

Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der
Universität Ulm

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. H. Gündel

**Bindungsbezogener Stress bei Patienten mit
Reizdarmsyndrom und einer gesunden
Kontrollgruppe**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von Matthias Albrecht
geboren in Weilheim i.OB

2019

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christiane Waller

2. Berichterstatter: PD Dr. Jochen Klaus

Tag der Promotion: 15.10.2020

Veröffentlichungen

Teile dieser Dissertation mit dem Titel „Bindungsbezogener Stress bei Reizdarmpatienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe“ wurden auf dem Deutschen Kongress für Psychosomatik und Psychotherapie von 20.03.2019 bis 22.03.2019 in Berlin vorgestellt. Anschließend wurde ein Abstract des Vortrags in der Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie veröffentlicht (Albrecht et al. 2019).

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Das Reizdarmsyndrom als Krankheitsbild	2
1.1.1 Definition und Klassifikation	2
1.1.2 Epidemiologie und Symptomatik	3
1.1.3 Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie	4
1.2 Bindung	6
1.2.1 Die Entstehung der Bindungstheorie	6
1.2.2 Bindung und Reizdarmsyndrom	8
1.3 Grundlagen des autonomen Nervensystems	9
1.4 Herzratenvariabilität	11
1.4.1 Begriffserklärung und medizinische Bedeutung	11
1.4.2 Messung und Analyse der HRV	12
1.4.3 HRV bei Reizdarmpatienten	15
1.5 Stress	16
1.5.1 Grundlagen der Stressforschung	16
1.5.2 Physiologie von Stress: Die HHN-Achse	17
1.5.3 Folgen von Stress	18
1.5.4 Stress und Inflammationsmarker bei Reizdarmpatienten	19
1.6 Hypothesen	21
2. Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign und Durchführung	22
2.2 Experimenteller Studienteil	23
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	25

2.4 Messinstrumente	26
2.4.1 Fragebögen.....	26
2.4.2 Aufzeichnung der physiologischen Daten	30
2.4.3 Weitere Messinstrumente	31
2.4.4 Laborchemische Erhebungen.....	32
2.5 Stichprobe	34
2.6 Statistische Auswertung	35
3. Ergebnisse.....	36
3.1 Soziodemographische Merkmale	36
3.2 Auswertung ausgewählter Fragebögen.....	38
3.3 Überprüfung der Hypothesen.....	41
3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	51
4. Diskussion	52
4.1 Diskussion der Ergebnisse.....	54
4.2 Methodenkritische Diskussion.....	63
4.3 Schlussfolgerung	64
5. Zusammenfassung.....	65
Literaturverzeichnis	67
Danksagung	81
Lebenslauf.....	82

Abkürzungsverzeichnis

AAI	Adult Attachment Interview
AAP	Adult Attachment Projective Interview
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of variance
BSSS	Berlin Social Support Scales
CECA	Childhood Experiences of Care and Abuse
CPDA	Citrat-Phosphat-Dextrose-Adenin Monovette
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
ECR	Experiences in Close Relationships
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GHQ	General Health Questionnaire
Gr	Gruppenunterschied
Gr*Z	Wechselwirkung abhängig von Gruppe und Zeit
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version
HF	hohe Frequenzen/high frequency
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HPA axis	hypothalamic–pituitary–adrenal axis
HRV	Herzfrequenzvariabilität/heart rate variability
hsCRP	hoch sensitives C-reaktives Protein
Hz	Hertz
IBI	inter-beat-interval
IBS-D	Irritable Bowel Syndrome, Subtyp Diarrhoe
IBS-C	Irritable Bowel Syndrome, Subtyp Obstipation
IBS-M	Irritable Bowel Syndrome, Subtyp Mixed
IL	Interleukine
LF/HF	Verhältnis LF zu HF
LF	niedrige Frequenzen/low frequency

LH	luteinisierendes Hormon
MA	mentaler arithmetischer Test/mental arithmetic
MDBF-GS	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen, Subskala „gute/schlechte Stimmung“
MDBF-WM	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen, Subskala „Wachheit/Müdigkeit“
MDBF-RU	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen, Subskala „Ruhe/Unruhe“
MDA	Malondialdehyd
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
m ²	Quadratmeter
µg/ml	Mikrogramm pro Milliliter
n	Anzahl der Patienten
nmol/l	nanomol pro Liter
NN	normal to normal = Abstand zweier R-Zacken
NNmean	Mittlerer Abstand der RR-Intervalle
NN50	Anzahl der aufeinanderfolgenden RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms unterscheiden
ns	nicht signifikant
p	Signifikanz
PBMCs	periphere mononukleäre Blutzellen/peripheral blood mononuclear cells
pg/ml	pikogramm pro Milliliter
pNN50	Prozentzahl der aufeinanderfolgenden RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms unterscheiden
PSQ	Perceived Stress Questionnaire
PSS-14	Perceived Stress Scale 14
pzHF	prozentualer Anteil der hohen Frequenzen
pzLF	prozentualer Anteil der niedrigen Frequenzen
QRS Komplex	Kammerkomplex in einem Elektrokardiogramm

RCF	relative centrifugal force
RMSSD	Root mean square of successive differences = Quadratwurzel aus dem Durchschnitt der Summen oder Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden RR-Intervallen
RPM	Revolutions per minute
RQ	Relationship Questionnaire
RR-Intervalle/RR-Abstände	Abstände zweier R-Zacken
R1	Ruhephase 1
R2	Ruhephase 2
SA	Standardabweichung
SDNN	standard deviation of NN-intervals = Standardabweichung aller RR-Intervalle
SE	Standardfehler
SPSS	Statistik und Analyse Software
SR	Separation Recall
STAI-S	State Trait Anxiety Inventory, Subskala für situative Angst (S=state)
STAI-T	State Trait Anxiety Inventory, Subskala für allgemeine Angst (T=trait)
TAC	total antioxidant capacity
TAS 26	Toronto-Alexithymie-Skala 26
TICS	Trierer Inventar zum chronischen Stress
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
TSST	Trierer Social Stress Test
ULF	ultra niedrige Frequenzen/ultra low frequency
VLF	sehr niedrige Frequenzen/very low frequency
Z	Zeit
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Das Reizdarmsyndrom gilt als häufigste gastrointestinale Funktionsstörung weltweit und hat für die betroffenen Patienten oftmals ein hohes subjektives Leiden mit starker Einschränkung der Lebensqualität zur Folge (Mönnikes 2011). In Deutschland sollen insgesamt ca. 12,5 Prozent der Bevölkerung betroffen sein (Canavan et al. 2014). Trotz intensiver Forschung konnte die genaue Ursache des Reizdarmsyndroms bisher nicht geklärt werden, wobei eine multifaktorielle Genese angenommen wird (El-Salhy 2012). Eine Veränderung der gastrointestinalen Motilität und eine viszerale Hypersensitivität können ebenso eine Rolle spielen wie ein vermehrtes Wachstum von Bakterien im Gastrointestinaltrakt oder eine erhöhte Sensitivität auf bestimmte Nahrungsbestandteile (Saha 2014). In Forschungsarbeiten wird das Reizdarmsyndrom mit einer verstärkten Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) und mit einer vermehrten Ausschüttung des Stresshormons Cortisol assoziiert (Kennedy et al. 2014). Ein weiterer Ansatzpunkt verfolgt erhöhte Inflammations- oder Entzündungsparameter bei Reizdarmpatienten (Layer et al. 2011). Seit langem wird außerdem eine Verbindung zwischen der Schwere der Symptomatik und einer erhöhten Stressreaktivität und Angstsymptomatik hergestellt (Dickhaus et al. 2003). Neuere Studien greifen auch eine mögliche Assoziation zwischen zum Beispiel unsicheren Bindungsstilen und dem Reizdarmsyndrom auf (Ben-Israel et al. 2016). Wie sich jedoch eine bindungsbezogene Stressreaktivität auf die Erkrankung auswirkt, wurde bisher noch nicht untersucht.

In dieser Arbeit wurden 20 Patienten mit der Diagnose Reizdarmsyndrom untersucht und mit einer Kontrollgruppe aus 21 gesunden Probanden verglichen. Ziel der Studie war die experimentelle Erhebung autonomer Stressreaktivität mithilfe der Herzfrequenzvariabilität (HRV) während eines bindungsbezogenen Stressparadigmas.

Im Folgenden soll zunächst die Erkrankung Reizdarmsyndrom und der Bindungsbegriff erläutert werden. Anschließend wird auf die Messung der Herzfrequenzvariabilität und die Grundlagen der Stressforschung in Bezug auf das Reizdarmsyndrom eingegangen.

1.1 Das Reizdarmsyndrom als Krankheitsbild

Im nächsten Abschnitt wird das Krankheitsbild des Reizdarmsyndroms definiert sowie die Symptomatik, Pathophysiologie und Diagnostik erläutert.

1.1.1 Definition und Klassifikation

Das Reizdarmsyndrom gehört zur Gruppe der funktionellen Darmerkrankungen und gilt als häufigste gastrointestinale Funktionsstörung weltweit (Sayuk und Gyawali 2015). Die Erkrankung soll Grund für etwa 30% der Besuche bei Gastroenterologen sein und ist durch eine abdominelle Beschwerdesymptomatik oder durch Beschwerden mit veränderten Darmgewohnheiten ohne organisches Korrelat gekennzeichnet (Makker et al. 2015, Drossman et al. 2002).

Es liegen eine Reihe von symptomorientierten Definitionen des Reizdarmsyndroms vor, die im Laufe der Jahre aktualisiert und angepasst wurden. Die Rom-IV-Klassifikation der „American Gastroenterological Association“ von 2016 stellt dabei die aktuellste dieser Klassifikationen dar und wird wie folgt definiert (Andresen und Frieling 2017):

Wiederkehrende abdominelle Schmerzen mindestens einmal pro Woche innerhalb der vergangenen drei Monate in Assoziation mit mindestens zwei der folgenden Faktoren, wobei der Beginn der Symptome mindestens sechs Monate zurückliegen muss:

1. Assoziation mit der Stuhlentleerung.
2. Assoziation mit Veränderungen der Stuhlgewohnheiten.
3. Assoziation mit Veränderungen der Stuhlkonsistenz.

Im Jahr 2011 erschien die deutsche S3 Leitlinie Reizdarmsyndrom, in der ein weiterer Vorschlag zur Definition der Erkrankung beschrieben wurde (Layer et al. 2011):

Die Krankheit des Reizdarmsyndroms liegt vor, wenn alle drei Punkte erfüllt sind:

1. Es bestehen chronische, d.h. länger als drei Monate anhaltende Beschwerden (z.B. Bauchschmerzen, Blähungen), die von Patient und Arzt auf den Darm bezogen werden und in der Regel mit Stuhlveränderungen 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.

Das Reizdarmsyndrom kann weiterhin anhand der vorherrschenden Stuhlkonsistenz in verschiedene Subtypen unterschieden werden (Makker et al. 2015):

1. Irritable Bowel Syndrome-Constipation (IBS-C): Bei diesem Subtyp tritt vorwiegend Verstopfung auf.
2. Irritable Bowel Syndrome-Diarrhoe (IBS-D): Hier tritt vor allem Durchfall auf.
3. Irritable Bowel Syndrome-Mixed (IBS-M): Es treten sowohl Phasen mit Verstopfung als auch Phasen mit Durchfall auf.

1.1.2 Epidemiologie und Symptomatik

Weltweit sollen ca. 10-25% der Bevölkerung vom Reizdarmsyndrom betroffen sein, wobei geographische Unterschiede bestehen (Saha 2014). Die niedrigste Prävalenz herrscht mit 7% in Südasien, die höchste in Südamerika mit 21% (Lovell und Ford 2012). In Deutschland sollen laut Canavan et al. (2014) ca. 12,5% der Bevölkerung an der Erkrankung leiden. Insgesamt sind Frauen öfter betroffen als Männer, wobei bei Frauen mit 40% der Subtyp IBS-C vorherrscht, bei Männern mit 50% der Subtyp IBS-D (Lovell und Ford 2012). Das Reizdarmsyndrom kann in allen Altersstufen auftreten, einschließlich im Kindesalter und bei älteren Personen (Canavan et al. 2014). 50% der Diagnosen werden vor dem 35.

Lebensjahr gestellt. Der Gipfel der Erkrankung wird zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr beschrieben (Spiller 2011).

Aufgrund der schwierigen und langwierigen Diagnostik, des fehlenden organischen Korrelats und der individuellen Ausprägung ist es kaum möglich, einen typischen Symptomkomplex für das Reizdarmsyndrom zu definieren. Als Symptome gelten unspezifische abdominale Schmerzen oder Unwohlsein, eine unregelmäßige und schmerzhaft Defäkation und Phasen mit erhöhter bzw. erniedrigter Aktivität der Darmperistaltik (Grundmann und Yoon 2010). Neben einer erhöhten und abnorm veränderten Stuhlfrequenz oder -konsistenz können auch gesteigerter Stuhldrang, das Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung, perianaler Schleimabgang und Blähungen mögliche Ausprägungen dieser Erkrankung darstellen (Longstreth et al. 2006).

1.1.3 Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

Als Ursache für das Reizdarmsyndrom wird eine multifaktorielle Genese angenommen. Mehrere Faktoren scheinen bisher eine Assoziation zu zeigen, ohne dass auf einen kausalen Zusammenhang geschlossen werden kann (El-Salhy 2012). Sowohl periphere als auch zentrale Mechanismen sollen eine Rolle in der Ätiopathogenese spielen (Sayuk und Gyawali 2015). In Zwillingstudien wurden genetische und erbliche Einflussfaktoren für die Entwicklung des Reizdarmsyndroms aufgezeigt (Lembo et al. 2007). Des Weiteren wird von geringgradigen Entzündungsprozessen und immunologischen Veränderungen in der Darmschleimhaut im Sinne einer erhöhten Immunantwort ausgegangen (Ohman und Simren 2010). Auch wurde eine erhöhte Permeabilität der Darmschleimhaut bei Patienten mit dem Reizdarmsyndrom nachgewiesen, insbesondere bei Betroffenen mit dem Subtyp IBS-D. Dies geht mit einer viszeralen intestinalen Hypersensitivität einher (Piche et al. 2009, Zhou et al. 2009). Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die Entwicklung der Erkrankung scheint, insbesondere bei genetisch prädisponierten Personen, die Folge von Infektionen zu sein (Chen et al. 2006). Außerdem werden die Ernährung, eine veränderte intestinale Mikroflora und ein abnormales enterisches Nervensystem als Ursachen genannt (El-Salhy 2012). Inzwischen wurden zudem vielversprechende Biomarker gefunden, z.B. verschiedene Immunmediatoren im Blut (pro- und antiinflammatorische Zytokine, Hormone der HCN-Achse, Antikörper), die mit dem Reizdarmsyndrom assoziiert sein könnten (Layer et al. 2011).

Aufgrund der fehlenden organischen Komponente sowie der fehlenden spezifischen Laborparameter oder bildgebenden Methoden gilt die Anamnese als wichtigstes Instrument der Diagnostik (Sandhu und Paul 2014). Es müssen alle organischen Anomalien ausgeschlossen werden, um das Reizdarmsyndrom von anderen gastrointestinalen Erkrankungen abzugrenzen (Grundmann und Yoon 2010). In der aktuellen S3 Leitlinie Reizdarmsyndrom von 2011 wird ein ähnliches Vorgehen vorgeschlagen. Zuerst soll geprüft werden, ob „Anamnese, Muster und Ausmaß der Beschwerden mit einem Reizdarmsyndrom vereinbar sind“. Die, durch Anamnese und körperliche Untersuchung eruiert, individuell in Frage kommenden Differentialdiagnosen sollen anschließend z.B. durch Laboruntersuchungen oder bildgebende Verfahren ausgeschlossen werden. So kann bei unauffälligen Befunden in den genannten Untersuchungsmethoden die Diagnose Reizdarmsyndrom gesichert werden (Layer et al. 2011). Eine rein symptomorientierte Diagnostik kann anhand der in Punkt 1.1.1 aufgeführten Rom-IV-Klassifikation erfolgen.

Nach Ausschluss der bedrohlichen Differentialdiagnosen wird zu einer symptomatischen Therapie geraten. Dazu stehen zunächst eine Lebensstilmodifikation, wie z.B. die Vermeidung bestimmter Lebensmittel oder ein besseres Stressmanagement im Vordergrund. Zusätzlich sollen mögliche Begleiterkrankungen, wie depressive Störungen oder Angsterkrankungen, adäquat behandelt werden. Bei weiterhin bestehenden Beschwerden kann eine medikamentöse Therapie versucht werden. Hierzu können symptomatisch Schmerzmittel oder beispielsweise Medikamente gegen Obstipation, Diarrhoe oder Meteorismus eingesetzt werden (Layer et al. 2011).

1.2 Bindung

Im folgenden Abschnitt wird der Ursprung und die Entwicklung der Bindungstheorie und deren Zusammenhang mit dem Reizdarmsyndrom erläutert.

