der SERT-Parameter und den affektiven

Veränderungen. Man kann also nicht sagen, dass die Patienten mit größeren Abweichungen hinsichtlich der SERT-Parameter stärkere Symptome zeigten. Zudem waren diese Patienten auch nicht depressiver oder ängstlicher. Auch zwischen der Ausprägung der Symptomatik und den affektiven Veränderungen ergab sich kein Zusammenhang. Die Reizdarmpatienten sind nicht depressiver oder ängstlicher, wenn sie eine stärkere Symptomatik angeben, und geben auch nicht eine stärkere Symptomatik an, wenn sie depressiver oder ängstlicher sind.

Des Weiteren wurden die SERT-Parameter der Patienten unter Berücksichtigung des prädominanten Stuhlgangsverhaltens gemäß den Kriterien der Rom-III-Konsensus-Konferenz betrachtet (diarrhoeprädominant (RDS-D), alternierendes Stuhlgangsverhalten (RDS-A), obstipationsprädominant (RDS-C)). Im Vergleich mit den GK zeigten dabei Reizdarmpatienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom eine erniedrigte 5-HT-Konzentration und ein erniedrigtes V_{\max} , Patienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten ein erniedrigtes V_{\max} und Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom ein erniedrigtes V_{\max} und ein erniedrigtes K_m . Außerdem unterschieden sich die Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom mit höheren Werten hinsichtlich der Substrataufnahme des SERT bei physiologischem Substratangebot signifikant von den beiden anderen Subgruppen nach Stuhlgangsverhalten.

Der Anteil der Patienten mit klinisch relevanten Auffälligkeiten in HADS-D und BDI stieg von der Subgruppe der Patienten mit diarrhoeprädominantem Reizdarmsyndrom über die Gruppe der Patienten mit alternierendem Stuhlgangsverhalten bis zu den Patienten mit obstipationsprädominantem Reizdarmsyndrom an.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie an einem großen, repräsentativen Patientenkollektiv, dass bei Reizdarmpatienten Abweichungen in der Funktion des SERT vorliegen, die unabhängig von objektivierbaren psychischen Alterationen sind und somit für eine abnorme Funktion des SERT im Verdauungstrakt an sich sprechen. Dies bestätigt bisherige Untersuchungen, die Veränderungen im 5-HT-Metabolismus von Reizdarmpatienten darstellen konnten, und spricht für eine Beteiligung des serotonineren Systems an den beim Reizdarmsyndrom propagierten Alterationen von gastrointestinaler Motilität, Sekretion und Sensitivität.

Zur Klärung der Ursachen der beschriebenen Veränderungen der SERT-Parameter bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und zum Verständnis des Zusammenhangs von prädominanter Symptomatik und dieser Alteration müssen weitere Studien folgen.