1.2.1 Die Entstehung der Bindungstheorie

Die Bindungstheorie beschäftigt sich mit dem Bindungsverhalten, welches ein Säugling zu seiner direkten Bezugsperson entwickelt (Krumwiede 2001). Bindung wird als hypothetisches Konstrukt angesehen, das nicht unmittelbar beobachtet werden kann (Grossmann und Grossmann 2009). Der Ursprung der Bindungstheorie geht auf John Bowlby zurück. Seine Theorie besagt, dass die Nähe von Säuglingen zu deren primären Bindungspersonen der Regulierung der kindlichen Sicherheit und damit dem kindlichen Überleben dient (Main 2012). Verhaltensmuster eines Kleinkindes, wie beispielsweise das Weinen oder Klammern, bezeichnet er als tief verankert und als Teil des individuellen Bindungsverhaltenssystems. Tritt eine angstauslösende Situation ein, wird dieses System aktiviert und das Kleinkind sucht unmittelbar die Nähe zu seiner Bezugsperson (Grossmann und Grossmann 2009, Main 2012). Die Theorie von Bowlby zeigt, dass sich bei Säuglingen ein inneres Arbeitsmodell ausbildet. Erleben Säuglinge in Bezug auf ihre primären Bezugspersonen eine sichere Beziehung, bezeichnet er dies als Arbeitsmodell einer sicheren Bindung. Das Gegenteil dazu bildet das Arbeitsmodell der unsicheren Bindung (Asendorpf et al. 1997). Der Grundstein der Bindung wird in den ersten Lebensjahren gelegt. Durch Trennungs-/Verlusterlebnisse kann das Bindungsverhalten im weiteren Leben erheblich beeinflusst werden (Krumwiede 2001). Ausgehend von Bowlbys Theorie führten Ainsworth, Blehar, Waters und Wall (1978) den „Fremde Situation Test“ („Strange Situation Test“) durch. Dabei wurde ein Kind in einem Spielzimmer verschiedenen Situationen und Interaktionen ausgesetzt. Das Kind befand sich zunächst mit seiner primären Bindungsperson und anschließend zusammen mit einer fremden Person sowie der genannten Bindungsperson in einem Raum. Zuletzt war das Kind allein mit der fremden Person in dem Spielzimmer. Ein besonderes Augenmerk wurde der Reaktion des Kindes auf die Wiedervereinigung mit der Bindungsperson nach deren Trennung beigemessen (Levy et al. 2011). Die Reaktion auf die Vereinigung soll den Bindungstyp besser abbilden als die Trennung selbst (Ainsworth et al. 1978). Ausgehend von diesen Ergebnissen differenzierten

Ainsworth et al. (1978) Bowlbys unsicheren Bindungstyp in zwei Subtypen und formulierten insgesamt folgende drei Bindungstypen:

1. Sicher („secure“)
2. Unsicher-ängstlich/ambivalent („anxious-resistant/ambivalent“)
3. Unsicher-vermeidend („avoident“)

George, Kaplan und Main entwickelten im Jahr 1985 weiterführend das „Adult Attachment Interview“ (AAI) und damit die Übertragung der Bindungstypen auf das Erwachsenenalter. In diesem Interview wird der Fokus auf frühe Bindungserfahrungen und deren Auswirkung auf das spätere Leben gelegt. Dabei entwickelten sie die drei folgenden Bindungstypen des Erwachsenenalters, die sich an die von Ainsworth entwickelten Bindungstypen des Kindesalters anschließen lassen (George et al. 1996):

1. Sicher-autonom („secure-autonomous“)
2. Unsicher-besitzergreifend („preoccupied“)
3. Unsicher-distanziert („dismissing“)

Zusätzlich dazu formulierten sie eine vierte Kategorie, die als „unverarbeitet-desorganisiert“ („unresolved-disorganized“) bezeichnet wurde. Äquivalent dazu beschrieben auch Main und Solomon (1986) einen vierten Bindungstyp für das Kindesalter, der „desorganisiert-desorientiert“ („disorganized-disoriented“) genannt wurde (George et al. 1996). George und West entwickelten in den 90er Jahren das „Adult Attachment Projective Picture System“ (AAP). Den Probanden werden dabei acht Bilder gezeigt, zu denen sie jeweils eine Geschichte erzählen sollen, wobei die Erzählungen aufgezeichnet werden. Dabei handelt es sich um Szenen mit bindungsrelevantem Ausdruck, wie Trennung, Familie oder Krankheit. Aufgrund des geringeren zeitlichen Aufwandes lässt sich dieses Verfahren besser in den klinischen Alltag integrieren, wobei die Auswertung durch speziell geschultes Personal erfolgen muss (Buchheim et al. 2003). Hazan und Shaver (1987) übertrugen die von Ainsworth formulierten Bindungstypen ebenfalls auf Erwachsene. Sie nahmen an, dass auch die Entwicklung der romantischen Liebe einen Bindungsprozess darstellt (Hazan und Shaver 1987). Als sicherheitsspendende Bezugsperson fungiert der jeweilige Partner. Analog zu Ainsworth existieren ebenfalls ein sicherer und zwei unsichere Bindungsstile (Asendorpf et al. 1997). Schließlich entwickelten Bartholomew und Horowitz

(1991) ein zweidimensionales Bild von vier Bindungsstilen (Asendorpf et al. 1997). Diese teilen sich in die Kategorien sicher („secure“) und besitzergreifend („preoccupied“); der ehemals als abweisend bezeichnete Bindungsstil trennt sich nun in: ängstlich (“fearful“) und abweisend („dismissing“) (Bartholomew und Horowitz 1991).

1.2.2 Bindung und Reizdarmsyndrom

Bisher existieren nur wenige Studien, die das Krankheitsbild des Reizdarmsyndroms mit bestimmten Bindungsstilen in Zusammenhang bringen. Ben-Israel et al. (2016) postulierten, dass bei Reizdarmpatienten vornehmlich ein vermeidender Bindungsstil vorherrscht. Bolino et al. (2015) sprachen bei Patientengruppen vom Vorliegen eines ängstlichen Bindungsstils. Auch bei weiteren Erhebungen wurden bei Reizdarmpatienten vornehmlich ängstliche und vermeidende Bindungstypen nachgewiesen (Gerson et al. 2015). Gesunde Probanden zeigten im Vergleich zu einer Patientengruppe einen sicheren Bindungsstil (Seres und Bardos 2006). Das Vorliegen eines sicheren Bindungsstils wurde dabei als ein möglicher Einflussfaktor gesehen, um den menschlichen Organismus vor durch Stress mitbedingten Krankheiten wie dem Reizdarmsyndrom zu bewahren. Bindung könnte somit einen Teil in der multifaktoriellen Genese der Erkrankung Reizdarmsyndrom darstellen (Ben-Israel et al. 2016).

1.3 Grundlagen des autonomen Nervensystems

Das autonome Nervensystem (ANS) besteht aus Nerven und Nervenzellen, die für die Innervation einer Reihe von Organen und Organsystemen zuständig sind. Im Besonderen betrifft dies die glatte Muskulatur von Organen, die Drüsen, das Herz und die neuronale Regulierung des inneren Milieus. Im Gegensatz zum somatischen Nervensystem erfolgt diese Innervation nicht unter willentlicher Kontrolle, wobei ein enger Zusammenhang zwischen den beiden Nervensystemen vorherrscht (Jänig 1989). Das ANS besteht aus autonomen Zentren im zentralen Nervensystem (ZNS). Diese erhalten Viszeroafferenzen aus inneren Organen und innervieren diese wiederum durch Viszeroefferenzen (Kugler 2017). Die Viszeroefferenzen werden zum einen von dem aus den thorakolumbalen Segmenten des Rückenmarks entspringenden Sympathikus und zum anderen dem kraniosakralen System zugeordneten Parasympathikus gebildet. Der Sympathikus zielt hierbei auf eine schnelle Bereitstellung von Energie ab („fight or flight“) während der Parasympathikus für die Wiederherstellung der Energiereserven zuständig ist („rest and digest“) (Behrends 2010). Neben Sympathikus und Parasympathikus gilt das enterische Nervensystem als weiterer wichtiger Anteil des autonomen Nervensystems (Kugler 2017). Dieses funktioniert im Wesentlichen unabhängig vom ZNS, steht aber in enger funktioneller Beziehung mit Sympathikus und Parasympathikus. Es liegt in der Wand des gesamten Gastrointestinaltrakts und besteht aus dem in der Submukosa liegenden Meissner´schen Plexus und dem in der Muscularis liegenden Auerbach´schen Plexus (Behrends 2010).

Wesentliche Funktionen von Sympathikus und Parasympathikus werden in folgender Tabelle aufgezeigt (Behrends 2010):

Tabelle 1: Übersicht über ausgewählte Funktionen von Sympathikus und Parasympathikus auf den menschlichen Körper

Organ	Sympathikus	Parasympathikus
Herz	Zunahme der Herzfrequenz und Kontraktionskraft	Abnahme der Herzfrequenz und Kontraktionskraft
Tränendrüsen	Verminderung der Sekretion	Steigerung der Sekretion
Magen-Darm-Trakt	Sphinkterkontraktion und Verminderung der Motilität	Sphinkterrelaxation und Erhöhung der Motilität
Harnblase	Relaxation des Musculus detrusor vesicae und Kontraktion des Musculus sphincter internus	Kontraktion des Musculus detrusor vesicae und Relaxation des Musculus sphincter internus
Tracheal-/Bronchialmuskulatur	Relaxation der Muskulatur	Kontraktion der Muskulatur
Exokrine Drüsen des Verdauungstrakts	Verminderung der Sekretion	Steigerung der Sekretion

Die Signalübertragung der Efferenzen des autonomen Nervensystems funktioniert über zwei Neuronen, die über ein vegetatives Ganglion verschaltet werden. Das erste Neuron hat seinen Ursprung im ZNS. Die chemische Übertragung erfolgt sowohl bei parasympathischen als auch bei sympathischen Ganglien über den Neurotransmitter Acetylcholin. Postganglionär erfolgt die chemische Übertragung im Falle des Parasympathikus ebenfalls über den Neurotransmitter Acetylcholin. Die postganglionäre sympathische Übertragung funktioniert dagegen hauptsächlich durch den Neurotransmitter Noradrenalin. Eine Ausnahme bilden hier die Fasern zu den Schweißdrüsen, in welchen die Übertragung auch im Falle des Sympathikus über Acetylcholin erfolgt. Als Zielzellen der genannten postganglionären Fasern fungieren die oben genannten Organe und Organsysteme (Behrends 2010, Kugler 2017).

1.4 Herzratenvariabilität

Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit der Herzfrequenzvariabilität und deren physiologischen Hintergrund. Außerdem wird die Messung der Daten sowie die Übertragung auf Patienten mit Reizdarmsyndrom erläutert.

1.4.1 Begriffserklärung und medizinische Bedeutung

Die Herzfrequenz- bzw. Herzratenvariabilität (HRV) beschreibt die Veränderung der Frequenz von aufeinanderfolgenden Herzschlägen (Kenneth et al. 2006). Eine Variabilität resultiert dabei aus dem Zusammenspiel exogener und endogener Faktoren wie Bewegung, Stress, Atmung, dem zirkadianen Rhythmus sowie vielen weiteren Einflüssen (Stein et al. 1994, Kenneth et al. 2006).

Die Änderung der Herzfrequenz erlaubt Aussagen über den Zustand des autonomen Nervensystems, da die Regulation hauptsächlich über die sich wechselseitig beeinflussende sympathische und parasympathische Aktivität erfolgt (Kenneth et al. 2006). Die klinische Relevanz ergibt sich durch die Beziehung des autonomen Nervensystems zu zahlreichen Krankheitsbildern. Ein Beispiel ist der plötzliche Herztod als Folge einer erhöhten sympathischen oder erniedrigten parasympathischen Aktivität (Malik 1996). Weitere Assoziationen von verringerter Herzfrequenzvariabilität mit somatischen Krankheitsbildern sind beispielsweise Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder die alkoholische Kardiomyopathie (Stein et al. 1994). Aber auch das Reizdarmsyndrom scheint in Zusammenhang mit autonomen Dysregulationen zu stehen (Stern et al. 2014, Durakoglugil et al. 2014, Dobrek et al. 2006).

Wie gerade angeführt, hat die HRV eine sehr hohe Bedeutung für das klinische Arbeiten. Problematisch zeigten sich dabei jedoch die noch fehlenden Definitionen und Referenzwerte. Aus diesem Grund rief die „European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology“ 1996 eine Task Force ins Leben, die noch heute geltende Standards für die Messung und klinische Interpretation entwickelte. Die folgende Arbeit orientiert sich vornehmlich an diesen Standards (Malik 1996).

1.4.2 Messung und Analyse der HRV

Für die Auswertung der HRV ist es notwendig, jeden Herzschlag durch Messung der Abstände zwischen den R-Zacken (RR-Intervalle) eines Elektrokardiogramms (EKG) in einem definierten Zeitraum zu bestimmen (Kenneth et al. 2006). Durch diese einfache und nicht invasive Aufzeichnung kann jeder QRS Komplex, jedes RR-Intervall und damit die Herzfrequenz abgeleitet werden (Malik 1996). Verbreitet sind sowohl Langzeitaufnahmen („long-term recordings“) über 24 Stunden als auch Kurzeitaufnahmen („short-term recordings“) über fünf Minuten (Malik 1996). Inzwischen werden aber auch die Ultra Kurzeitaufnahmen („ultra-short-term recordings“), die zum Teil bei bis unter 30 Sekunden liegen, als reliabel angesehen (Baek et al. 2015, Shaffer et al. 2016). Die noch rudimentären Abschnitte des Elektrokardiogramms sollten auf Störsignale und Extrasystolen untersucht und anschließend bereinigt werden. Dabei müssen die zu vergleichenden EKG Abschnitte aufgrund unterschiedlicher Anzahl von Fehlerelementen immer exakt die gleiche Länge haben (Malik 1996).

In der Analyse der HRV werden zwei Hauptmethoden unterschieden: die Zeitbereichsmethode („time domain“) und die Frequenzbereichsmethode („frequency domain“) (Stein et al. 1994, Malik 1996).

Mit Hilfe der Zeitbereichsanalyse ist es möglich, die zeitlichen Abstände der RR-Intervalle zu vergleichen und somit die Höhe der Herzfrequenzänderung zu messen (Stein et al. 1994). Die wichtigsten Größen sind dabei die RR-Abstände, die in der wissenschaftlichen HRV Literatur als „inter-beat-interval“ (IBI) oder als „normal to normal-interval“ (NN-Intervall) bezeichnet werden.

Wichtige Maßzahlen der Zeitbereichsmethode sind in Tabelle 2 aufgeführt (angelehnt an Malik 1996).

Tabelle 2: Übersicht wichtiger Maßzahlen der Zeitbereichsmethode in der HRV Analyse (angelehnt an Malik 1996)

RR-Intervall:	Intervall zwischen zwei R-Zacken im Elektrokardiogramm	%:	Prozent
ms:	Millisekunden	NN:	normal to normal-interval
pNN50:	Prozentsatz aufeinanderfolgender NN-Intervalle, die mehr als 50ms voneinander abweichen	NN50:	Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die mehr als 50ms voneinander abweichen
SDNN:	standard deviation of NN-intervals	RMSSD:	Root Mean Square of successive differences

Variable	Einheit	Beschreibung
NN	ms	Durchschnittliche RR-Intervalle
SDNN	ms	Standardabweichung aller RR-Intervalle
NN50		Anzahl der aufeinanderfolgenden RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms unterscheiden
pNN50	%	Prozentzahl der aufeinanderfolgenden RR-Intervalle, die sich um mehr als 50ms unterscheiden
RMSSD	ms	Quadratwurzel aus dem Durchschnitt der Summen oder Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden RR-Intervallen.

SDNN bezeichnet die Standardabweichung der NN-Intervalle bzw. RR-Intervalle und gilt als Indikator der Gesamtvariabilität. Sie spiegelt sowohl Einflüsse des Parasympathikus als auch des Sympathikus wider und ist vornehmlich für die Auswertung von Langzeitaufnahmen geeignet. Ein hoher parasympathischer Einfluss zeigt sich in der Auswertung von RMSSD, NN50 und pNN50. Diese Parameter korrelieren stark mit den hohen Frequenzen (HF) aus der Frequenzbereichsmethode und sind geeignet für Kurzaufnahmen (Shaffer und Ginsberg 2017).

Die eben angesprochene Frequenzbereichsmethode bezeichnet ein Verfahren, in dem Schwankungen der Herzfrequenz in verschiedenen Frequenzbereichen untersucht werden. Die HRV wird also in seine Frequenzkomponenten zerlegt, welche gemeinsam die Gesamtvariabilität bilden (Kenneth et al. 2006). Entsprechend der „Task Force of European Society and Cardiology“ können diese Frequenzen durch die sogenannte Spektralanalyse in verschiedene Frequenzbänder eingeteilt werden. Diese Komponenten werden als „very

low frequency (VLF)“, „low frequency (LF)“, „high frequency (HF)“ und als „ultra low frequency (ULF)“ bezeichnet und verdeutlichen die Modulation der Herzfrequenzvariabilität durch unterschiedliche Einflüsse (Malik 1996).

In Tabelle 3 werden, angelehnt an Malik (1996), die verschiedenen Komponenten der Spektralanalyse und deren Frequenzbereiche aufgezeigt.

Tabelle 3: Übersicht über wichtige Maßzahlen der Frequenzbereichsmethode in der HRV-Analyse (angelehnt an Malik 1996).

m ² :	Quadratmeter	NN-Intervalle:	Abstand zweier R-Zacken
ULF:	ultra low frequency	Hz:	Hertz
LF:	low frequency	VLF:	very low frequency
LF/HF:	Verhältnis von high und low frequency	HF:	high frequency

Variable	Einheit	Beschreibung	Frequenzbereich
Gesamtleistung	m ²	Abweichung aller NN-Intervalle	<0.4 Hz
ULF	m ²	ultra niedrige Frequenzen	<0.003 Hz
VLF	m ²	sehr niedrige Frequenzen	0.003–0.04 Hz
LF	m ²	niedrige Frequenzen	0.04–0.15 Hz
HF	m ²	hohe Frequenzen	0.15–0.4 Hz
LF/HF		Verhältnis von niedrigen und hohen Frequenzen	

Die HF in der Spektralanalyse spiegelt die parasympathische Aktivität wider und ist mit der Atemfrequenz synchronisiert (Stauss 2003). Ein Anstieg der HF kann beispielsweise Folge von kontrollierter Atmung oder von rotatorischen Stimuli sein (Malik 1996). Eine niedrige HF soll mit Stress, Panik und Angst korrelieren (Shaffer und Ginsberg 2017). LF gilt als Maß für die sympathische Aktivität, zeigt aber vermutlich auch vagale Einflüsse auf (Malik 1996, Stauss 2003). Eine Erhöhung der LF tritt beispielsweise bei 90 Grad Beugung, mentalem Stress, moderatem Training oder moderater Hypotension auf. Der LF/HF-Anteil dient der Untersuchung der sympathovagalen Balance und zur Beschreibung der vorherrschenden sympathischen oder parasympathischen Aktivität (Stauss 2003). VLF wird durch Temperaturregulierung und hormonelle Einflüsse aktiviert, wohingegen ULF den zirkadianen Rhythmus miteinschließt (Stauss 2003).

1.4.3 HRV bei Reizdarmpatienten

Das Reizdarmsyndrom scheint aufgrund der parasympathischen und sympathischen Innervation des Darmes eine Assoziation mit einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems aufzuzeigen. Da die Herzfrequenzvariabilität ein Maß für das autonome Nervensystem darstellt, wird der Untersuchung der HRV eine wichtige Rolle bei diesem Krankheitsbild zugesprochen (Ernst 2014). Nayem et al. (2012) konnten bei Reizdarmpatienten eine höhere sympathische Aktivität sowie eine sympathovagale Dysbalance nachweisen. Die Parasympathikusaktivität war in der Patientengruppe erniedrigt. In Kurzeituaufnahmen der Spektralanalyse fielen dagegen niedrigere Werte der Sympathikus- als auch der Parasympathikusaktivität auf (Dobrek et al. 2006). In weiteren Erhebungen wurden erhöhte Werte von RMSSD in einer Patientengruppe gemessen (Durakoglugil et al. 2014). Nach Anwendung verschiedener Arten von Stress wurden ebenfalls ambivalente Ergebnisse erhoben. Als Reaktion auf einen viszeralen Stressor wurde eine verminderte Reaktion auf diesen Stressor gemessen, die sich in einem geringeren Anstieg der sympathischen Aktivität und einem verminderten Abfall der parasympathischen Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte (Cheng et al. 2013). Andererseits kam es nach orthostatischem Stress zu einer erhöhten sympathischen Aktivität in der Patientengruppe (Karling et al. 1998). Nach mentalem Stress zeigten sich bei Elsenbruch et al. (2001) keinerlei Gruppenunterschiede. Eine zusammenfassende Studie von mehreren Einzelstudien mit Reizdarmpatienten ging davon aus, dass die Unterschiede der autonomen Reaktion in Zusammenhang mit Begleitsymptomen stehen. Beispiele der genannten Begleitsymptome können die Schwere der gastrointestinalen Symptomatik, depressive Anzeichen, Subgruppenunterschiede oder die Höhe der Angstsymptomatik sein (Mazurak et al. 2012). Vergleiche von Reizdarmpatienten und gesunden Probanden während emotionalen Stresssituationen, wie dem SR, existieren bisher nicht.

1.5 Stress

Es existieren mehrere verschiedene Stressmodelle, um den Zusammenhang zwischen der Ursache von Stress und der Reaktion auf Stress zu erforschen. Das folgende Kapitel erläutert neben einem kurzen geschichtlichen Überblick über die Stressforschung die Physiologie und die Folgen von Stress. Außerdem wird der Zusammenhang von Stress und inflammatorischen Markern mit dem Reizdarmsyndrom erläutert.