6 Literaturverzeichnis

1. **Andresen V, Montori VM, Keller J, West CP, Layer P, and Camilleri M.** Effects of 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Type 3 Antagonists on Symptom Relief and Constipation in Nonconstipated Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008.
2. **Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, and Houghton LA.** Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 130: 34-43, 2006.
3. **Barnes NM, and Sharp T.** A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38: 1083-1152, 1999.
4. **Bearcroft CP, Andre EA, and Farthing MJ.** In vivo effects of the 5-HT₃ antagonist alosetron on basal and cholera toxin-induced secretion in the human jejunum: a segmental perfusion study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 11: 1109-1114, 1997.
5. **Beck AT, Steer, R.A., .** Beck Depression Inventory - Manual. *San Antonio: The Psychological Corporation* 1987.
6. **Beck AT, Steer, R.A., Garbin M.G.** Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty -five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 8: 77-100, 1988.
7. **Bellini M, Rappelli L, Blandizzi C, Costa F, Stasi C, Colucci R, Giannaccini G, Marazziti D, Betti L, Baroni S, Mumolo MG, Marchi S, and Del Tacca M.** Platelet serotonin transporter in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome both before and after treatment with alosetron. *The American journal of gastroenterology* 98: 2705-2711, 2003.
8. **Blackshaw LA, Brookes SJ, Grundy D, and Schemann M.** Sensory transmission in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 19: 1-19, 2007.
9. **Blakely RD, Berson HE, Fremeau RT, Jr., Caron MG, Peek MM, Prince HK, and Bradley CC.** Cloning and expression of a functional serotonin transporter from rat brain. *Nature* 354: 66-70, 1991.
10. **Blakely RD, Ramamoorthy S, Schroeter S, Qian Y, Apparsundaram S, Galli A, and DeFelice LJ.** Regulated phosphorylation and trafficking of antidepressant-sensitive serotonin transporter proteins. *Biological psychiatry* 44: 169-178, 1998.
11. **Blanchard EB, Keefer L, Galovski TE, Taylor AE, and Turner SM.** Gender differences in psychological distress among patients with irritable bowel syndrome. *Journal of psychosomatic research* 50: 271-275, 2001.
12. **Brenner B, Harney JT, Ahmed BA, Jeffus BC, Unal R, Mehta JL, and Kilic F.** Plasma serotonin levels and the platelet serotonin transporter. *Journal of neurochemistry* 102: 206-215, 2007.
13. **Broekaert D, Fischler B, Sifrim D, Janssens J, and Tack J.** Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 23: 365-370, 2006.

14. **Bulbring E, Lin RC, and Schofield G.** An investigation of the peristaltic reflex in relation to anatomical observations. *Quarterly journal of experimental physiology and cognate medical sciences* 43: 26-37, 1958.
15. **Bullinger M, Cella, D., Anderson, R., Aaronson, N.K.** Creating and evaluating cross-national instruments. In: *Quality of life and pharmaeconomics in clinical trials*, edited by Spilker B. Lippincott-Raven, Philadelphia: 1996, p. 659-668.
16. **Bullinger M, Kirchberger,I.** *SF-36 - Fragebogen zum Gesundheitszustand; Handanweisung.* Göttingen: Hogrefe, 1998.
17. **Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ, Ahmad U, Kim HJ, Viramontes BE, McKinzie S, and Urrutia R.** Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 123: 425-432, 2002.
18. **Carneiro AM, and Blakely RD.** Serotonin-, protein kinase C-, and Hic-5-associated redistribution of the platelet serotonin transporter. *The Journal of biological chemistry* 281: 24769-24780, 2006.
19. **Chen JJ, Li Z, Pan H, Murphy DL, Tamir H, Koepsell H, and Gershon MD.** Maintenance of serotonin in the intestinal mucosa and ganglia of mice that lack the high-affinity serotonin transporter: Abnormal intestinal motility and the expression of cation transporters. *J Neurosci* 21: 6348-6361, 2001.
20. **Chen JX, Pan H, Rothman TP, Wade PR, and Gershon MD.** Guinea pig 5-HT transporter: cloning, expression, distribution, and function in intestinal sensory reception. *The American journal of physiology* 275: G433-448, 1998.
21. **Coates MD, Johnson AC, Greenwood-Van Meerveld B, and Mawe GM.** Effects of serotonin transporter inhibition on gastrointestinal motility and colonic sensitivity in the mouse. *Neurogastroenterol Motil* 18: 464-471, 2006.
22. **Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Crowell MD, Sharkey KA, Gershon MD, Mawe GM, and Moses PL.** Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 126: 1657-1664, 2004.
23. **Cooke HJ.** Neurotransmitters in neuronal reflexes regulating intestinal secretion. *Annals of the New York Academy of Sciences* 915: 77-80, 2000.
24. **Coppen A, Swade C, and Wood K.** Platelet 5-hydroxytryptamine accumulation in depressive illness. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 87: 165-168, 1978.
25. **Cremonini F, Delgado-Aros S, and Camilleri M.** Efficacy of alosetron in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil* 15: 79-86, 2003.
26. **Da Prada M, Tranzer JP, and Pletscher A.** Storage of 5-hydroxytryptamine in human blood platelets. *Experientia* 28: 1328-1329, 1972.
27. **Delgado-Aros S, and Camilleri M.** Visceral hypersensitivity. *Journal of clinical gastroenterology* 39: S194-203, 2005.
28. **Drossman DA.** Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *The American journal of medicine* 107: 41S-50S, 1999.
29. **Drossman DA.** The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 130: 1377-1390, 2006.
30. **Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, and Whitehead WE.** AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 123: 2108-2131, 2002.
31. **Drossman DA, and Dumitrascu DL.** Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 15: 237-241, 2006.
32. **Drossman DAH.** Rome III: the functional gastrointestinal disorders. 3. ed.: 2006.