1.5.1 Grundlagen der Stressforschung

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts prägte Walter Cannon den Begriff der Homöostase als inneres Gleichgewicht des Menschen, welches aufrechterhalten werden muss (Chrousos und Gold 1992). Er untersuchte insbesondere die Reaktion von Kälte, Sauerstoffmangel und anderen Umweltstressoren auf den Organismus und folgerte, dass schwerer und langandauernder Stress zum Zusammenbruch des biologischen Systems führen kann (Hobfoll 1989). Außerdem prägte er den Begriff „fight or flight“ („Kampf oder Flucht“) als Anpassungsreaktion in Gefahrensituationen (Chrousos und Gold 1992). Bereits 1936 definierte Hans Selye Stress als „unspezifische endokrine Reaktion des Körpers“. Die Reaktion des Organismus beschrieb er zunächst als „general adaption syndrome“ („allgemeines Adaptationssyndrom“), das die Reaktion auf Stress in drei aufeinanderfolgende Phasen unterteilt:

1. Alarmreaktion
2. Widerstandsphase
3. Erschöpfungsphase

Später definierte er den Begriff „Stressor“ als Ursache, durch den Stress hervorgerufen werden kann (Szabo et al. 2012). Lennard Levi unterschied im Jahr 1971 erstmals positiven und negativen Stress, woraufhin Selye die Begriffe „Eustress“ und „Distress“ als Reaktion auf positive bzw. negative Stressoren einführte (Szabo et al. 2012).

Seitdem wurden eine Reihe von Stressmodellen erforscht und Definitionen geprägt. Elliot und Eisdorfer konzentrierten sich 1982 beispielsweise auf die Ursachen von Stress und unterschieden verschiedene Stressoren (Hobfoll 1989):

1. Akute, zeitbeschränkte Stressoren
2. Stressabschnitte
3. Chronisch, intermittierende Stressoren
4. Chronische Stressoren

Als weiteres bedeutendes Stressmodell gilt darüber hinaus das transaktionale Stressmodell nach Lazarus, das die gegenseitige Interaktion von Person und Umwelt beschreibt (Lazarus und Folkman 1984). Später erarbeitete Hobfoll (1989) das Ressourcenmodell, bei dem vor allem die Vermeidung von Ressourcenverlust im Vordergrund steht.

1.5.2 Physiologie von Stress: Die HHN-Achse

Der menschliche Körper reagiert auf verschiedene psychische oder physische Anforderungen und induziert Antworten, um die Überlebenswahrscheinlichkeit zu erhöhen (Carrasco und van de Kar 2003). Eine Stresssituation sorgt für eine Anpassung des Körpers unter anderem im Bereich des kardiovaskulären Systems, des Immunsystems oder durch Ausschüttung verschiedener Hormone. Als wichtige hormonelle Antworten gelten das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH), Glucocorticoide, Epinephrine und Norepinephrine. Während Epinephrine und Norepinephrine durch eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems bzw. des Nebennierenmarks ausgeschüttet werden, bilden ACTH und Corticosteroide gemeinsam mit dem Corticotropin-releasing Hormone (CRH) die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse), im Englischen auch als „hypothalamic–pituitary–adrenal axis (HPA axis)“ bezeichnet (Axelrod und Reisine 1984). Die Hormone der anatomischen Strukturen der HHN-Achse beeinflussen sich dabei direkt sowie durch verschiedene Feedback-Mechanismen. Als Reaktion auf Stress kommt es zur Sekretion von CRH aus dem Hypothalamus. Dadurch wird die Ausschüttung von ACTH aus dem Vorderlappen der Hypophyse induziert, was wiederum für eine Ausschüttung von Corticosteroiden/Cortisol aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde sorgt (Smith und Vale 2006). Durch einen negativen Feedback-Mechanismus supprimiert ein hoher Cortisolspiegel daraufhin die Ausschüttung von CRH und ACTH (Axelrod und Reisine 1984).

Glucocorticoide leiten als Endprodukt dieser Kaskade einen physiologischen Mechanismus ein, um den Widerstand des Körpers gegen Stress zu erhöhen und auf Änderungen in der Umwelt zu reagieren (Munck et al. 1984). Sie haben eine Reihe von Auswirkungen auf den menschlichen Organismus, da die meisten Organe und physiologischen Systeme sensitiv auf Glucocorticoide reagieren (Sapolsky et al. 2000). Organe und Organsysteme besitzen Glucocorticoidrezeptoren, durch die diese physiologischen Wirkungen Anwendung finden (Deutzmann 2010). Es treten beispielsweise kardiovaskuläre und hämatologische Effekte, Reaktionen des Immunsystems und des endokrinen Systems oder auch antiinflammatorische sowie muskuloskelettale Auswirkungen auf (Sapolsky et al. 2000). So kommt es zu einer Erhöhung der Kontraktionskraft des Herzens und einer Erhöhung des Blutdrucks. Das Knochenwachstum wird gebremst und es kommt zur Bereitstellung von Energiereserven durch eine Proteolyse, Lipolyse und Gluconeogenese. Ebenso können sich neben einer Stimulierung des Appetits auch kognitive Auswirkungen wie depressive Verstimmungen einstellen. Typisch für chronischen Stress ist eine Überaktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, wodurch es zu einer basalen und stressinduzierten Cortisolerhöhung kommt (Deutzmann 2010).

1.5.3 Folgen von Stress

Die Auswirkungen von Stress hängen eng mit der individuellen Vulnerabilität und Widerstandsfähigkeit in bestimmten Lebensphasen zusammen. Psychische und physische Stressoren können sowohl zentrale als auch periphere Folgen für den menschlichen Körper bewirken (Chrousos und Gold 1992). Stress kann zu Verhaltensänderungen wie Aggression, Angst und Störung des Gedächtnisses führen (McEwen 2009). Außerdem werden Störungen der Aufmerksamkeit, der Wachheit und eine steigende Erregung beschrieben (Chrousos 2009). Bereits früh wurde durch Seyle erkannt, dass nahezu jedes Organsystem in einem der vielen Schritte in der Antwort des Körpers auf Stress betroffen sein kann (Szabo et al. 2012). Wichtige Reaktionen können sich beispielsweise im kardiovaskulären System (erhöhter Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz), dem respiratorischen System (erhöhte Atemfrequenz) oder auch dem gastrointestinalen System (Inhibierung auf Ebene des Magens und Stimulierung im Bereich des Darms) zeigen. Zudem kann Stress zu einer verstärkten Gluconeogenese, Glycogenolyse und Lipolyse führen (Chrousos und Gold 1992, Chrousos 2009).

Schließlich werden, vor allem bei Menschen mit erhöhter Vulnerabilität, eine Vielzahl von möglichen Erkrankungen als Folge von Stress beschrieben. Insbesondere chronischer Stress kann zu allergischen Krankheiten, zu hypertensiven Krisen und zu kardiovaskulären Erkrankungen führen (Chrousos 2009). Eine weitere verbreitete Folge von Stress sind beispielsweise peptische Magengeschwüre (Konturek et al. 2011). Stress kann prädisponierend für die Entwicklung einer Depression wirken und auch langfristig zu z.B. Angsterkrankungen und Schlafstörungen führen (Gold und Chrousos 2002, Chrousos 2009).

1.5.4 Stress und Inflammationsmarker bei Reizdarmpatienten

Das Reizdarmsyndrom gilt als eine auf Stress sensitive funktionelle Erkrankung (Chang 2011). Stress kann sowohl kurz- als auch langfristige Auswirkungen auf das gastrointestinale System haben. Durch dessen Einfluss auf die Gehirn-Darm-Achse stellt akuter und chronischer Stress eine Prädisposition für die Entwicklung des Reizdarmsyndroms, aber auch anderer gastrointestinaler Erkrankungen, dar (Konturek et al. 2011). Ein erhöhtes Stresslevel kann zur Aufrechterhaltung der Erkrankung Reizdarmsyndrom beitragen (Qin et al. 2014). Chronischer Stress soll außerdem zu einer erhöhten Vulnerabilität für eine Entwicklung des Reizdarmsyndroms führen. Ebenso sind Veränderungen in der Gehirn-Darm-Interaktion möglich, die zur Pathophysiologie, Aufrechterhaltung und Exazerbation beitragen können (Chang 2011).

Im Folgenden werden eine Reihe von langfristigen Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt als Reaktion auf Stresssituationen aufgezählt (Konturek et al. 2011):

- Veränderung der gastrointestinalen Motilität
- Verstärkung der viszeralen Wahrnehmung
- Veränderung der gastrointestinalen Sekretion
- Erhöhung der gastrointestinalen Permeabilität
- negative Effekte auf die Regenerationsfähigkeit der gastrointestinalen Mukosa
- negative Effekte auf die Darmflora

Als laborchemischer Marker für Stress wurde in früheren Erhebungen bei Reizdarmpatienten der Stressmarker Cortisol nachgewiesen. Dinan et al. (2006) konnten beispielsweise signifikant erhöhte Werte aufzeigen. Auch in anderen Messungen wurden sowohl vor als auch nach Stresssituationen erhöhte Cortisolwerte in einer Gruppe von

Reizdarmpatienten nachgewiesen (Walter et al. 2006). In neueren Studien wurden als potenziell ursächliche Faktoren für die Pathogenese des Reizdarmsyndroms verschiedene Inflammationsmarker und eine Zytokin-Dysbalance genannt (Seyedmirzaee et al. 2016). Auch in der aktuellen S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom wurde über eine mögliche geringgradige Entzündung gesprochen, die sich in einer erhöhten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen zeigt (Layer et al. 2011). In einer Studie von Hod et al. (2016) fiel bei Reizdarmpatienten zum Beispiel ein signifikant höheres Level des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) im Blut im Vergleich zu einer Kontrollgruppe als Zeichen einer Inflammation auf. Weiterhin konnte eine signifikant verstärkte Produktion der proinflammatorischen Zytokine Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) gefunden werden (Dinan et al. 2006, Liebrechts et al. 2007, Seyedmirzaee et al. 2016).

1.6 Hypothesen

Diese Arbeit befasst sich mit folgenden Hypothesen:

Hypothese 1: Reizdarmpatienten haben häufiger einen unsicheren Bindungsstil im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Hypothese 2: Reizdarmpatienten zeigen eine stärkere basale Sympathikusaktivierung bzw. eine verminderte Parasympathikusaktivierung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Hypothese 3: Reizdarmpatienten zeigen eine verstärkte Sympathikusaktivierung im SR im Vergleich zur Ruhephase sowie Unterschiede der Parasympathikus- bzw. Sympathikusaktivierung im MA im Vergleich zum SR.

Hypothese 4: Reizdarmpatienten zeigen im SR eine verstärkte Sympathikusaktivierung und eine verminderte Parasympathikusaktivierung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Hypothese 5: Reizdarmpatienten haben in Bezug auf Inflammationsparameter einen höheren Basalwert als die gesunde Kontrollgruppe.

Hypothese 6: Die Cortisolveränderungen unterscheiden sich zwischen Reizdarmpatienten und der Kontrollgruppe im Verlauf von der Ruhephase zum SR und zum MA.

2. Material und Methoden

In diesem Kapitel wird das Design, der Aufbau und die Durchführung der Studie genauer erläutert. Außerdem werden die verwendeten Messinstrumente und das statistische Verfahren erklärt.

2.1 Studiendesign und Durchführung

Bei der verwendeten Methodik handelte sich um eine prospektive Untersuchung mit pseudonymisierter Datenverarbeitung. Die Studie wurde der Ethikkommission der Universität Ulm vorgelegt und mit einem positiven Votum versehen (Antrag Nummer 269/14). Der experimentelle Studienteil konnte somit in den Forschungsräumen der Universitätsklinik für Psychosomatik und Psychotherapie in Ulm durchgeführt werden. Insgesamt wurden drei Patientengruppen untersucht: jeweils 20 Patienten mit der Diagnose Colitis ulcerosa, 20 Patienten mit der Diagnose Reizdarmsyndrom und eine gesunde Kontrollgruppe aus 20 Probanden, die sich einer elektiven Koloskopie aufgrund eines Polypenbefundes unterziehen mussten. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Gruppe der Patienten mit Reizdarmsyndrom. Als Vergleichsgruppe dient die genannte gesunde Kontrollgruppe.

Die in Frage kommenden Patienten bzw. Probanden wurden im Zeitraum Dezember 2015 bis September 2016 in der gastroenterologischen Ambulanz der Universitätsklinik Ulm und in einer Endoskopiepraxis in Dornstadt angesprochen. Zudem wurden die Verantwortlichen von Selbsthilfegruppen in der Umgebung kontaktiert, mit der Bitte, das zugesandte Informationsmaterial an die Mitglieder auszuhändigen. Diese sollten sich bei Interesse zur Teilnahme melden. Allen Interessierten wurde dabei eine Probandeninformation ausgehändigt, wobei auch das Einverständnis zur erneuten telefonischen Kontaktaufnahme einen Teil der Rekrutierung darstellte.

Nach telefonischer Teilnahmebestätigung und Terminvereinbarung zum experimentellen Studienteil erhielten die Patienten ca. zwei Wochen vor dem Studientermin per Post folgendes Erhebungsmaterial:

- Anschreiben und Lageplan
- Probandeninformation
- Einverständniserklärung
- Einwilligung zur Übereignung von Körpermaterial (Blut)
- Fragebögen zur Selbstbeantwortung

Zur besseren Vergleichbarkeit durch Vereinheitlichung der tageszeitlichen Rhythmik wurde der Studienbeginn auf 14 Uhr festgelegt. Die Patienten wurden dazu angehalten, zwölf Stunden vor Studienstart auf Coffein, Nikotin und Alkohol zu verzichten, Medikamente zuletzt am Vorabend einzunehmen und auf ausreichend Schlaf zu achten (mindestens acht Stunden). Die zugesandten Fragebögen sollten am Studientag ausgefüllt mitgebracht werden.

2.2 Experimenteller Studienteil

Zunächst wurden die Patienten von der Versuchsleitung über das Experiment und über Risiken der Teilnahme aufgeklärt. Nach dem Unterschreiben der Einverständniserklärung und des Einwilligungsvertrages zur Blutentnahme sollten folgende Fragebögen ausgefüllt werden:

- State Trait Anxiety Inventory-State 1 (STAI-S 1)
- Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen 1 (MDBF 1)

Anschließend wurde eine Venenverweilkanüle gelegt und insgesamt 25ml Blut in einem Citrat-Phosphat-Dextrose-Adenin-Röhrchen (CPDA) abgenommen, das sofort im Labor der Psychosomatik in Ulm zur Gewinnung von „peripheral blood mononuclear cells“ (PBMCs) verarbeitet wurde. Zudem wurden Elektroden für die psychophysiologische Messung angelegt, um während des gesamten Experiments kontinuierlich EKG, Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität, Atmung und Hautleitwert mithilfe des NEXUS-10 der Firma „MINDMEDIA“ aufzuzeichnen. Als Nächstes folgte eine 40-minütige Ruhephase, in der sich die Patienten allein, in liegender Position und ohne Ablenkung in dem Forschungsraum

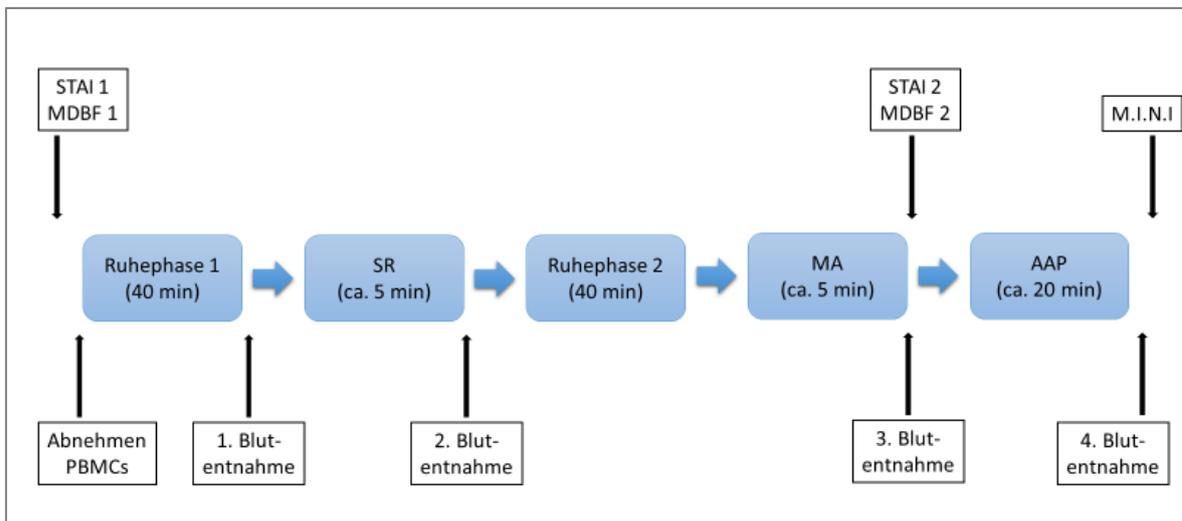
aufhielten. Nach der ersten Blutentnahme folgte mit dem Separation Recall (SR) ein emotionaler Stresstest, der ca. fünf Minuten dauerte, direkt gefolgt von der zweiten Blutentnahme. Nach einer weiteren 40-minütigen Ruhephase im Sitzen wurde der Test mentale Arithmetik (MA) durchgeführt. Dabei handelte es sich um einen fünf Minuten dauernden, arithmetischen Rechentest. Anschließend sollten die Patienten folgende Fragebögen ausfüllen:

- State Trait Anxiety Inventory-State 2 (STAI-S 2)
- Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen 2 (MDBF 2)

Nach einer weiteren Blutentnahme wurde das Adult Attachment Projective Interview (AAP) durchgeführt, gefolgt von der vierten Blutentnahme. Anschließend konnten die Elektroden zur Aufzeichnung der psychophysiologischen Daten und die Venenverweilkanüle entfernt werden.

Im letzten Schritt beantworteten die Patienten und Probanden das Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). Sie erhielten außerdem weitere Fragebögen zur Selbstauskunft, die sie zu Hause ausfüllen und nach etwa zwei Wochen zurücksenden sollten.

Die folgende Abbildung zeigt den Ablauf der Studie am Tag des Experiments (Albrecht et al. 2019):



STAI 1:	State Trait Anxiety Inventory (State), Zeitpunkt 1	SR:	Separation recall
STAI 2:	State Trait Anxiety Inventory (State), Zeitpunkt 2	MA:	Mental arithmetic
MDBF 1:	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen, Zeitpunkt 1	AAP:	Adult Attachment Projective Interview
MDBF 2:	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen, Zeitpunkt 2	PBMCs:	Periphere mononukleäre Blutzellen
M.I.N.I.:	Mini International Neuropsychiatric Interview		

Abbildung 1: Überblick über den Ablauf des Experiments (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Vorfeld der Studie wurde die bestehende Diagnose Reizdarmsyndrom und ein sicherer Ausschluss anderer gastroenterologischer Erkrankungen als Einschlusskriterien festgelegt. Voraussetzungen waren außerdem gute Deutschkenntnisse und ein Alter zwischen 18 und 60 Jahren.

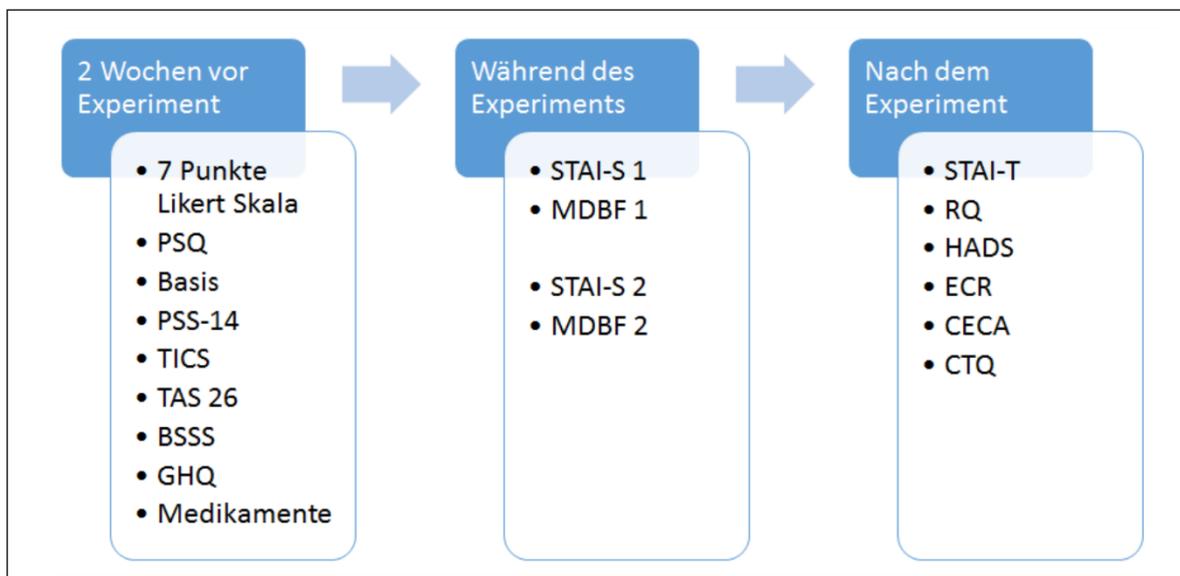
Ausschlusskriterien waren demzufolge ein Alter unter 18 bzw. über 60 Jahre sowie schlechte bzw. nicht ausreichende Deutschkenntnisse. Ebenso führten akute Suizidalität, Drogenmissbrauch, Psychosen und andere schwerwiegende körperliche Erkrankungen, die das Immunsystem beeinflussen, zum Ausschluss aus der Studie.

2.4 Messinstrumente

Im nächsten Abschnitt werden die verwendeten Messinstrumente beschrieben.

2.4.1 Fragebögen

Die Probanden bzw. Patienten erhielten zur besseren Vergleichbarkeit eine Reihe standardisierter und validierter Fragebögen. Die Daten wurden zu drei Zeitpunkten erhoben. Die folgende Abbildung soll einen Überblick über die bei der Studie erhobenen Fragebögen liefern, wobei alle Fragebögen schriftlich durch Selbstauskunft beantwortet wurden.



PSQ: Perceived Stress Questionnaire

PSS-14: Perceived Stress Scale-14

TICS: Trierer Inventar zum chronischen Stress

TAS 26: Toronto-Alexithymie-Skala 26

BSSS: Berlin Social Support Scales

GHQ: General Health Questionnaire

STAI-S: State Trait Anxiety Inventory, situative Angst (Zeitpunkt 1 bzw. 2)

MDBF: Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (Zeitpunkt 1 bzw. 2)

STAI-T: State Trait Anxiety Inventory, allgemeine Angst

RQ: Relationship Questionnaire

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

ECR: Experiences in Close Relationships

CECA: Childhood Experiences of Care and Abuse

CTQ: Childhood Trauma Questionnaire

Abbildung 2: Übersicht aller erhobenen Fragebögen der Gesamtstudie „Bindungsbezogener Stress bei Colitits ulcerosa und Reizdarmsyndrom“ (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

Von allen oben genannten und beantworteten Fragebögen werden im Folgenden nur die für diese Arbeit relevanten Fragebögen genauer erläutert.

Fragebögen vor dem Experiment

Wie bereits erwähnt, erhielten die Patienten bzw. Probanden zwei Wochen vor Beginn des Experiments Fragebögen, die sie ausgefüllt am Studientag mitbringen sollten. Dazu gehörte auch die **7-Punkte-Likert-Skala**, eine Ratingskala, in der die Patienten aufgefordert wurden, die Schwere beziehungsweise die Ausprägung ihrer klinischen Symptome bezüglich des Reizdarmsyndroms der letzten zwei Wochen einzuschätzen. Die Ausprägung der Symptome war mit „1 = mehr als je zuvor“ und „7 = keine Beeinträchtigung“ kodiert. Da es sich dabei um eine ungerade Zahlenreihe handelte, existierte eine neutrale Position, hier bezeichnet als „4 = mittlere Ausprägung“.

Ein weiterer mit **Basis** bezeichneter Fragebogen erfragte soziodemographische Daten wie Geschlecht, Familienstand, Partnersituation, Schulabschluss, Berufsabschluss und die derzeitige berufliche Situation.

Fragebögen während des Experiments

STAI (State Trait Angstinventar) ist eine deutsche Übersetzung des Originalverfahrens, dem „State Trait Anxiety Inventory“ von Spielberger et al. (1970), um die situationsunabhängige und situationsabhängige Angst zu erfassen. Dieser Fragebogen kann in zwei Skalen mit jeweils 20 Items unterschieden werden. Der STAI-T kommt dabei erst nach Ende des Experiments zur Anwendung, wird der Vollständigkeit halber aber bereits hier erläutert.

- **STAI-S** erfasst die Zustandsangst (State) und damit den augenblicklichen Gefühlszustand der Probanden. Die Beantwortung erfolgt anhand einer vierstufigen Ratingskala mit steigender Intensitätsangabe („1 = überhaupt nicht“ bis „4 = sehr“).
- **STAI-T** erfasst die allgemeine Angst (Trait) und wird ebenfalls mit Hilfe einer vierstufigen Ratingskala, aber mit steigender Häufigkeitsangabe erfasst („1 = fast nie“ bis „5 = fast immer“).

Der Summenscore kann für jede der Skalen zwischen 20 und 80 Punkten betragen. Je höher dieser Score, desto größer die situationsunabhängige beziehungsweise situationsabhängige Angst (Laux et al. 1981).

Der **MDBF (Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen)** erhebt die momentane Stimmung der Probanden. Er umfasst 24 Items, unterteilt in folgende drei bipolare Dimensionen der aktuellen psychischen Befindlichkeit:

1. Gute Stimmung/Schlechte Stimmung
2. Wachheit/Müdigkeit
3. Ruhe/Unruhe

Ihnen sind jeweils acht Items untergeordnet. Die Beantwortung erfolgt anhand von Adjektiven in einer fünfstufigen Antwortskala („1 = überhaupt nicht“ bis „5 = sehr“) und kann auch in zwei parallele Testhälften mit je zwölf Items zur Verlaufsbeurteilung der psychischen Befindlichkeit eingesetzt werden. Hohe Werte bedeuten dabei jeweils eine positive Ausrichtung der momentanen Stimmung. Aufgrund der unterschiedlichen Befindlichkeit in verschiedenen Situationen wird ein Vergleich mit Normwerten als nicht sinnvoll angesehen. Als Anhaltspunkte dienen Mittelwerte und Standardabweichungen der MDBF Skalen für eine grobe Abschätzung der Verteilung (Steyer et al. 1997).

Fragebögen nach dem Experiment

Der Fragebogen **ECR (Experiences in Close Relationships)** ist eine deutsche Version der überarbeiteten amerikanischen Originalversion und ein international verbreitetes Instrument zur Erfassung von Bindung. Die Bindung wird über 36 Items gemessen, die in zwei Subskalen mit jeweils 18 Items aufgeteilt sind. Dadurch wird zum einen die bindungsbezogene Angst und zum anderen die bindungsbezogene Vermeidung erfasst. Die Probanden werden aufgefordert, sich weniger auf das aktuelle als auf die allgemeine Partnerschaftssituation zu beziehen und diese auf einer Skala von 1 („ich stimme gar nicht zu“) bis 7 („ich stimme völlig zu“) zu bewerten. Zur Auswertung werden die Mittelwerte der Items der beiden oben erwähnten Skalen gebildet, wobei 14 Items invers ausgewertet werden müssen (Ehrenthal et al. 2009).

Der **RQ (Relationship Questionnaire)** Fragebogen besteht aus vier Items und wird als Instrument zur Erfassung des Bindungsstils benutzt (Bartholomew und Horowitz 1991). Jedes Item steht dabei für die Ausprägung eines Bindungsstils (Typ A-D), wobei sich die Probanden bei jeder einzelnen der vier Aussagen zwischen den Abstufungen 1 („gar nicht zutreffend“) bis 7 („sehr stark zutreffend“) entscheiden müssen. Der Auswertung liegt ein zweidimensionales Modell von Bindungsstilen zugrunde, das in vier Bindungsstilen mündet (Asendorpf et al. 1997). Die Einteilung erfolgt nach Bartholomew und Horowitz in die folgenden verschiedenen Typen:

1. abweisend
2. sicher
3. ängstlich
4. besitzergreifend

STAI-T: Dieser Fragebogen wird bereits im Punkt 2.4.1.2 erläutert.

HADS-D: Die **Hospital Anxiety and Depression Scale (D für deutsche Version)** ist die deutsche Übersetzung eines Screeningverfahrens, welches insgesamt 14 Items umfasst und vorwiegend bei somatischen Erkrankungen eingesetzt wird, um psychische Komorbiditäten zu erfassen. Der Test kann in zwei Subskalen unterteilt werden. Jeweils sieben dieser Aussagen enthalten Fragen zu Angst und Depressivität. Für jede der Aussagen können die Probanden aus vier Antwortmöglichkeiten in abgestufter Ausprägung der Symptomatik wählen. Es soll angegeben werden, wie stark die subjektive Ausprägung der Angst bzw. Depressivität in der letzten Woche war.

Jedes Item wird dabei mit 0 („keine Ausprägung der Symptomatik“) bis 3 („starke Ausprägung der Symptomatik“) Antwortpunkten bewertet. Für jede der beiden Subskalen kann so ein maximaler Wert von 21 erreicht werden, wobei ein höherer Wert für eine stärkere Ausprägung von Angst bzw. Depressivität spricht. Werte ≤ 7 gelten als unauffällig, 8-10 als grenzwertig und ≥ 11 als auffällig. Bei einem Ergebnis von 11-14 wird eine schwere Symptomatik, bei Werten von 15-21 eine sehr schwere Symptomatik angenommen (Herrmann-Lingen et al. 2011).

2.4.2 Aufzeichnung der physiologischen Daten

Zum Monitoring der physiologischen Daten während des experimentellen Studienteils wurde das Nexus-10 Gerät der Firma „MINDMEDIA“ verwendet. Mit Hilfe von drei Elektroden an der Vorderseite des Rumpfes, einem Atemgurt um den Brustkorb und zweier Fingersensoren war es möglich, während des gesamten Experiments ein Elektrokardiogramm (EKG), die Atemfrequenz und den Hautleitwert aufzuzeichnen. Die Übertragung der Daten erfolgte über eine Bluetooth-Verbindung auf einen im Forschungsraum befindlichen Laptop, wodurch die Aufzeichnungen zu jedem Zeitpunkt durch den Versuchsleiter kontrolliert werden konnten. Während des Experiments wurden die für die spätere Auswertung relevanten Ereignismarker manuell gekennzeichnet und als Zeitintervalle definiert.

Die Datenanalyse erfolgte durch die Software „Biotrace+“. Mit der Software war es möglich, die gesamte Sitzung in einem Sitzungsüberblick dazustellen und anschließend die für die Auswertung gewünschten Kanäle auszuwählen. In dieser Studie wurden für jeden Versuchsteilnehmer fünf jeweils 60 Sekunden andauernde Zeitintervalle bestimmt, die dann in der Übersicht durch die Ereignismarker erkannt werden konnten. Die Segmente wurden je nach ausgewähltem Bereich als Ruhephase 1 (R1), Separation Recall (SR), Ruhephase 2 (R2), Mentale Arithmetik (MA) und Adult Attachment Projective (AAP) bezeichnet. Zur besseren Vergleichbarkeit sollte sich das ausgewählte Intervall am Ende des jeweiligen Abschnitts befinden, die Länge musste exakt 60 Sekunden betragen. Nach Auswählen eines geeigneten Intervalls wurden durch die Software eventuell vorhandene Aufzeichnungs- oder Bewegungsartefakte erkannt. Bei der Berechnung der Herzrate wurden unwahrscheinliche Zwischenschlagintervalle, die unter 40 und über 230 Schlägen pro Minute lagen, automatisch abgewiesen. Anschließend wurden die Daten noch einmal durch den Versuchsleiter geprüft und gegebenenfalls bereinigt.

2.4.3 Weitere Messinstrumente

Das **Separation Recall Interview (SR)** ist ein bindungsbezogener Kurzzeitstressor (Ehrenthal et al. 2011). Das Ziel dieses Interviews ist es, bindungsbezogene Emotionen und Kognitionen hervorzurufen. Dadurch soll die Möglichkeit geschaffen werden, die bindungsbezogene psychophysiologische Stressreaktivität zu messen (Ehrenthal und Schauenburg 2008).

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten zu Beginn aufgefordert, sich an eine bestimmte Situation aus dem eigenen Leben zurückzuerinnern, in der sie sich sehr einsam und verlassen fühlten. Anschließend berichteten die Teilnehmer dem Leiter des Experiments von dieser individuellen Situation. Durch standardisierte Fragen bezogen auf Gefühle, Gedanken und Wünsche (z.B. „Was ging Ihnen in diesem Moment durch den Kopf?“, „Was haben Sie befürchtet?“) sollten die Erinnerungen vertieft und aufrechterhalten werden (Ehrenthal et al. 2011).

Mental Arithmetic (MA) ist ein Teil des **Trierer Social Stress Test (TSST)** und soll moderaten psychologischen Stress induzieren (Kirschbaum et al. 1993). Der TSST entwickelte sich zu einem weltweit angewandten und reproduzierbaren Standardprotokoll, um vor, während und nach einem Stresstest die Stressreaktion der Teilnehmer angeben und vergleichen zu können. Die Erhebung der Stressantwort kann beispielsweise auf Ebene der HHN-Achse, des autonomen Nervensystems oder durch Messung von verschiedenen Biomarkern und psychophysiologischen Parametern erfolgen (Kudielka et al. 2007, Hellhammer und Schubert 2012).

Die ursprüngliche Form des TSST gliedert sich in zwei Abschnitte:

1. freie Rede
2. Rechentest

In dieser Studie wurde nur der Rechentest, der dem MA entspricht, angewandt.

Die Probanden erhielten vom Versuchsleiter in einem standardisierten Text die Aufgabe, insgesamt fünf Minuten von der Zahl 3079 die Zahl 17 zu subtrahieren. Direkt anschließend wurden sie in einen zweiten Raum geführt, um vor einem Gremium diese Rechnung zu beginnen. Das Gremium musste den Teilnehmern unbekannt sein und weiße Kittel tragen.

Außerdem wurden sie im Vorfeld angehalten, Augenkontakt mit den Teilnehmern zu halten und von emotionalem Ausdruck Abstand zu nehmen (Birkett 2011). Nur bei Rechenfehlern wurden die Probanden unterbrochen mit den Worten: „Stopp, das war falsch. Beginnen Sie erneut bei 3079“. Der Test wurde fünf Minuten lang durchgeführt und nach Ablauf dieser Zeit durch den Versuchsleiter unterbrochen.

Das **Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)** ist ein 1990 entwickeltes Instrument, um psychiatrische Erkrankungen zu diagnostizieren. Auf das Interview wird hier nicht näher eingegangen, da es nicht Gegenstand dieser Arbeit ist.

Das **Adult Attachment Projective Interview (AAP)** wurde zur Erfassung der Bindungsrepräsentation bei Erwachsenen entwickelt (Buchheim et al. 2003). In dieser Arbeit findet dieses Instrument keine Berücksichtigung.

2.4.4 Laborchemische Erhebungen

Am Studientag wurden zu Beginn des Experiments 25 ml Blut in CPDA-Röhrchen abgenommen, um direkt anschließend mithilfe der Ficoll-Methode in den Laborräumen der Psychosomatik in Ulm periphere mononukleäre Blutzellen (PBMCs) aufzureinigen. Dies diente der Messung der Dichte der Oxytocinrezeptoren auf den Blutzellen der Probanden. Auf die genaue Methodik und die Ergebnisse der Untersuchung wird hier nicht näher eingegangen, da sie kein Bestandteil dieser Arbeit sind.

Neben dem Blut in CPDA wurden zu jedem der vier Zeitpunkte zwei Serum- und zwei EDTA (Ethyldiamintetraacetat)-Röhrchen abgenommen. Die Blutmenge belief sich insgesamt auf ca. 145 ml. Zudem wurden die EDTA-Röhrchen sowohl vor als auch direkt nach der Blutentnahme bis zur Weiterverarbeitung auf Eis gekühlt. Noch am selben Tag wurde das Blut mit verschiedenen Programmen zentrifugiert und in bereits vorbereitete und beschriftete Cryoröhrchen/Aliquods pipettiert. In die Cryoröhrchen kamen jeweils 500 µl Plasma. 800 µl wurden in einem anderen Aliquod zur Bestimmung von Oxytocin benötigt. Anschließend wurden die Proben bei -80 Grad Celsius eingefroren und nach Abschluss aller Messungen von Prof. Dr. Harald Engler im Institut für Psychologie und Verhaltensimmunbiologie in Essen ausgewertet.

Aus jeweils einem Serum- und EDTA-Röhrchen pro Zeitpunkt wurden Immunmarker bestimmt (hsCRP, IL-6, IL-8), das zweite EDTA-Röhrchen diente zur Bestimmung von Oxytocin und ACTH im Blut. Aus dem letzten Serum-Röhrchen wurde der Cortisolspiegel der Studienteilnehmer gemessen. Bei Frauen gab es zusätzlich aus dem Serum-Röhrchen zu Zeitpunkt 1 ein Aliquod zur Bestimmung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH).

Die folgende Tabelle liefert eine Übersicht über die verschiedenen Blutentnahmeröhrchen und deren Weiterverarbeitung am Tag des Experiments pro Zeitpunkt.