33. **Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, and Spiller RC.** Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 349-357, 2005.
34. **Engel GL.** The clinical application of the biopsychosocial model. *The American journal of psychiatry* 137: 535-544, 1980.
35. **Ersamer V.** Hydroxytryptamine and Related Indolealkylamines. In: *Handbook of experimental Pharmacology*, edited by Ersamer V. New York: Springer Verlag, 1966.
36. **Foley S, Garsed K, Singh G, Duroudier NP, Swan C, Hall IP, Zaitoun A, Bennett A, Marsden C, Holmes G, Walls A, and Spiller RC.** Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation. *Gastroenterology* 140: 1434-1443 e1431, 2011.
37. **Franke L, Schewe HJ, Muller B, Campman V, Kitzrow W, Uebelhack R, Berghofer A, and Muller-Oerlinghausen B.** Serotonergic platelet variables in unmedicated patients suffering from major depression and healthy subjects: relationship between 5HT content and 5HT uptake. *Life Sci* 67: 301-305, 2000.
38. **Franke L, Schewe HJ, Uebelhack R, Berghofer A, and Muller-Oerlinghausen B.** Platelet-5HT uptake and gastrointestinal symptoms in patients suffering from major depression. *Life sciences* 74: 521-531, 2003.
39. **Franke L, Schewe HJ, Uebelhack R, and Muller-Oerlinghausen B.** High platelet-serotonin uptake activity is associated with a rapid response in depressed patients treated with amitriptyline. *Neuroscience letters* 345: 105-108, 2003.
40. **Gershon MD.** Plasticity in serotonin control mechanisms in the gut. *Current opinion in pharmacology* 3: 600-607, 2003.
41. **Gershon MD, and Tack J.** The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 132: 397-414, 2007.
42. **Gomborone J, Dewsnap P, Libby G, and Farthing M.** Abnormal illness attitudes in patients with irritable bowel syndrome. *Journal of psychosomatic research* 39: 227-230, 1995.
43. **Gorard DA, Libby GW, and Farthing MJ.** 5-Hydroxytryptamine and human small intestinal motility: effect of inhibiting 5-hydroxytryptamine reuptake. *Gut* 35: 496-500, 1994.
44. **Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ, Li Q, Bengel D, and Murphy DL.** Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *American journal of medical genetics* 88: 83-87, 1999.
45. **Grider JR, Kummerle JF, and Jin JG.** 5-HT released by mucosal stimuli initiates peristalsis by activating 5-HT₄/5-HT_{1p} receptors on sensory CGRP neurons. *The American journal of physiology* 270: G778-782, 1996.
46. **Gwee KA.** Irritable bowel syndrome in developing countries--a disorder of civilization or colonization? *Neurogastroenterol Motil* 17: 317-324, 2005.
47. **Halperin D, and Reber G.** Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues in clinical neuroscience* 9: 47-59, 2007.
48. **Hautzinger M.** Internationale Depressionsdiagnostik. *Zeitschrift für klinische Psychologie* 17: 174-175, 1989.
49. **Hautzinger MB, M; Worall, H; Keller, F;.** *Beck-Depressions-Inventar (BDI); Testhandbuch.* Bern: Verlag Hans Huber, 1994.
50. **Herrmann C.** International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *Journal of psychosomatic research* 42: 17-41, 1997.
51. **Herrmann C, Buss, U., Snaith, R.P.;** *HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin.* Bern: Huber, 1995.