Tabelle 4: Überblick über die Blutentnahmeröhrchen, die Menge und die Weiterverarbeitung des Blutes während des Experiments pro Zeitpunkt (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

EDTA:	Ethylendiamintetraessigsäure	RPM:	Revolutions per minute
hsCRP:	hoch sensitives C-reaktives Protein	RCF:	relative centrifugal force
IL-6:	Interleukin-6	ml:	Milliliter
IL-8:	Interleukin-8	µl:	Mikroliter
ACTH:	Adrenocorticotropes Hormon		

	Blutmenge pro Zeitpunkt	Anzahl Aliquods und Menge pro Zeit	Bestimmte Parameter	Zentrifugationsprogramm und -dauer
Serum 1	7,5ml	2 Aliquods mit 500µl	Cortisol	RPM 3570 RCF 2000 5 Minuten
Serum 2	7,5ml	4 Aliquods mit 500µl	hsCRP, IL-6, IL-8	RPM 3990 RCF 2510 10 Minuten
EDTA 1	7,5ml	2 Aliquods mit 500µl	ACTH	RPM 3570 RCF 2000 10 Minuten
		2 Aliquods mit 800µl	Oxytocin	RPM 3090 RCF 1500 5 Minuten
EDTA 2	7,5ml	4 Aliquods mit 500µl	hsCRP, IL-6, IL-8	RPM 3990 RCF 2510 10 Minuten

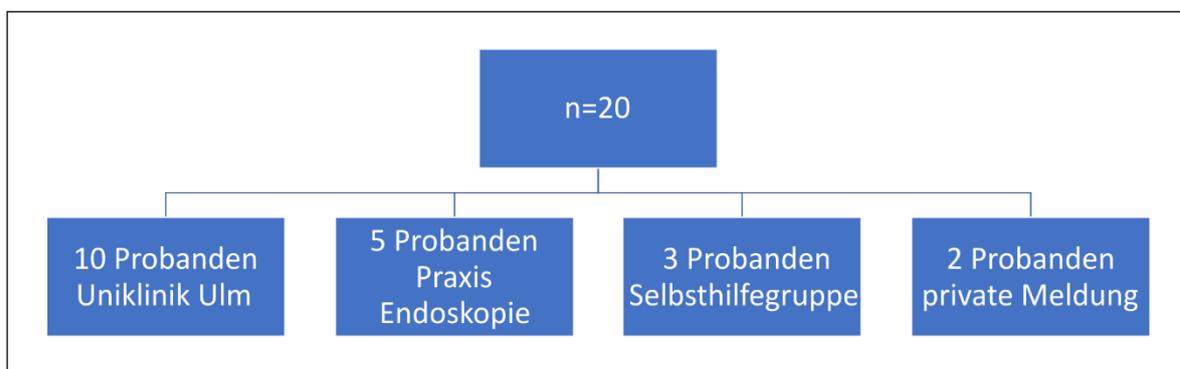
In dieser Arbeit wird lediglich auf hsCRP, IL-6, IL-8 und Cortisol eingegangen.

2.5 Stichprobe

Der Rekrutierungszeitraum der Patienten mit der Diagnose Reizdarmsyndrom erstreckte sich von Dezember 2015 bis September 2016. Als primäre Rekrutierungsorte wurden die gastroenterologische Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm und eine gastroenterologische Schwerpunktpraxis in Dornstadt ausgewählt. Aus diesen beiden Orten konnten insgesamt 15 Teilnehmer gewonnen werden. Außerdem wurden Flyer mit Informationen zur Studienteilnahme an eine Selbsthilfegruppe Reizdarmsyndrom verteilt. Hier meldeten sich drei Interessenten. Weitere zwei Personen mit Reizdarmsyndrom meldeten sich privat durch Information anderer Studienteilnehmer.

Der experimentelle Teil der Studie begann am 23.03.2016 und endete am 22.11.2016 mit der Messung des letzten Probanden.

Insgesamt gaben 29 Personen nach telefonischer Rücksprache und konkreter Terminvereinbarung ihr Einverständnis zur Studie, neun dieser Probanden sagten ihre Teilnahme wieder ab. Die Zusammensetzung der Patienten mit der Diagnose Reizdarmsyndrom wird in der folgenden Abbildung veranschaulicht.



n: Anzahl der teilnehmenden Patienten

Abbildung 3: Rekrutierungsorte der teilnehmenden Patienten mit der Diagnose Reizdarmsyndrom (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

2.6 Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten aus Fragebögen, den psychophysiologischen Aussagen und den Ergebnissen der Laboruntersuchungen wurden in der vorliegenden Studie in Microsoft Excel eingegeben und anschließend in das Statistikprogramm SPSS Version 25 eingelesen.

Zur Ermittlung von quantitativen Häufigkeiten mithilfe der Attribute „Anzahl, Mittelwert und Standardabweichung“ wurde eine deskriptive Statistik angewandt.

Die Prüfung der Wahrscheinlichkeitsverteilung der erhobenen Daten erfolgte anhand des Kolmogorow-Smirnow-Tests. Die überwiegende Anzahl der geprüften Anteile zeigte sich normalverteilt, woraufhin auf parametrische Tests zurückgegriffen werden konnte. Hierbei wurden sowohl T-Tests mit als auch T-Tests ohne Messwiederholung angewandt. Außerdem wurde zur Prüfung des Unterschieds zwischen verschiedenen Personengruppen im zeitlichen Verlauf eine Varianzanalyse mit Messwiederholung gewählt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Soziodemographische Merkmale

Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit den wichtigsten soziodemographischen Merkmalen der Studienteilnehmer. Unter den 20 Reizdarmpatienten waren 8 Männer, die Altersspanne reichte von 23 bis 56 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 29,5 Jahren. Die Altersspanne der 12 Frauen erstreckte sich von 18 bis 53 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 33,75 Jahren.

Wie in den folgenden Grafiken ersichtlich, gab es keine signifikanten Unterschiede in den Kategorien „Geschlecht“ und „aktuelle Partnersituation“ zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe. Die in der Grafik ersichtlichen Unterschiede in der Kategorie „Schulabschluss“ waren nach Auswertung ebenfalls nicht signifikant.

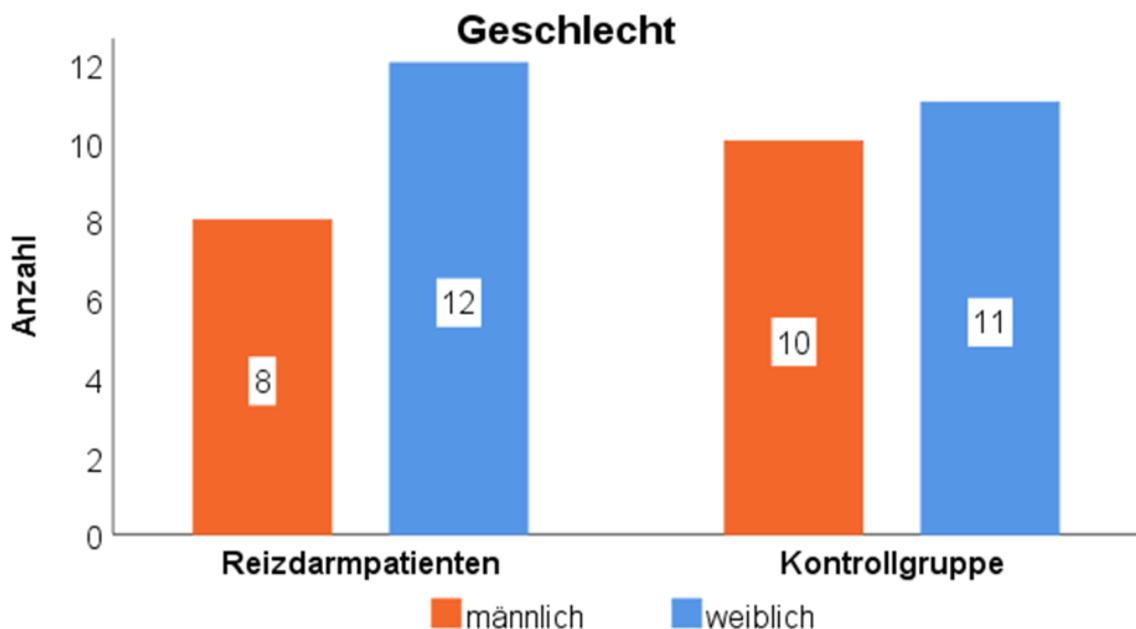


Abbildung 4: Vergleich der Geschlechterverteilung der teilnehmenden Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

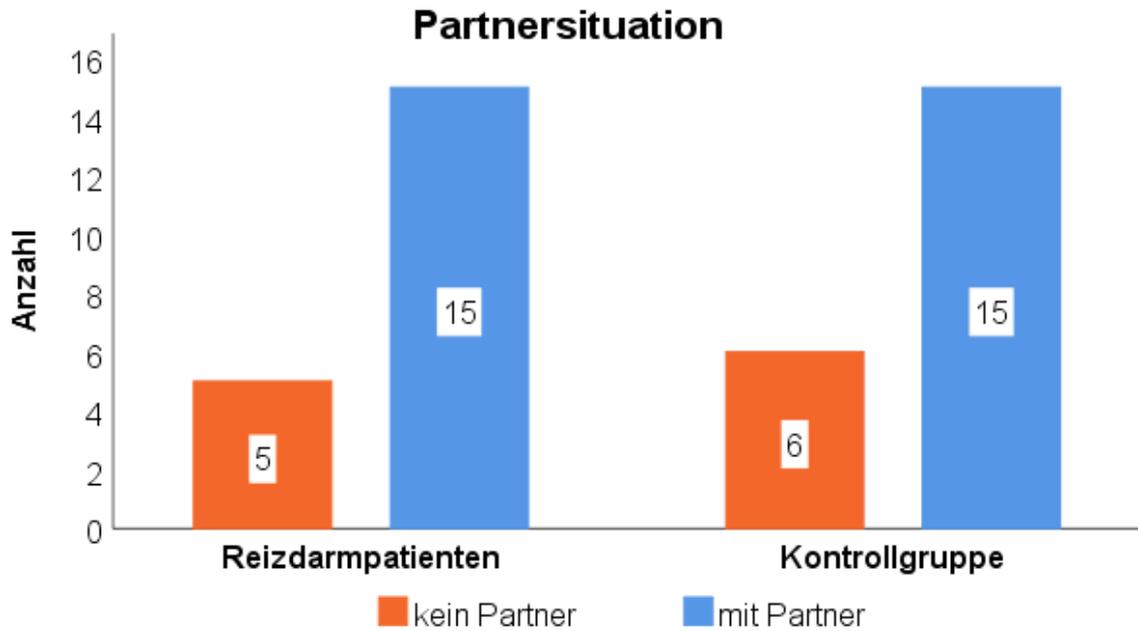


Abbildung 5: Vergleich der Partnersituation der teilnehmenden Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

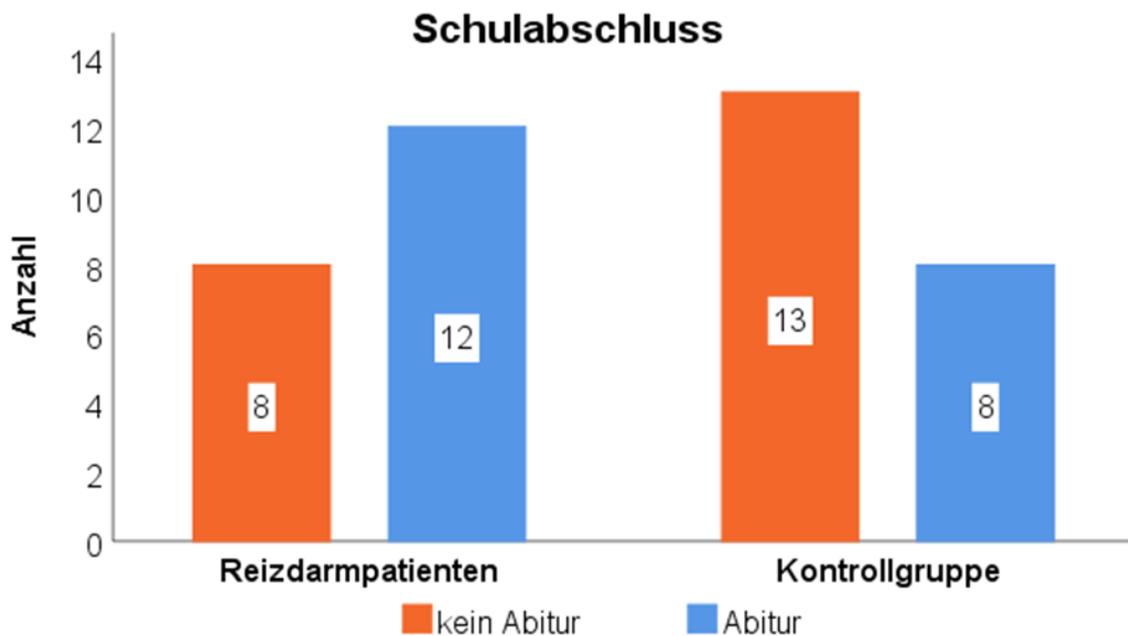
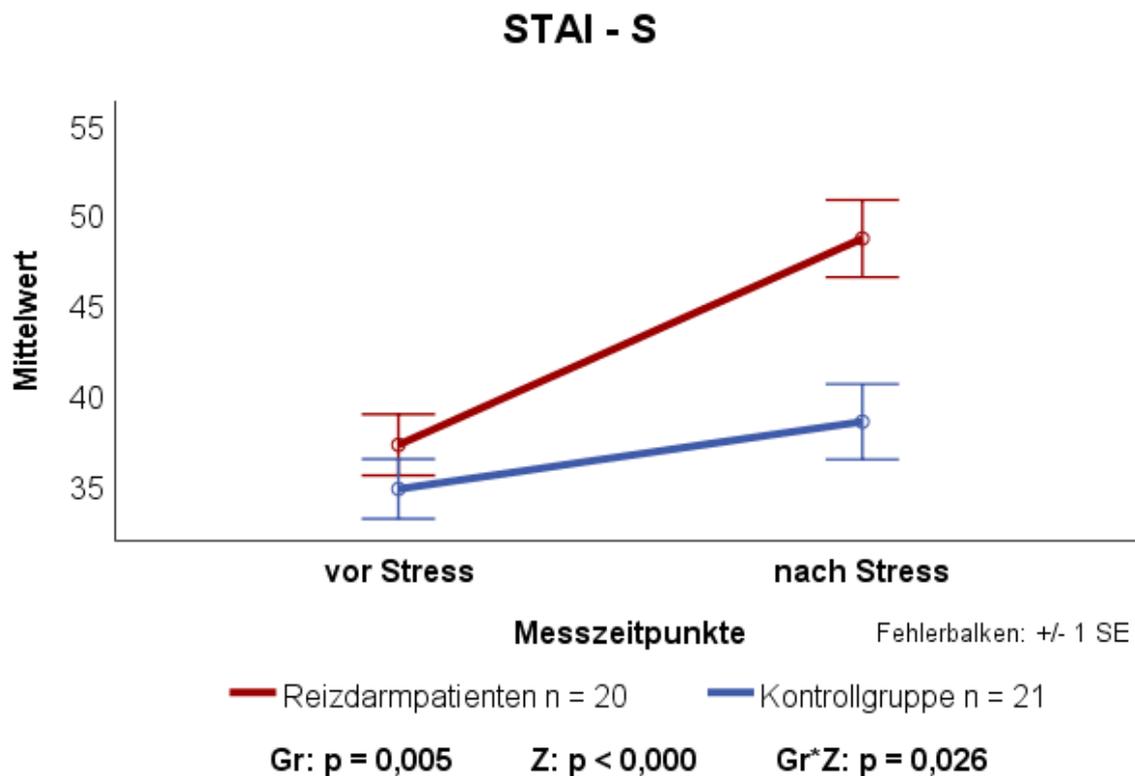


Abbildung 6: Vergleich der Schulbildung der teilnehmenden Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

3.2 Auswertung ausgewählter Fragebögen

In der folgenden Abbildung wird die situative Angst der Studienpatienten im zeitlichen Verlauf vor und nach dem MA dargestellt. Reizdarmpatienten zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikant höhere situative Ängstlichkeit bereits vor dem MA (Gruppenunterschied). Auch in der Interaktion zeigten beide Gruppen einen signifikanten Unterschied im Sinne eines stärkeren Anstiegs der Zustandsangst in der Patientengruppe nach dem Stresstest im Vergleich zur Kontrollgruppe.



STAI-S:	State Trait Angstinventar, situative Angst	Z:	Zeit
SE:	Standardfehler	Gr*Z:	Wechselwirkung
n:	Anzahl der Patienten	p:	Signifikanz (ANOVA)
Gr:	Gruppenunterschied		

Abbildung 7: Unterschiede zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe im Fragebogen STAI-S zur Zustandsangst im zeitlichen Verlauf zu Beginn des Experiments und nach der Stresssituation (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

In den folgenden beiden Tabellen werden die Unterschiede zwischen der Gruppe der Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe anhand der Fragebögen MDBF im zeitlichen Verlauf sowie der Fragebögen HADS und STAI-T in der Ruhephase dargestellt.

Tabelle 5: Unterschiede zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe in den Fragebögen MDBF für die momentane Befindlichkeit im zeitlichen Verlauf zu Beginn des Experiments und nach der Stresssituation (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

MDBF:	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen	MW:	Mittelwert
MDBF GS 1:	MDBF gute/schlechte Stimmung vor dem Stress	SA:	Standardabweichung
MDBF GS 2:	MDBF gute/schlechte Stimmung nach dem Stress	Z:	Zeit
MDBF WM 1:	MDBF Wachheit/Müdigkeit vor dem Stress	Gr:	Gruppenunterschied
MDBF WM 2:	MDBF Wachheit/Müdigkeit nach dem Stress	Z*Gr:	Wechselwirkung
MDBF RU 1:	MDBF Ruhe/Unruhe vor dem Stress	p:	Signifikanz (ANOVA)
MDBF RU 2:	MDBF Ruhe/Unruhe nach dem Stress	ns:	nicht signifikant
n:	Anzahl der Patienten		

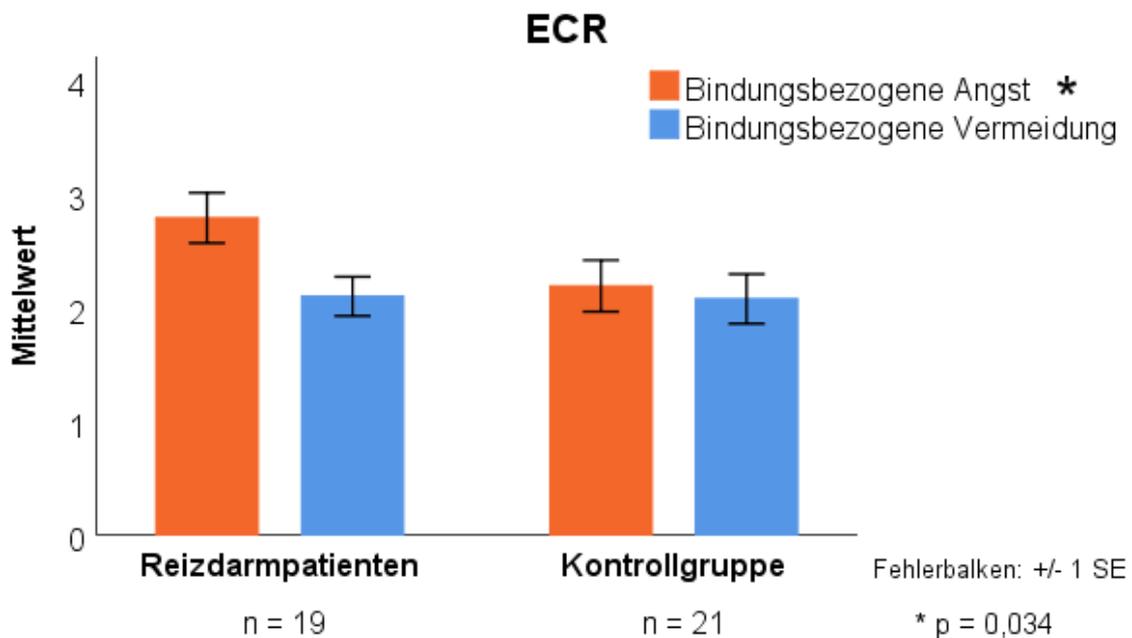
MDBF	Reizdarmpatienten			Kontrollgruppe			p		
	n	MW	SA	n	MW	SA	Z	Gr	Z*Gr
MDBF GS 1	20	16,70	2,25	21	17,43	3,19	0,024	0,000	0,068
MDBF GS 2	20	13,50	2,58	21	15,62	2,58			
MDBF WM 1	20	14,55	3,00	20	16,35	2,72	0,016	0,098	ns
MDBF WM 2	20	14,10	2,61	20	15,45	2,70			
MDBF RU 1	20	15,00	2,95	20	16,45	2,95	0,002	0,000	ns
MDBF RU 2	20	11,00	4,18	20	14,35	3,53			

In den Subskalen der momentanen Befindlichkeit zeigten Reizdarmpatienten bereits zu Messzeitpunkt 1 signifikant erhöhte Parameter in schlechter Stimmung und Unruhe bei marginal signifikant erhöhten Werten in der Müdigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppenunterschied). In der Skala „gute/schlechte Stimmung (MDBF GS)“ zeigte sich ein marginal signifikanter Interaktionseffekt im Sinne eines stärkeren Anstiegs der schlechten Stimmung bei Reizdarmpatienten nach dem Stresstest im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

3.3 Überprüfung der Hypothesen

Hypothese 1: Reizdarmpatienten haben häufiger einen unsicheren Bindungsstil im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

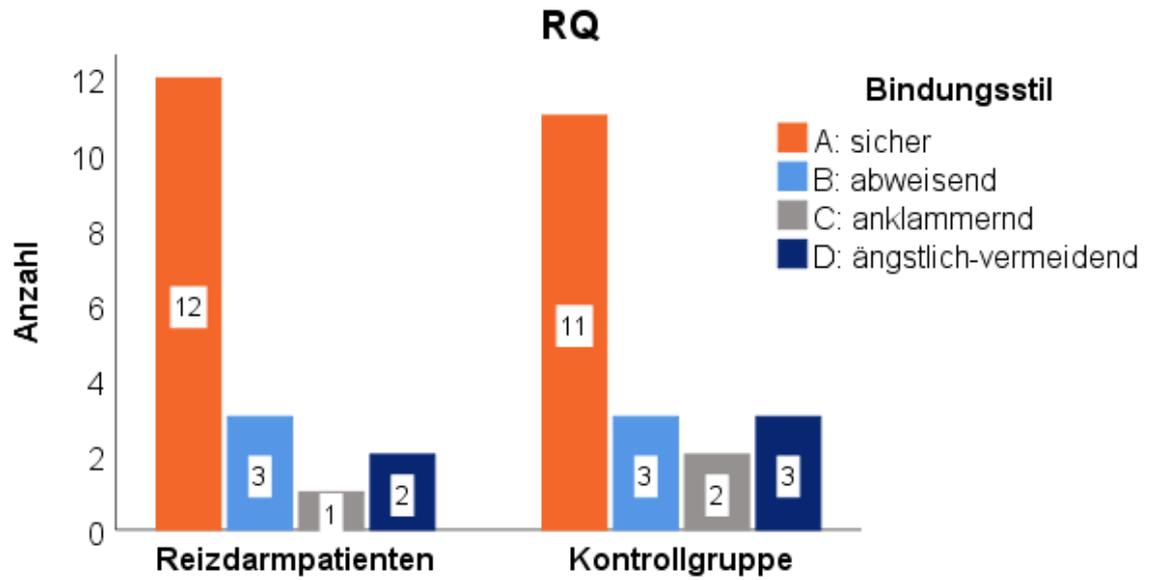
Die folgenden beiden Abbildungen zeigen die Unterschiede zwischen der Gruppe der Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe in Bezug auf Bindung. Die Unterschiede wurden erhoben mithilfe von zwei Fragebögen nach Abschluss des Experiments. Reizdarmpatienten zeigten signifikant erhöhte Werte in bindungsbezogener Angst. Für die bindungsbezogene Vermeidung zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Messung der Bindungsstile durch den Fragebogen RQ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe.



ECR: Experiences in Close Relationships
n: Anzahl der Patienten

SE: Standardfehler
p: Signifikanz (T-Test)

Abbildung 8: Unterschiede zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe im Fragebogen ECR zu bindungsbezogener Angst und bindungsbezogener Vermeidung (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)



RQ: Fragebogen Relationship Questionnaire

Abbildung 9: Unterschiede zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe anhand des Fragebogens RQ zu verschiedenen Bindungstypen (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

Hypothese 2: Reizdarmpatienten zeigen eine stärkere basale Sympathikusaktivierung bzw. eine verminderte Parasympathikusaktivierung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Tabelle 7: Unterschiede zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe in Bezug auf Parameter der Herzfrequenzvariabilität gemessen in der Ruhephase zu Beginn des Experiments (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

HRV:	Herzfrequenzvariabilität	HF:	hohe Frequenzen
R1:	Messzeitpunkt Ruhephase 1	pzLF:	prozentualer Anteil der niedrigen Frequenzen
NNmean:	Mittlerer Abstand aller RR-Intervalle	pzHF:	prozentualer Anteil der hohen Frequenzen
SDNN:	Standardabweichung aller RR-Intervalle	LF/HF:	Verhältnis LF zu HF
RMSSD:	Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle	n:	Anzahl der Patienten
NN50:	Anzahl der aufeinanderfolgenden Intervalle mit einer Größe >50ms	MW:	Mittelwert
pNN50:	Prozentualer Anteil der aufeinanderfolgenden Intervalle mit einer Größe >50ms	SA:	Standardabweichung
VLF:	sehr niedrige Frequenzen	p:	Signifikanz (T-Test)
LF:	niedrige Frequenzen	ns:	nicht signifikant

HRV Basalwerte	Reizdarmpatienten			Kontrollgruppe			p
	n	MW	SA	n	MW	SA	
R1 NNmean	20	904,38	146,64	18	934,85	165,54	ns
R1 SDNN	20	32,66	15,09	18	33,30	18,43	ns
R1 RMSSD	20	30,79	15,49	18	35,53	23,24	ns
R1 NN50	20	7,95	8,70	18	10,22	12,06	ns
R1 pNN50	20	12,94	14,51	18	17,65	21,77	ns
R1 VLF	20	29,91	38,84	18	29,23	28,55	ns
R1 LF	20	42,81	63,83	18	27,41	37,84	ns
R1 HF	20	29,19	27,36	18	40,33	45,61	ns
R1 LF/HF	20	1,63	2,09	18	0,92	0,91	0,093
R1 pzLF	20	32,43	16,98	18	24,82	11,61	0,060
R1 pzHF	20	39,52	22,45	18	50,48	42,17	ns

In der Ruhephase 1 zeigten sich marginal signifikant höhere Werte für LF/HF und für pzLF in der Gruppe der Reizdarmpatienten. Ansonsten gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Reizdarmpatienten und der Kontrollgruppe.

Hypothese 3: Reizdarmpatienten zeigen eine verstärkte Sympathikusaktivierung im SR im Vergleich zur Ruhephase sowie Unterschiede der Parasympathikus- bzw. Sympathikusaktivierung im MA im Vergleich zum SR.

Tabelle 8: Zeitlicher Verlauf der den Sympathikotonus betreffenden HRV Werte aus der Gruppe der Reizdarmpatienten gemessen in der Ruhephase zu Beginn des Experiments und während des emotionalen Stresstests SR (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

HRV:	Herzfrequenzvariabilität	pzLF:	prozentualer Anteil der niedrigen Frequenzen
R1:	Messzeitpunkt Ruhephase 1	n:	Anzahl der Patienten
SR:	Messzeitpunkt Separation recall	MW:	Mittelwert
NNmean:	Mittlerer Abstand aller RR-Intervalle	SA:	Standardabweichung
VLF:	sehr niedrige Frequenzen	p:	Signifikanz (T-Test)
LF:	niedrige Frequenzen	ns:	nicht signifikant
LF/HF:	Verhältnis LF zu HF		

HRV Werte	Zeitpunkt R1			Zeitpunkt SR			p
	n	MW	SA	n	MW	SA	
NNmean	20	904,38	146,64	20	837,76	139,62	0,001
VLF	20	29,91	38,84	20	66,23	127,70	ns
LF	20	42,81	63,83	20	72,10	73,22	0,042
LF/HF	20	1,63	2,09	20	2,86	1,83	0,014
pzLF	20	32,43	16,99	20	43,20	17,53	0,012

Alle Werte der HRV Daten, die Aussagen über den Sympathikotonus treffen, stiegen innerhalb der Gruppe der Reizdarmpatienten von der Ruhephase bis zur Messung während des SR an. Zum Großteil war dieser Anstieg signifikant.

Tabelle 9: Zeitlicher Verlauf ausgewählter HRV Werte aus der Gruppe der Reizdarmpatienten gemessen während des emotionalen Stresstests SR und des mentalen Stresstests MA (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

HRV:	Herzfrequenzvariabilität	NN50:	Anzahl der aufeinanderfolgenden Intervalle mit einer Größe >50ms
SR:	Messzeitpunkt Separation recall	pNN50:	Prozentualer Anteil der aufeinanderfolgenden Intervalle mit einer Größe >50ms
MA:	Messzeitpunkt mental arithmetic	HF:	hohe Frequenzen
NNmean:	Mittlerer Abstand aller RR-Intervalle	pzHF:	Prozentualer Anteil der hohen Frequenzen
VLF:	sehr niedrige Frequenzen	n:	Anzahl der Patienten
LF:	niedrige Frequenzen	MW:	Mittelwert
LF/HF:	Verhältnis LF zu HF	SA:	Standardabweichung
pzLF:	prozentualer Anteil der niedrigen Frequenzen	p:	Signifikanz (T-Test)
RMSSD:	Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle	ns:	nicht signifikant

HRV Werte	Zeitpunkt SR			Zeitpunkt MA			p
	n	MW	SA	n	MW	SA	
NNmean	20	837,76	139,62	20	705,92	134,39	0,000
VLF	20	66,23	127,70	20	67,88	95,67	ns
LF	20	72,10	73,22	20	88,80	109,64	ns
LF/HF	20	2,86	1,83	20	5,99	4,89	0,013
pzLF	20	43,20	17,53	20	46,02	22,71	ns
RMSSD	20	33,12	18,42	20	29,79	15,80	ns
NN50	20	9,30	9,33	20	7,30	8,64	ns
pNN50	20	14,49	15,25	20	10,02	12,82	0,092
HF	20	32,38	38,30	20	17,71	16,09	0,087
pzHF	20	20,59	12,66	20	11,79	7,48	0,020

Innerhalb der Gruppe der Reizdarmpatienten kam es im zeitlichen Verlauf von Messzeitpunkt SR zu Messzeitpunkt MA zu einem signifikanten Anstieg von LF/HF und zu einem signifikanten Abfall von pzHF. Des Weiteren zeigte sich ein marginal signifikanter Abfall von pNN50 und HF. Die übrigen HRV Parameter zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Hypothese 4: Reizdarmpatienten zeigen im SR eine verstärkte Sympathikusaktivierung und eine verminderte Parasympathikusaktivierung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Tabelle 10: Unterschiede von ausgewählten HRV Parameter zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf zwischen der Ruhephase und dem emotionalen Stresstest SR (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

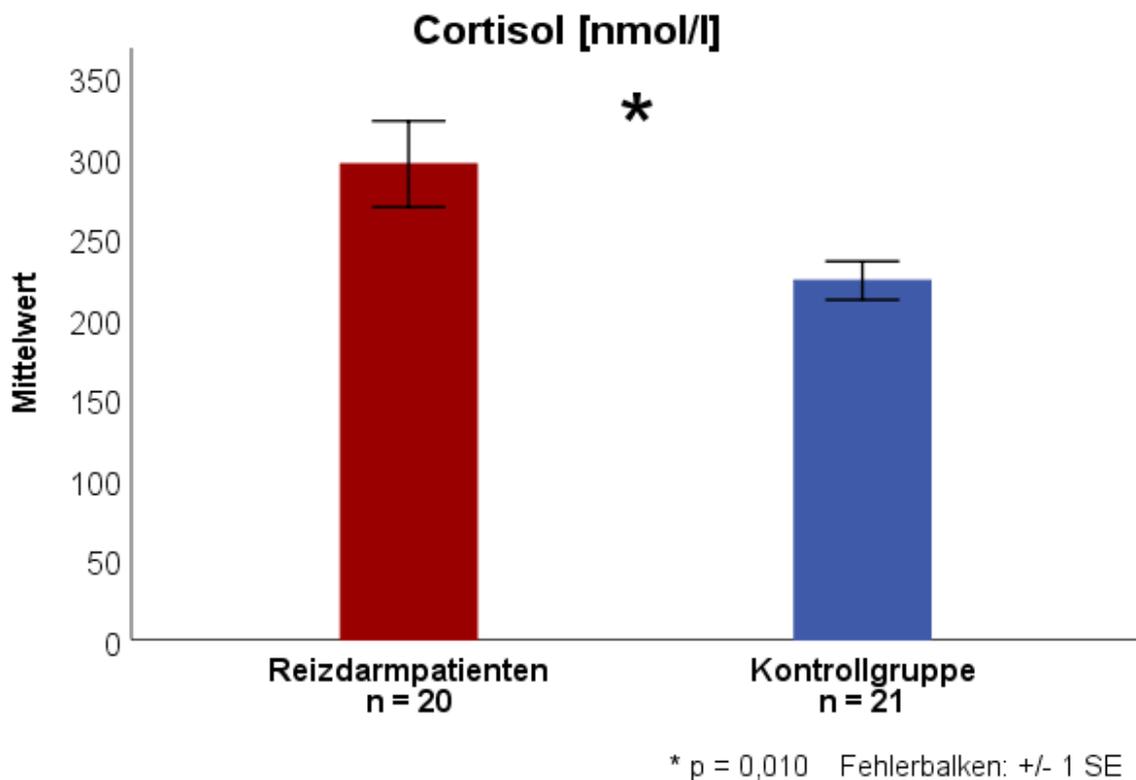
HRV:	Herzfrequenzvariabilität	pzLF:	prozentualer Anteil der niedrigen Frequenzen
R1:	Messzeitpunkt Ruhephase 1	n:	Anzahl der Patienten
SR:	Messzeitpunkt Separation recall	MW:	Mittelwert
NNmean:	Mittlerer Abstand aller RR-Intervalle	SA:	Standardabweichung
RMSSD:	Quadratwurzel des quadrierten Mittelwerts der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle	p:	Signifikanz (ANOVA)
NN50:	Anzahl der aufeinanderfolgenden Intervalle mit einer Größe >50ms	Z:	Zeit
LF:	niedrige Frequenzen	Gr:	Gruppenunterschied
LF/HF:	Verhältnis LF zu HF	Z*Gr:	Wechselwirkung
HF:	hohe Frequenzen	ns:	nicht signifikant

HRV Werte	Reizdarmpatienten			Kontrollgruppe			p		
	n	MW	SA	n	MW	SA	Gr	Z	Z*Gr
R1 NNmean	20	904,38	146,64	18	934,85	165,54	ns	0,000	ns
SR NNmean	20	837,76	139,62	18	849,23	136,24			
R1 RMSSD	20	30,79	15,49	18	35,53	23,24	ns	ns	0,077
SR RMSSD	20	33,12	18,42	18	28,83	16,17			
R1 NN50	20	7,95	8,70	18	10,22	12,06	ns	ns	ns
SR NN50	20	9,30	9,33	18	8,33	8,51			
R1 HF	20	29,19	27,36	18	32,38	38,30	ns	ns	ns
SR HF	20	40,33	45,61	18	28,48	26,28			
R1 LF	20	42,81	63,83	18	27,41	37,84	ns	0,033	ns
SR LF	20	72,10	73,22	18	49,45	59,95			
R1 LF/HF	20	1,63	2,09	18	0,92	0,91	ns	0,001	ns
SR LF/HF	20	2,86	1,83	18	3,28	3,38			
R1 pzLF	20	32,43	16,98	18	24,82	11,61	ns	0,000	ns
SR pzLF	20	24,82	11,61	18	41,28	20,72			

Für die meisten Daten, die den Sympathikotonus repräsentieren, gab es signifikante Zeitunterschiede zwischen der Ruhephase 1 und dem SR bei nicht signifikanten Gruppenunterschieden. Für die RMSSD zeigte sich ein marginal signifikanter Interaktionseffekt zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe. Bei Reizdarmpatienten kam es zu einem Anstieg, wogegen sich in der gesunden Kontrollgruppe ein Abfall der Aktivität zeigte.

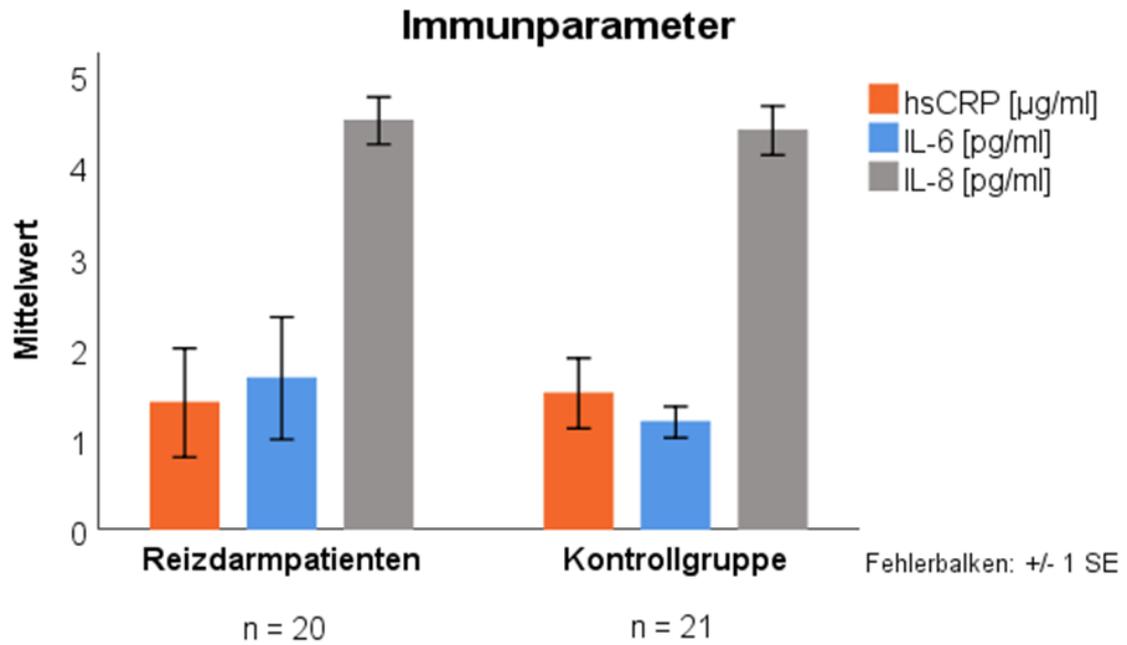
Hypothese 5: Reizdarmpatienten haben in Bezug auf Inflammationsparameter einen höheren Basalwert als die gesunde Kontrollgruppe.