52. **Hillila MT, Siivola MT, and Farkkila MA.** Comorbidity and use of health-care services among irritable bowel syndrome sufferers. *Scandinavian journal of gastroenterology* 42: 799-806, 2007.
53. **Hinz A, and Schwarz R.** [Anxiety and depression in the general population: normal values in the Hospital Anxiety and Depression Scale]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 51: 193-200, 2001.
54. **Hoffman BJ, Mezey E, and Brownstein MJ.** Cloning of a serotonin transporter affected by antidepressants. *Science (New York, NY)* 254: 579-580, 1991.
55. **Hotz J, Enck P, Goebell H, Heymann-Monnikes I, Holtmann G, and Layer P.** [Consensus report: irritable bowel syndrome--definition, differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic possibilities. Consensus of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases]. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 37: 685-700, 1999.
56. **Houghton LA, Atkinson W, Lockhart C, Whorwell PJ, and Keevil B.** Sigmoid-colonic motility in health and irritable bowel syndrome: a role for 5-hydroxytryptamine. *Neurogastroenterol Motil* 19: 724-731, 2007.
57. **Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, Whorwell PJ, and Rimmer MJ.** Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 52: 663-670, 2003.
58. **Ismair MG, Kullak-Ublick GA, Blakely RD, Fried M, and Vavricka SR.** Tegaserod inhibits the serotonin transporter SERT. *Digestion* 75: 90-95, 2007.
59. **Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D, Lawrence K, Petersen S, Paice C, and Stradling J.** A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *Journal of public health medicine* 19: 179-186, 1997.
60. **Kall E, Lindstrom E, and Martinez V.** The serotonin reuptake inhibitor citalopram does not affect colonic sensitivity or compliance in rats. *European journal of pharmacology* 570: 203-211, 2007.
61. **Kapeller J, Houghton LA, Monnikes H, Walstab J, Moller D, Bonisch H, Burwinkel B, Autschbach F, Funke B, Lasitschka F, Gassler N, Fischer C, Whorwell PJ, Atkinson W, Fell C, Buchner KJ, Schmidtman M, van der Voort I, Wisser AS, Berg T, Rappold G, and Niesler B.** First evidence for an association of a functional variant in the microRNA-510 target site of the serotonin receptor-type 3E gene with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Human molecular genetics* 17: 2967-2977, 2008.
62. **Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, Gebhart GF, Mertz HR, Quigley EM, and Smout AJ.** Applied principles of neurogastroenterology: physiology/motility sensation. *Gastroenterology* 130: 1412-1420, 2006.
63. **Kilkens TO, Honig A, Fekkes D, and Brummer RJ.** The effects of an acute serotonergic challenge on brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 22: 865-874, 2005.
64. **Kilkens TO, Honig A, van Nieuwenhoven MA, Riedel WJ, and Brummer RJ.** Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Gut* 53: 1794-1800, 2004.
65. **Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, 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, Monnikes H, Muller-Lissner S, Musial F, Otto B, Rosenberger C, Schemann M, van der Voort I, Dathe K, and Preiss JC.** [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 49: 237-293, 2011.
66. **Lea R, and Whorwell PJ.** New insights into the psychosocial aspects of irritable bowel syndrome. *Current gastroenterology reports* 5: 343-350, 2003.

67. **Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, and Murphy DL.** Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science (New York, NY)* 274: 1527-1531, 1996.
68. **Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, and Reiderer P.** Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *Journal of neurochemistry* 60: 2319-2322, 1993.
69. **Levy RL, Von Korff M, Whitehead WE, Stang P, Saunders K, Jhingran P, Barghout V, and Feld AD.** Costs of care for irritable bowel syndrome patients in a health maintenance organization. *The American journal of gastroenterology* 96: 3122-3129, 2001.
70. **Linden DR, Chen JX, Gershon MD, Sharkey KA, and Mawe GM.** Serotonin availability is increased in mucosa of guinea pigs with TNBS-induced colitis. *American journal of physiology* 285: G207-216, 2003.
71. **Löffler GP, E.P.;** *Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin: Springer, 2003.
72. **Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, and Spiller RC.** Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 130: 1480-1491, 2006.
73. **Longstreth GF, Wilson A, Knight K, Wong J, Chiou CF, Barghout V, Frech F, and Ofman JJ.** Irritable bowel syndrome, health care use, and costs: a U.S. managed care perspective. *The American journal of gastroenterology* 98: 600-607, 2003.
74. **Lordal M, Wallen H, Hjemdahl P, Beck O, and Hellstrom PM.** Concentration-dependent stimulation of intestinal phase III of migrating motor complex by circulating serotonin in humans. *Clin Sci (Lond)* 94: 663-670, 1998.
75. **Lu NZ, Eshleman AJ, Janowsky A, and Bethea CL.** Ovarian steroid regulation of serotonin reuptake transporter (SERT) binding, distribution, and function in female macaques. *Molecular psychiatry* 8: 353-360, 2003.
76. **Masson J, Sagne C, Hamon M, and El Mestikawy S.** Neurotransmitter transporters in the central nervous system. *Pharmacological reviews* 51: 439-464, 1999.
77. **Mawe GM, Coates MD, and Moses PL.** Review article: intestinal serotonin signalling in irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 23: 1067-1076, 2006.
78. **Meltzer HY, Arora RC, Baber R, and Tricou BJ.** Serotonin uptake in blood platelets of psychiatric patients. *Archives of general psychiatry* 38: 1322-1326, 1981.
79. **Minocha A, Johnson WD, Abell TL, and Wigington WC.** Prevalence, sociodemography, and quality of life of older versus younger patients with irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestive diseases and sciences* 51: 446-453, 2006.
80. **Miwa J, Echizen H, Matsueda K, and Umeda N.** Patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS) may have elevated serotonin concentrations in colonic mucosa as compared with diarrhea-predominant patients and subjects with normal bowel habits. *Digestion* 63: 188-194, 2001.
81. **Monnikes H, Schmidtman M, and van der Voort IR.** [Drug therapy for irritable bowel syndrome. What works, what doesn't work and for whom?]. *Der Internist* 47: 1073-1076, 1078-1083, 2006.
82. **Pan H, and Gershon MD.** Activation of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia of the guinea pig small intestine. *J Neurosci* 20: 3295-3309, 2000.
83. **Park JM, Choi MG, Park JA, Oh JH, Cho YK, Lee IS, Kim SW, Choi KY, and Chung IS.** Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 18: 995-1000, 2006.
84. **Pata C, Erdal ME, Derici E, Yazar A, Kanik A, and Ulu O.** Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *The American journal of gastroenterology* 97: 1780-1784, 2002.