In den folgenden Abbildungen wird der Unterschied von verschiedenen im Blut gemessenen Immunparameter zwischen der Gruppe der Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe dargestellt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten Reizdarmpatienten im Blut signifikant erhöhte Werte von Cortisol. Bei IL-6, IL-8 und hsCRP gab es dagegen keine signifikanten Unterschiede.



nmol/l: Nanomol pro Liter p: Signifikanz (T-Test)
n: Anzahl der Patienten SE: Standardfehler

Abbildung 10: Unterschiede des Basalwertes von Cortisol zu Beginn des Experiments zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)



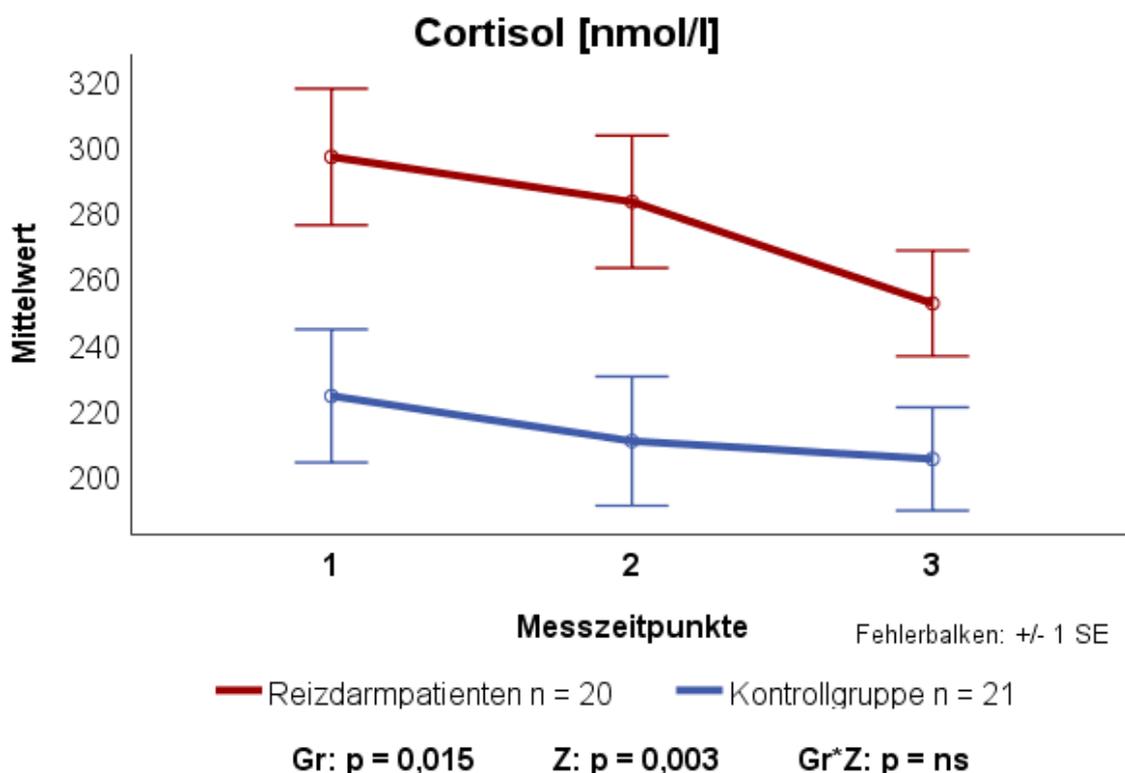
hsCRP: hoch sensitives C-reaktives Protein
 IL-6: Interleukin-6
 IL-8: Interleukin-8
 $\mu\text{g/ml}$: Mikrogramm pro Milliliter

pg/ml: Pikogramm pro Milliliter
 SE: Standardfehler
 n: Anzahl der Patienten

Abbildung 11: Unterschiede ausgewählter Immunparameter zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe zu Beginn des Experiments (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

Hypothese 6: Die Cortisolveränderungen unterscheiden sich zwischen Reizdarmpatienten und der Kontrollgruppe im Verlauf von der Ruhephase zum SR und zum MA.

In der folgenden Abbildung wird der Unterschied des Cortisolspiegels zwischen der Gruppe der Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf dargestellt. Beide Gruppen zeigten über die Messzeitpunkte einen signifikanten Abfall des Cortisolspiegels im Blut bei signifikant erhöhten Werten bei Reizdarmpatienten bereits in der Ruhephase zum Messzeitpunkt 1 (Gruppenunterschied). In der Interaktion gab es hingegen keinen signifikanten Unterschied.



nmol/l:	Nanomol pro Liter	2:	Messzeitpunkt Separation Recall
SE:	Standardfehler	3:	Messzeitpunkt mental arithmetic
n:	Anzahl der Patienten	Gr:	Gruppenunterschied
p:	Signifikanz (ANOVA)	Z:	Zeit
1:	Messzeitpunkt Ruhephase	Gr*Z:	Wechselwirkung

Abbildung 12: Unterschied des Cortisolspiegels im Blut zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf in der Ruhephase, nach dem emotionalem Stresstest SR und dem mentalen Stresstest MA (erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von März 2016 bis November 2016 bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe)

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Erhebung der Angstsymptomatik zeigten Reizdarmpatienten im STAI-S eine signifikant erhöhte Zustandsangst sowie einen signifikanten Anstieg der Angstsymptomatik nach einer Stresssituation im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Des Weiteren fiel eine signifikant erhöhte allgemeine Angst gemessen anhand des STAI-T auf.

Mit dem Fragebogen RQ wurde untersucht, wie häufig ein unsicherer Bindungsstil auftritt. Entgegen der Hypothese 1 zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe. Die Hypothese konnte somit nicht bestätigt werden. Allerdings fiel bei Reizdarmpatienten eine signifikant erhöhte bindungsbezogene Angstsymptomatik im Fragebogen ECR auf.

Eine teilweise Übereinstimmung wurde mit Hypothese 2 nachgewiesen. In der Ruhephase fielen signifikant erhöhte Werte in der Messung der sympathovagalen Balance (LF/HF) auf. Die weiteren den Sympathikotonus betreffenden Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Wie in Hypothese 3 postuliert wurde bei Reizdarmpatienten im SR die signifikant erhöhte Sympathikusaktivierung im Vergleich zur Ruhephase bestätigt. Der Vergleich der beiden Stresstests ergab in der Patientengruppe während des MA eine signifikant erhöhte sympathovagale Balance sowie eine signifikant niedrigere Parasympathikusaktivität.

Eine teilweise Übereinstimmung zeigte sich in der Überprüfung der Hypothese 4. In der Messung des RMSSD wurde ein marginal signifikanter Interaktionseffekt im Sinne eines Anstiegs in der Patientengruppe und eines Abfalls in der Kontrollgruppe nachgewiesen.

Auch die Hypothese 5 wurde teilweise bestätigt. Der Basalwert von Cortisol war in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht bei fehlenden Unterschieden in den weiteren laborchemisch erhobenen Parametern.

Entgegen der Hypothese 6 zeigten sich in der Messung der Cortisolwerte im zeitlichen Verlauf keine Gruppenunterschiede.

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, bei einer Gruppe von Reizdarmpatienten die bindungsbezogene Stressreaktivität zu erheben. Zum Vergleich wurde eine gesunde Kontrollgruppe ausgewählt, die sich im Untersuchungszeitraum einer diagnostischen Polypektomie unterzog. In beiden Gruppen wurden die Daten mittels Fragebögen sowie psychophysiologischen und laborchemischen Parametern erhoben und deren Veränderungen unter bindungsbezogenem und mentalem Stress aufgezeigt.

Psychologische Faktoren sollen eine wichtige Rolle sowohl in der Pathogenese als auch der Aufrechterhaltung des Reizdarmsyndroms spielen (Banerjee et al. 2017). Dabei werden Episoden mit ausgeprägter Symptomatik oftmals mit Phasen von Stress und Angst assoziiert (Myers und Greenwood-Van Meerveld 2009). In unseren Messungen konnten bei Reizdarmpatienten signifikant erhöhte Werte der Zustandsangst anhand des STAI-T und der situativen Angst anhand des STAI-S aufgezeigt werden. Posserud et al. (2004) wandten analog zu unserer Studie den Fragebogen STAI bei einer Patientengruppe und einer gesunden Kontrollgruppe an. Reizdarmpatienten wiesen ebenfalls signifikant erhöhte Werte im STAI-T sowie als Folge von Stress signifikant erhöhte Werte in der situativen Angst anhand des Fragebogens STAI-S auf. Auch in einer Erhebung von Dickhaus et al. (2003) wurden bei Reizdarmpatienten nach Anwendung von Stress höhere Werte in der individuellen Angstsymptomatik gemessen. Sie folgerten eine erhöhte Aktivierung des emotionalen Systems für Angst und Ärger und somit eine emotionalere und sensiblere Reaktion auf psychologische Stressoren im Vergleich zu gesunden Probanden. Auch wir konnten einen positiven Interaktionseffekt im Sinne einer verstärkten Zunahme der situativen Angst in Stresssituationen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufzeigen. Bei Reizdarmpatienten trat somit bereits in Erwartung einer Stresssituation eine erhöhte Angstsymptomatik auf, welche sich durch Anwendung von Stress im Vergleich zur Kontrollgruppe nochmals signifikant steigerte (Albrecht et al. 2019). Eine verstärkte allgemeine Angstsymptomatik und eine höhere Prävalenz von Angsterkrankungen wurde ebenfalls in einer Studie von Janssens et al. (2015) bei einer Gruppe von Reizdarmpatienten nachgewiesen. Weiterhin konnten Mykletun et al. (2010) einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Erkrankung Reizdarmsyndrom und Angsterkrankungen bzw. stimmungsbezogenen Erkrankungen aufzeigen. In unserer Studie traten Unterschiede in

der momentanen Befindlichkeit im Fragebogen MDBF zwischen den beiden Gruppen auf. Dabei konnten bereits vor Beginn der Stresssituation signifikant erhöhte Werte in den Subskalen „schlechte Stimmung“ und „Unruhe“ sowie ein marginal signifikant erhöhter Wert in der Subskala für „Müdigkeit“ nachgewiesen werden. Außerdem kam es bei Reizdarmpatienten in der Verlaufserhebung zu einer marginal signifikanten Zunahme der schlechten Stimmung nach der Stresssituation im Vergleich zur Kontrollgruppe. Banerjee et al. (2017) zeigten bei allen Subgruppen des Reizdarmsyndroms ein höheres Maß an depressiver Symptomatik auf. Daraus kann man den wichtigen psychosomatischen Aspekt dieser Erkrankung ableiten. Sowohl in der Studie von Roohafza et al. (2016) als auch in der Erhebung von Cho et al. (2011) wurde die Korrelation von Angsterkrankungen mit der Erkrankung Reizdarmsyndrom nochmals hervorgehoben. Dabei wurde auch ein Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung und der individuellen Lebensqualität hergestellt.

Angst hat einen großen Einfluss auf das Selbstbewusstsein in spezifischen Situationen und führt zu Stress (Nima et al. 2013). Stress wiederum stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung und Aufrechterhaltung des Reizdarmsyndroms dar (Konturek et al. 2011, Qin et al. 2014). Aufgrund der hohen Prävalenz von Angsterkrankungen und stimmungsbezogenen Erkrankungen bei Reizdarmpatienten sollte eine frühe Evaluation von psychischen Komorbiditäten erfolgen. Ein frühzeitiges Erkennen und die Behandlung dieser Begleiterkrankungen kann die Symptomatik und die Lebensqualität von Reizdarmpatienten erheblich verbessern (Banerjee et al. 2017).

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Aussagen der einzelnen Hypothesen anhand der vorliegenden Literatur diskutiert.

Diskussion von bestimmten Bindungsstilen bei Reizdarmpatienten und einer gesunden Kontrollgruppe (Hypothese 1)

Das Thema Bindung in Zusammenhang mit der Erkrankung Reizdarmsyndrom wurde bisher nur in wenigen Studien behandelt. In einer Studie von Ben-Israel et al. (2016) ging man bei Patienten mit dem Reizdarmsyndrom vom Vorliegen eines unsicheren Bindungsstils aus. Auf Grundlage des unsicheren Bindungsstils wurde eine Tendenz zur Somatisierung bei diesen Patienten gefolgert. In einer weiteren Studie zeigten Reizdarmpatienten ein signifikant höheres Maß an bindungsbezogener Angst und bindungsbezogener Vermeidung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Gerson et al. 2015). Wie in unserer Studie wurden diese beiden Subskalen anhand des ECR gemessen. Auch in unserer Erhebung konnten in der Gruppe der Reizdarmpatienten signifikant höhere Werte in der bindungsbezogenen Angst nachgewiesen werden (Albrecht et al. 2019). Keine Unterschiede zeigten sich dagegen in der bindungsbezogenen Vermeidung. In einer Studie von Bolino et al. (2015) dominierte bei Reizdarmpatienten ebenfalls der ängstliche Bindungsstil. In der gesunden Kontrollgruppe herrschte dagegen ein sicherer Bindungsstil vor. Dabei wurde kein Zusammenhang zwischen den Bindungsstilen und Alter, Geschlecht, Schwere der Symptomatik oder den Subtypen des Reizdarmsyndroms gesehen. Koochaki-Ravandi et al. (2015) zeigten eine positive Korrelation zwischen Reizdarmpatienten und dem Vorliegen eines unsicheren Bindungsstils auf. Sie folgerten, im Falle eines unsicheren Bindungsstils eine Vorhersage über das Vorliegen der Erkrankung treffen zu können. Liu et al. (2011) postulierten, dass bei Menschen mit einem unsicheren Bindungsstil die Ausprägung von Ärger gestärkt und damit in der Folge auch eine Somatisierung gefördert wird. Daraus wurde ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines unsicheren Bindungsstils und auch anderen, medizinisch nicht erklärbaren, somatisierenden Störungen gefolgert. In einem Vergleich zwischen Patienten mit Reizdarmsyndrom und Patienten mit einer Panikstörung wurde bei Reizdarmpatienten ebenfalls häufiger ein unsicherer Bindungsstil nachgewiesen (Penzes et al. 2016). Das Vorhandensein eines

sicheren Bindungsstils scheint dagegen einen protektiven Faktor für den Organismus darzustellen, um den menschlichen Körper vor durch Stress mitbedingten Erkrankungen, wie dem Reizdarmsyndrom, zu schützen (Seres und Bardos 2006). Entgegen der Hypothese konnten in der Erhebung der Bindungsstile anhand des RQ in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Bindung ist ein Prozess, dessen Grundstein bereits in den ersten Lebensjahren gelegt wird und der sich in der Folge festigt (Krumwiede 2001). Es wird davon ausgegangen, dass Bindung im Verlauf des Lebens immer stabiler wird und sich zur persönlichen Bindungsrepräsentation entwickelt. Diese Bindungsrepräsentanz scheint dennoch nicht statisch zu sein. Sie kann sowohl in positiver als auch in negativer Weise durch Erfahrungen im späteren Leben verändert werden (Rothgang und Bach 2015, Krumwiede 2001). Da ein unsicherer Bindungsstil im Erwachsenenalter als Risikofaktor für somatisierende Erkrankungen gilt, ist eine frühere Evaluierung des Bindungsstils sinnvoll (Waldinger et al. 2006, Maunder et al. 2017). Im Falle eines unsicheren Bindungsstiles sollte vor allem die Emotion Ärger sowie die Angstsymptomatik besser gemanagt werden, um die Vulnerabilität für die Entwicklung von somatischen Symptomen zu vermindern (Liu et al. 2011). Somit könnte trotz Vorhandensein eines unsicheren Bindungsstils dessen Einfluss auf Somatisierungsstörungen gesteuert werden.

Diskussion der basalen Sympathikus- und Parasympathikusaktivität in der Ruhephase bei Reizdarmpatienten und einer gesunden Kontrollgruppe (Hypothese 2)

Das autonome Nervensystem und dessen direkte Messung mit Hilfe der HRV zeigt aufgrund seiner Assoziation zu zahlreichen Krankheitsbildern eine hohe klinische Relevanz. Eine autonome Dysregulation scheint einen bedeutenden Einfluss in der Pathogenese und der Ausprägung der Erkrankung Reizdarmsyndrom zu haben (Punyabati et al. 2000, Durakoglugil et al. 2014). Zur Bestimmung der sympathischen Aktivität wird als aussagekräftigster Parameter die Auswertung der LF herangezogen. Die sympathovagale Balance kann aus dem Verhältnis LF/HF abgelesen werden (Malik 1996).

Nayem et al. (2012) beschrieben in einer Gruppe von Reizdarmpatienten in der Ruhephase eine signifikant niedrigere Ausprägung der HF, welche die parasympathische Aktivität darstellt. Die LF und die LF/HF-Komponente waren dagegen signifikant höher im Vergleich

zu einer gesunden Kontrollgruppe. Sie folgerten daraus eine sympathische Prädominanz in der Patientengruppe. Auch in einer weiteren Studie wurde bei verschiedenen somatoformen Erkrankungen, wie auch dem Reizdarmsyndrom, ein Vorherrschen des Sympathikus festgestellt (Martinez-Martinez et al. 2014). Analog dazu wurde in der Messung der sympathovagalen Balance bei Männern aller 3 Subgruppen des Reizdarmsyndroms in Ruhe insgesamt eine Prädominanz des Sympathikus nachgewiesen (Tenzin et al. 2015). In unseren Erhebungen zeigte sich in der LF/HF-Komponente ebenfalls ein marginal signifikanter Effekt im Sinne einer Dysbalance Richtung höherer Sympathikusaktivität bei Reizdarmpatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Genauso wie bei Cheng et al. (2013) ergaben sich bei unseren Messungen in der Ruhephase vor Beginn des Experiments lediglich eine nicht signifikant niedrigere parasympathische Aktivität und ein nicht signifikant höherer Sympathikotonus. Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich dagegen in der Studie von Karling et al. (1998). Hier konnte bei Reizdarmpatienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ein erhöhter Sympathikotonus nachgewiesen werden. In der Parasympathikusaktivität zeigten sich dagegen keine signifikanten Gruppenunterschiede. Trotz der weitläufigen Vermutung einer sympathischen Prädominanz gibt es auch gegensätzliche Studien in der Messung der Herzfrequenzvariabilität. In einer Gruppe von Reizdarmpatienten der Subgruppe IBS-M wurde eine erhöhte Parasympathikusaktivität sowie eine erniedrigte Sympathikusaktivität nachgewiesen (Dobrek et al. 2006). Durakoglugil et al. (2014) zeigten dagegen sowohl eine niedrigere Aktivität der LF- als auch der HF-Komponente.

In Zusammenschau der Ergebnisse kann man vom Vorliegen einer autonomen Dysregulation bei Reizdarmpatienten ausgehen. In der Ruhephase wurde in der Messung der sympathovagalen Balance überwiegend ein Vorherrschen der sympathischen Aktivität nachgewiesen. Dennoch liegt durch teils kontroverse Ergebnisse die Vermutung nahe, dass weitere Begleiteinflüsse, wie z.B. Geschlecht, Nebendiagnosen oder der Subtyp des Reizdarmsyndroms, die autonome Regulation beeinflussen können. In jedem Fall kann sich eine autonome Dysregulation durch Veränderung der Darmmotilität, des Sphinktertonus und der Drüsen des Verdauungsstraktes erheblich auf den Gastrointestinaltrakt auswirken und somit zu einer Symptomaggravierung beitragen (Behrends 2010).