85. **Plenge P, Gether U, and Rasmussen SG.** Allosteric effects of R- and S-citalopram on the human 5-HT transporter: evidence for distinct high- and low-affinity binding sites. *European journal of pharmacology* 567: 1-9, 2007.
86. **Pletscher A.** The 5-hydroxytryptamine system of blood platelets: physiology and pathophysiology. *International journal of cardiology* 14: 177-188, 1987.
87. **Qian Y, Galli A, Ramamoorthy S, Risso S, DeFelice LJ, and Blakely RD.** Protein kinase C activation regulates human serotonin transporters in HEK-293 cells via altered cell surface expression. *J Neurosci* 17: 45-57, 1997.
88. **Racke K, Reimann A, Schworer H, and Kilbinger H.** Regulation of 5-HT release from enterochromaffin cells. *Behavioural brain research* 73: 83-87, 1996.
89. **Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V, and Blakely RD.** Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90: 2542-2546, 1993.
90. **Raybould HE, Glatzle J, Robin C, Meyer JH, Phan T, Wong H, and Sternini C.** Expression of 5-HT₃ receptors by extrinsic duodenal afferents contribute to intestinal inhibition of gastric emptying. *American journal of physiology* 284: G367-372, 2003.
91. **Reimold M, Batra A, Knobel A, Smolka MN, Zimmer A, Mann K, Solbach C, Reischl G, Schwarzler F, Grunder G, Machulla HJ, Bares R, and Heinz A.** Anxiety is associated with reduced central serotonin transporter availability in unmedicated patients with unipolar major depression: a [(11)C]DASB PET study. *Molecular psychiatry* 2008.
92. **Riedl A, Schmidtmann M, Stengel A, Goebel M, Wisser AS, Klapp BF, and Monnikes H.** Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *Journal of psychosomatic research* 64: 573-582, 2008.
93. **Roberts RE, Lewinsohn, P.M., Seeley, J.R.** Screening for adolescent depression: A comparison of CES-D and BDI. *Eugene: Oregon Research Institute* 1990.
94. **Saito YA, Schoenfeld P, and Locke GR, 3rd.** The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *The American journal of gastroenterology* 97: 1910-1915, 2002.
95. **Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, Gemmen E, Shah S, Avdic A, and Rubin R.** The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 122: 1500-1511, 2002.
96. **Scanlon SM, Williams DC, and Schloss P.** Membrane cholesterol modulates serotonin transporter activity. *Biochemistry* 40: 10507-10513, 2001.
97. **Schmidtmann M.** Untersuchung zur klinischen Relevanz der Fruktosemalabsorption bei Patienten mit der Symptomatik eines Reizdarmsyndroms in tertiären Zentren. Berlin: Charité, Universitätsmedizin Berlin, 2005.
98. **Sibille E, and Lewis DA.** SERT-ainly involved in depression, but when? *The American journal of psychiatry* 163: 8-11, 2006.
99. **Spiller R.** Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease. *Neurogastroenterol Motil* 19 Suppl 2: 25-31, 2007.
100. **Spiller RC.** Role of infection in irritable bowel syndrome. *Journal of gastroenterology* 42 Suppl 17: 41-47, 2007.
101. **Tack J, Broekaert D, Corsetti M, Fischler B, and Janssens J.** Influence of acute serotonin reuptake inhibition on colonic sensorimotor function in man. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 23: 265-274, 2006.
102. **Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers AM, and Janssens J.** A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 55: 1095-1103, 2006.

103. **Tack J, Fried M, Houghton LA, Spicak J, and Fisher G.** Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome--a European perspective. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 24: 183-205, 2006.
104. **Talley NJ.** Irritable bowel syndrome: definition, diagnosis and epidemiology. *Bailliere's best practice & research* 13: 371-384, 1999.
105. **Thies-Flechtner K, Weigel I, and Muller-Oerlinghausen B.** 5-HT uptake in platelets of lithium-treated patients with affective disorders and of healthy controls. *Pharmacopsychiatry* 27 Suppl 1: 4-6, 1994.
106. **von der Ohe MR, Camilleri M, Kvols LK, and Thomforde GM.** Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea. *The New England journal of medicine* 329: 1073-1078, 1993.
107. **Wade PR, Chen J, Jaffe B, Kassem IS, Blakely RD, and Gershon MD.** Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. *J Neurosci* 16: 2352-2364, 1996.
108. **Wade PR, and Westfall JA.** Ultrastructure of enterochromaffin cells and associated neural and vascular elements in the mouse duodenum. *Cell and tissue research* 241: 557-563, 1985.
109. **Whitaker PH, LA.; Madira, W.;** Gender differences and effects of age on 5-HT turnover; implications for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 120 (suppl 1): 3226, 2001.
110. **Whitehead WE, Palsson O, and Jones KR.** Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 122: 1140-1156, 2002.
111. **Wilson A, Longstreth GF, Knight K, Wong J, Wade S, Chiou CF, Barghout V, Frech F, and Ofman JJ.** Quality of life in managed care patients with irritable bowel syndrome. *Managed care interface* 17: 24-28, 34, 2004.
112. **Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbins M, Knaggs A, Asquith S, Taylor I, Bahari B, Crocker N, Rallan R, Varsani S, Montgomery D, Alpers DH, Dukes GE, Purvis I, and Hicks GA.** Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 53: 1452-1458, 2004.
113. **Yu PL, Fujimura M, Hayashi N, Nakamura T, and Fujimiya M.** Mechanisms in regulating the release of serotonin from the perfused rat stomach. *American journal of physiology* 280: G1099-1105, 2001.
114. **Zigmont AS, Snaith, R.P.** The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67: 361-370, 1983.

7 Anhang

BDI

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am Besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu gehören.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

_____ Subtotal Seite 1

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszu- sehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass in meinem Aussehen Veränderungen eintreten.
- 3 Ich finde mich hässlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen

- JA NEIN

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

Subtotal Seite 2

Subtotal Seite 1

Summenwert



Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Code-Nummer: _____

Datum: _____ . 199

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, daß körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung.

Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

<p>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <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 meinen Aktivitäten gebremst</p> <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 früher</p> <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 in der Magengegend</p> <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> sehr oft
<p>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, daß etwas Schreckliches passieren könnte</p> <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> <input type="checkbox"/> ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="checkbox"/> möglicherweise 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> <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> <input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> nicht sehr <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
<p>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <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> <input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> eher weniger als früher <input type="checkbox"/> viel weniger als früher <input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht
<p>Ich fühle mich glücklich</p> <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> <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> <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, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</p> <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> eher selten <input type="checkbox"/> sehr selten

Monika Bullinger und Inge Kirchberger

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF 12

Interviewbogen

Zeitfenster 4 Wochen

In diesen Fragen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Die Fragen ermöglichen es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Die ersten Fragen betreffen Ihre derzeitige Gesundheit und Ihre täglichen Aktivitäten. Bitte versuchen Sie jede der Fragen so genau wie möglich zu beantworten.

Ich werde Ihnen jede Frage und die dazugehörigen Antwortmöglichkeiten vorlesen. Bitte nennen Sie mir dann die auf Sie zutreffende Antwort.

[Interviewer(in): bitte vorlesen]	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

Ich werde Ihnen nun eine Reihe von Tätigkeiten vorlesen, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Bitte sagen Sie mir, ob Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten stark eingeschränkt, etwas eingeschränkt oder überhaupt nicht eingeschränkt sind.	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2. ... mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen. Sind Sie durch Ihren Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten stark eingeschränkt, etwas eingeschränkt oder überhaupt nicht eingeschränkt? [Wenn der Patient/die Patientin sagt, daß er/sie diese Tätigkeit nicht ausübt, fragen Sie nach: Ist das wegen Ihres Gesundheitszustandes?] Wenn ja, als 1 kodieren (Ja, stark eingeschränkt).	1	2	3
3. ... mehrere Treppenabsätze steigen. Sind Sie durch Ihren Gesundheitszustand bei dieser Tätigkeit stark eingeschränkt, etwas eingeschränkt oder überhaupt nicht eingeschränkt? [Wenn der Patient/die Patientin sagt, daß er/sie diese Tätigkeit nicht ausübt, fragen Sie nach: Ist das wegen Ihres Gesundheitszustandes?] Wenn ja, als 1 kodieren (Ja, stark eingeschränkt).	1	2	3

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihrer körperlichen Gesundheit und Ihren Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause.	Ja	Nein
4. In den vergangenen 4 Wochen, haben Sie weniger geschafft als Sie wollten wegen Ihrer körperlichen Gesundheit?	1	2
5. In den vergangenen 4 Wochen, konnten Sie nur bestimmte Dinge tun wegen Ihrer körperlichen Gesundheit?	1	2

© by Hogrefe-Verlag für Psychologie, GmbH & Co. KG. Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten. Best.-Nr. 01 195 09

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihren seelischen Problemen und Ihren Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause.	Ja	Nein
6. In den vergangenen 4 Wochen, haben Sie weniger geschafft als Sie wollten wegen seelischer Probleme, z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten?	1	2
7. In den vergangenen 4 Wochen, konnten Sie nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten wegen seelischer Probleme, z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten?	1	2

	Überhaupt nicht	Ein bißchen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In den nächsten Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. Bitte geben Sie mir zu jeder Frage die Antwort, die Ihrem Befinden am besten entspricht.	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9. Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
10. Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen voller Energie?	1	2	3	4	5	6
11. Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (z.B. Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Vielen Dank.

Gastrointestinaler Symptomfragebogen

Fragebogen „Gastrointestinale Symptome“

Bitte geben Sie an, wie häufig und wie stark alle Probleme waren, die Sie mit dem Verdauungssystem oder Bauch in den letzten zwei Wochen hatten: Kreuzen Sie dazu unten die Zahlen an, die den jeweiligen Antworten entsprechen.

Litten Sie in den letzten 2 Wochen unter einem (oder mehreren) der Folgenden Symptome?	Wie häufig litten Sie unter den Beschwerden?	Wie stark waren die Beschwerden?
	0= nie 1= nur kurze Zeit 2= einige Zeit 3= die meiste Zeit 4= dauernd	0= keine Beschwerden 1= sehr leicht 2= leicht 3= mäßig 4= stark 5= sehr stark
1. Sodbrennen tagsüber	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
2. Sodbrennen nachts	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
3. Saures Aufstoßen	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
4. Brennen im Hals	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
5. Brennendes Gefühl hinter dem Brustbein	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
6. Schluckbeschwerden	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
7. Brennendes Gefühl im Oberbauch	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
8. Schmerzen im Oberbauch	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
9. Druck im Oberbauch	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
10. Krämpfe im Oberbauch	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
11. Völlegefühl	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
12. Gefühl der frühzeitigen Sättigung	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
13. Gefühl, aufgebläht zu sein	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
14. Übelkeit	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
15. Aufstoßen, Rülpsen	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
16. Brechreiz	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
17. Erbrechen	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5
18. Druck im Unterbauch	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 5

Litten Sie in den letzten 2 Woche unter einem (oder mehreren) der Folgenden Symptome?	Wie häufig litten Sie unter den Beschwerden?					Wie stark waren die Beschwerden?					
	0= nie 1= nur kurze Zeit 2= einige Zeit 3= die meiste Zeit 4= dauernd					0= keine Beschwerden 1= sehr leicht 2= leicht 3= mäßig 4= stark 5= sehr stark					
19. Schmerzen im Unterbauch	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
20. Krämpfe im Unterbauch	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
21. Unangenehmes Abgehen von Winden	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
22. Durchfall	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
23. Verstopfung	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
24. Wechsel von Durchfällen und Verstopfung	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
25. Gefühl unvollständiger Stuhlentleerung	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
26. Erwachen aus dem Schlaf durch die Beschwerden	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
27. Beschwerden nach Erwachen aus dem Schlaf	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
28. Schlafstörungen	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
29. Heiserkeit oder Husten, Atemwegserkrankungen	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
30. Gefühl eines Fremdkörpers beim Schlucken	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
31. Gefühl des Nahrungssteckenbleibens beim Schlucken	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
32. Nahrungsmittelunverträglichkeiten	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
33. Verstärkung der Beschwerden im Liegen, Bücken bzw. Vorüberbeugen	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
34. Laute oder störende Darmgeräusche	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
35. Schmerzen hinter dem Brustbein	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
36. Appetitminderung	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
37. Angst bzw. Beunruhigung infolge der Beschwerden	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5
38. Niedergeschlagenheit	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Karl Julius Büchner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Veränderungen der Serotoninkinetik am Serotonin-Reuptake-Transporter (SERT) bei Reizdarmpatienten‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 30.09.2011

Karl Julius Büchner

Danksagung

Hiermit möchte ich allen Menschen danken, die mich beim Erstellen dieser Promotion moralisch und handwerklich unterstützt haben, unter anderem meinen Eltern, meinen Schwestern, meinem Schwager Stefan Hunger, der gesamten AG Neurogastroenterologie, meiner ehemaligen Freundin Monika Karolczuk , Jakob Straub und Andreas Wagner.

Mein besonderer Dank gilt meinen Doktorvätern Dr. med. Marco Schmidtman und Prof. Dr. med. Hubert Mönnikes.