Diskussion der Veränderung der Sympathikus- und Parasympathikusaktivität bei Reizdarmpatienten und einer gesunden Kontrollgruppe während der Stresstests MA und SR (Hypothese 3 und 4)

In der vorliegenden Literatur werden unterschiedliche Einflüsse von Stress auf das autonome Nervensystem bei Reizdarmpatienten beschrieben. Die HRV Analyse wird als geeignetes Verfahren angesehen, um autonome Dysregulation unter Stress aufzuzeigen (Salahuddin et al. 2007). Mazur et al. (2007) gingen aufgrund der Interaktion des autonomen Nervensystems mit der Gehirn-Darm-Achse und deren Folgen auf den Gastrointestinaltrakt von einem wichtigen pathophysiologischen Effekt auf die Erkrankung aus. Eine Verstärkung der sympathischen Aktivität sowie eine Abschwächung der parasympathischen Reaktivität wurden als bedeutende Anpassungsmechanismen des menschlichen Körpers auf Stress angesehen. Dabei scheint eine Erhöhung des Sympathikotonus als Folge von Stress und als Folge verschiedener emotionaler Zustände einen wichtigen Einfluss auf das Reizdarmsyndrom zu haben (Manabe et al. 2009). Karling et al. (1998) wiesen eine signifikante Zunahme des Sympathikus bei Patienten mit dem Reizdarmsyndrom im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nach Anwendung eines orthostatischen Stressors nach. Die Parasympathikusaktivität blieb dabei unverändert. Ähnliche Ergebnisse konnten Adeyemi et al. (1999) nach orthostatischem Stress nachweisen. Auch hier trat ein signifikanter Anstieg des Sympathikotonus bei unveränderter Parasympathikusaktivität auf.

In unseren Erhebungen zeigte sich bei Reizdarmpatienten ein signifikanter Anstieg der sympathischen Aktivität (LF) und der sympathovagalen Balance (LF/HF) von der Ruhephase zu Beginn des Experiments zum emotionalen Stresstest SR (Albrecht et al. 2019). Bisher existieren in der Literatur noch keine Vergleiche, die den Zusammenhang von Reizdarmpatienten und der HRV während eines emotionalen Stressparadigmas aufzeigen. In einer ähnlichen Studie wurde nach Anwendung eines hormonellen Stressors die autonome Reaktion bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer gesunden Kontrollgruppe erhoben (Kano et al. 2017). Wie bei uns zeigte sich in der Patientengruppe eine signifikante Steigerung der sympathovagalen Balance im Sinne einer sympathischen Prädominanz nach Anwendung von Stress. Elsenbruch et al. (2001) untersuchten Frauen mit dem Reizdarmsyndrom und deren physiologische Reaktion auf einen mentalen

Stresstest. Dabei ergaben sich keine Gruppenunterschiede in der autonomen Antwort auf den Stressor sowie keine Einflüsse auf gastrointestinale Symptome als direkte Folge des Stressors. In einer weiteren Studie fiel bei Reizdarmpatienten während der Ruhephase in der Messung der LF/HF-Komponente zunächst eine sympathische Prädominanz auf. In der Folgemessung nach einer physischen Übung trat dagegen im Unterschied zu unserer Studie ein Abfall der LF/HF-Ratio und somit ein Wechsel zu einer parasympathischen Prädominanz auf (Tenzin et al. 2015). Im Vergleich zwischen der emotionalen und der mentalen Stressreaktivität zeigten Reizdarmpatienten in unserer Studie während des SR eine marginal signifikant höhere HF-Komponente sowie eine signifikant niedrigere LF/HF-Ratio. Es wurde somit isoliert während des SR eine erhöhte Parasympathikusaktivität nachgewiesen (Albrecht et al. 2019). Das könnte auf eine eingeschränkte Anpassung der parasympathischen Reaktivität bei Reizdarmpatienten unter bindungsbezogenen Stresssituationen hindeuten und einen Hinweis darauf geben, dass vor allem der Parasympathikus eine bedeutsame Rolle in diesem Kontext spielt. Vergleichbare Studien existieren auch in diesem Punkt bisher noch nicht. In einer Studie von Cheng et al. (2013) wurde die HRV nach Anwendung einer flexiblen Sigmoidoskopie gemessen. Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit längerer Erkrankungsdauer sowohl eine geringere sympathische als auch parasympathische Antwort aufzeigen. Sie folgerten daraus einen direkten Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung und der Anpassungsfähigkeit des autonomen Nervensystems. Auch Pellissier et al. (2014) stellten die wichtige Rolle des Vagusnervs in der Pathogenese des Reizdarmsyndroms heraus. In einem weiteren Versuch, in dem die Probanden tiefe Atemzüge durchführen mussten, kam es zu einem Anstieg der HF und der LF. Dieser Anstieg fiel allerdings in der Gruppe der Reizdarmpatienten geringer aus als in der gesunden Kontrollgruppe (Dobrek et al. 2006). Daraus wurde eine geringere Anpassung der Herzfrequenzvariabilität in der Patientengruppe gefolgert. Auch Gulewitsch et al. (2017) wandten bei Kindern mit abdominalen Schmerzen und dem Reizdarmsyndrom sowie einer gesunden Kontrollgruppe einen Stresstest an. Dabei ergaben sich allerdings keine Unterschiede in der Reaktivität des Parasympathikus. In neueren Studien wurden bereits therapeutische Ansätze vorgeschlagen, um den Effekt des autonomen Nervensystems auf das Reizdarmsyndrom zu verändern. Jang et al. (2017) erhoben beispielsweise die Sympathikus- und Parasympathikusaktivität bei Reizdarmpatienten in der Ruhephase.

Nach einer 8-wöchigen kognitiven Verhaltenstherapie zeigte sich im „Follow-up“ eine signifikante Steigerung von HF sowie eine signifikante Erniedrigung der LF/HF-Ratio. Es kam dadurch zu einer signifikant geringeren Symptomschwere sowie Angst-, Stress- und Depressionsrate.

Diskussion des Einflusses von Inflammationsparametern bei Reizdarmpatienten und einer gesunden Kontrollgruppe in der Ruhephase (Hypothese 5)

Das Hormon Cortisol steht als Endprodukt der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse für die physiologische Reaktion und messbare Repräsentation von Stress (Smith und Vale 2006). Aufgrund des weit verbreiteten Einflusses von Stress auf gastrointestinale Funktionsstörungen wurde bereits in früheren Studien versucht, einen Zusammenhang zwischen dem Stresshormon Cortisol und der Erkrankung Reizdarmsyndrom herzustellen. Dinan et al. (2006) konnten in einer Patientengruppe in der Ruhephase signifikant höhere Werte des Hormons im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen. Wie in unserer Studie wurden dabei keine Subgruppenunterschiede des Reizdarmsyndroms erhoben. In einer weiteren Untersuchung wurde bei Frauen mit dem Reizdarmsyndrom u.a. ein erhöhtes Cortisollevel im Urin nachgewiesen (Heitkemper et al. 1996). Auch Walter et al. (2016) zeigten sowohl vor als auch nach einer Stresssituation erhöhte Cortisolwerte bei Reizdarmpatienten im Blut auf.

Die oben genannten Messungen decken sich mit den Ergebnissen unserer Studie. Auch wir konnten in der Gruppe der Reizdarmpatienten zu Beginn des Experiments signifikant höhere Cortisolwerte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachweisen. Damit traten bei Reizdarmpatienten, ähnlich wie in der Studie von Walter et al. (2016), bereits in Erwartung einer Stresssituation höhere Cortisolspiegel auf. Das Hormon Cortisol unterliegt einem natürlichen zirkadianen Rhythmus aus einem höheren morgendlichen und niedrigeren abendlichen Level. Auch bei Reizdarmpatienten konnten Patacchioli et al. (2001) diesen natürlichen Rhythmus aufzeigen. Dabei wurde über den Tagesverlauf ein insgesamt erhöhtes Cortisollevel in der Patientengruppe im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen (Patacchioli et al. 2001). Diese Erhöhung über den Verlauf des Experiments war unabhängig von psychosozialen Stressoren. In unserer Studie wurden alle Erhebungen zur gleichen Uhrzeit durchgeführt, wodurch die Werte trotz der Schwankungen im Tagesverlauf vergleichbar sind.

Erhöhte Cortisolspiegel haben verschiedene physiologische Effekte auf den menschlichen Körper. Neben dem kardiovaskulären oder dem endokrinologischen System kann durch eine erhöhte Cortisolausschüttung zudem das gastrointestinale System beeinflusst werden (Munck et al. 1984, Sapolsky et al. 2000). Als Folge können sich sowohl kurz- als auch langfristige Auswirkungen zeigen. Unter anderem kann es zu Veränderungen der intestinalen Motilität, Permeabilität, Sekretion und viszeralen Sensibilität kommen (Konturek et al. 2011, Mayer et al. 2001). Eine durch Stress herbeigeführte Veränderung in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse kann dadurch zur Prädisposition von gastrointestinalen Erkrankungen wie beispielsweise dem Reizdarmsyndrom führen (Konturek et al. 2011). Ein chronisch erhöhtes Stresslevel trägt zudem zur Aufrechterhaltung des Reizdarmsyndroms bei (Qin et al. 2014).

Als weitere Parameter wurden, wie oben aufgeführt, die Interleukine-6 (IL-6) und -8 (IL-8) sowie der Entzündungswert hsCRP untersucht.

Bereits in früheren Studien wurden Thesen aufgestellt, dass geringgradige Entzündungen und die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen Erklärungsmöglichkeiten für die Pathogenese des Reizdarmsyndroms darstellen könnten. Ein möglicher Zusammenhang wurde auch in die aktuellen deutschen Leitlinien für das Reizdarmsyndrom aufgenommen (Layer et al. 2011). Beispielsweise konnten erhöhte Werte von IL-6 und IL-8 bei einer Gruppe von Reizdarmpatienten gemessen werden (Dinan et al. 2006). Diese Erhöhung wurde dabei insbesondere in der Subgruppe IBS-C nachgewiesen. In einer weiteren Studie wurden erhöhte Spiegel von Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF-alpha bei Patienten mit dem Reizdarmsyndrom erhoben (Liebregts et al. 2007). Die erhöhten proinflammatorischen Zytokine traten vor allem bei Patienten mit dem Subtyp IBS-D auf. Es wurde daraus ein möglicher Zusammenhang mit der Symptomschwere sowie der Angstsymptomatik gefolgert. Auch Seyedmirzaee et al. (2016) wiesen in Untersuchungen bei einer Patientengruppe signifikant erhöhte Werte von IL-1, IL-6 und TNF-alpha nach und stellten die Hypothese einer wichtigen Rolle von Zytokinen in der Pathogenese von gastrointestinalen Funktionsstörungen auf. In unserer Studie wurden entgegen der aufgestellten Hypothese keine signifikanten Unterschiede der beiden Zytokine IL-6 und IL-8 zwischen Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe gesehen. Wie bei Kennedy et al. (2014) wurden auch in der Messung des hsCRP keine Gruppenunterschiede

nachgewiesen. Möglicherweise spielt die fehlende Differenzierung in Subgruppen des Reizdarmsyndroms eine Rolle für die nicht vorhandenen Unterschiede in unserer Studie. Insgesamt scheint die Messung von inflammatorischen Markern ein vielversprechender Ansatz für die weitere Forschung zu sein. Neben Blutuntersuchungen wurde in früheren Forschungen auch in Kolonbiopsien eine erhöhte Dichte von Mastzellen nachgewiesen und dadurch eine Assoziation zu Schmerzintensität und Schmerzfrequenz abgeleitet (Guilarte et al. 2007, Barbara et al. 2004). Weitere Studien werden nötig sein, um einen sicheren Zusammenhang zwischen proinflammatorischen Zytokinen und der Erkrankung Reizdarmsyndrom herzustellen.

Diskussion über die Veränderung des Hormons Cortisol von der Ruhephase zum emotionalen Stresstest SR bei Reizdarmpatienten und der gesunden Kontrollgruppe (Hypothese 6)

Frühere Studien zeigten in Bezug auf verschiedene Arten von Stresstests verbunden mit einer Reaktion des Hormons Cortisol ambivalente Ergebnisse. In einer Studie von Kennedy et al. (2014) wurde sowohl bei Reizdarmpatienten als auch bei einer gesunden Kontrollgruppe als Folge des TSST eine Steigerung der Cortisolwerte im Blut nachgewiesen. Dabei traten in der Patientengruppe insgesamt höhere Cortisolspiegel nach Anwendung des Stresstests auf. Die Forscher konnten hier einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Cortisollevel und einer Zunahme der Symptomschwere in Bezug auf das Reizdarmsyndrom nach Anwendung des Stressparadigmas nachweisen. In einer weiteren Studie wurde die Cortisolantwort bei Frauen mit dem Reizdarmsyndrom im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nach Anwendung eines akuten physischen Stressors gemessen (FitzGerald et al. 2009). Dabei fiel in der Patientinnengruppe eine deutlich verminderte Cortisolantwort auf diesen Stressor auf. Carpenter et al. (2007) konnten nach Anwendung des TSST bei gesunden Studienteilnehmern zunächst einen Anstieg der Cortisolwerte messen. Nach ca. 90 Minuten fiel der Cortisolspiegel allerdings unter den am Anfang erhobenen Ausgangswert. Dinan et al. (2006) wiesen in einer Studie zu Beginn des Experiments in allen Subgruppen des Reizdarmsyndroms signifikant höhere Cortisolspiegel nach. Nach Beginn eines CRH-Tests zeigte sich in den ersten 15 Minuten zunächst eine abfallende Kinetik der Blutwerte. Anschließend trat in der Patientengruppe ein signifikanter Anstieg auf, welcher nach ca. 60-90 Minuten den Maximalwert erreichte.

Entgegen der aufgestellten Hypothese wurde in unserer Studie in beiden teilnehmenden Gruppen ein signifikanter Abfall des Cortisolspiegels von der Ruhephase zu Beginn des Experiments und den im Anschluss an die beiden Stresstests SR und MA gemessenen Cortisolwerte im Blut aufgezeigt. Zu jedem Zeitpunkt waren die Cortisolspiegel dabei in der Patientengruppe signifikant höher als in der gesunden Kontrollgruppe. Beide Tests dauerten etwa fünf Minuten, wobei die Messung direkt im Anschluss erfolgte. In der Kinetik ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Bei einer Erhebung von Bohmelt et al. (2005) trat nach Verabreichung eines hormonellen Stressors ebenfalls eine verminderte Cortisolantwort auf. In den meisten Studien zeigte sich allerdings direkt nach Anwendung verschiedener Stresstests eine Erhöhung der Cortisolwerte. Beispielsweise kam es neben den oben genannten Erhebungen bei Reizdarmpatienten nach Anwendung von physischem Stress zu einer Zunahme des Cortisolspiegels im Serum im Vergleich zur Kontrollgruppe (Chang et al. 2009). Elsenbruch et al. (2001) sahen dagegen nach Anwendung von mentalem Stress bei Frauen mit dem Reizdarmsyndrom keine signifikante Cortisolantwort in beiden Gruppen. Insgesamt scheint die Hormonantwort nach einer Stresssituation vor allem von der Art des Stressors sowie dem zeitlichen Abstand der Erhebung der Werte nach der Stresssituation abzuhängen. In einer zusammenfassenden Studie von Chang (2011) zeigten sich insbesondere nach der Anwendung verschiedener Arten von mentalem Stress keine signifikanten Unterschiede in der Cortisolantwort zwischen Patienten mit dem Reizdarmsyndrom und gesunden Kontrollgruppen. Nach dem emotionalen Stresstest SR traten in unserer Studie höhere Werte auf als nach dem mentalen Stresstest MA, wobei sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zeigten.

Das Glucocorticoid Cortisol hilft dem menschlichen Körper als Reaktion auf stressige Situationen Anpassungsvorgänge vorzunehmen und somit beispielsweise eine Schmerzreduktion zu bewirken. Eine geminderte Stressantwort bewirkt damit eine verminderte Schmerzunterdrückung und verstärkte Symptomatik, die zu funktionellen somatischen Erkrankungen führen kann (Janssens et al. 2012). Eine abgeschwächte Cortisolantwort deutet nach einem akuten psychosozialen Stressor, wie dem TSST, auf eine Desensibilisierung der HPA Achse hin (Pruessner et al. 2013). Zudem kann eine verminderte HPA-Reaktion mit Begleiterkrankungen wie einer erhöhten Depressionsrate assoziiert sein (Ahrens et al. 2008).

4.2 Methodenkritische Diskussion

Als Limitation der Studie „Bindungsbezogener Stress bei Reizdarmpatienten und einer gesunden Kontrollgruppe“ kann die Unterscheidung in die drei Subtypen des Reizdarmsyndroms (IBS-D, IBS-C, IBS-M) gesehen werden. Gerade bei Aussagen über das autonome Nervensystem wäre eine genauere Differenzierung interessant, um die Einflüsse der sympathischen und parasympathischen Aktivität darzustellen. In diesem Fall wäre eine deutlich größere Anzahl an Patienten bzw. Studienteilnehmern notwendig, um eine aussagekräftige Stichprobe zu erhalten. Eingeschlossen wurde außerdem jegliche Art des Reizdarmsyndroms, unabhängig von dem Zeitpunkt der Erstdiagnose oder Dauer der diagnostizierten Erkrankung. Als unerwartete Herausforderung in der Rekrutierungsphase stellte sich die Gewinnung männlicher Patienten mit der Diagnose Reizdarmsyndrom für eine Studienteilnahme dar. Aus diesem Grund wurden im Laufe der Messungen, wie oben erwähnt, mit 60% etwas mehr Patientinnen mit der Diagnose Reizdarmsyndrom aufgenommen. Dies spiegelt zudem die vorhandene höhere Prävalenz der Erkrankung beim weiblichen Geschlecht wider, was mit Sicherheit einer der Gründe für die hier einfachere Rekrutierung darstellte (Lovell und Ford 2012). Außerdem herrschte bei Frauen eine deutlich größere, subjektiv empfundene Offenheit und Bereitschaft für eine Studienteilnahme.

Eine Stärke der Studie war sicherlich, dass alle Studienprobanden und -patienten nach dem gleichen Zeit- und Studienplan untersucht werden konnten. Gerade aufgrund des zirkadianen Rhythmus ausgewählter laborchemischer Parameter war dies entscheidend für eine gute Aussagekraft. Auch gab es nach Rekrutierung keine signifikanten Unterschiede in Geschlecht, Schulabschluss oder aktueller Partnersituation.

4.3 Schlussfolgerung

In unserer Studie konnte bei Reizdarmpatienten eine erhöhte situative, allgemeine sowie bindungsbezogene Angstsymptomatik im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Außerdem zeigten sich in der Patientengruppe chronisch erhöhte Cortisolwerte. Angst und Stress stellen bei Reizdarmpatienten damit einen wichtigen Begleitaspekt für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Erkrankung dar. Eine Evaluierung der individuellen Angstsymptomatik ist somit eine Ansatzstelle für eine frühzeitige Erkennung, ein besseres Management und eine individuelle Behandlung der Erkrankung. Unklar bleibt die fallende Kinetik der Parameter für Cortisol bei beiden Gruppen während der Stresssituationen. Für Folgestudien wäre eine Erhebung der Cortisolwerte in kleineren zeitlichen Abständen zwischen den Stresstests interessant. Dadurch könnte ein exakterer Verlauf dieser Parameter abgebildet werden.

Als ein weiterer interessanter Aspekt zeigte sich die isoliert während des SR auftretende Aktivierung des Parasympathikus, die auf eine eingeschränkte Anpassung der parasympathischen Reaktivität bei Reizdarmpatienten unter bindungsbezogenen Stresssituationen hindeuten könnte. Dies könnte einen Hinweis darauf geben, dass vor allem der Parasympathikus eine bedeutsame Rolle in diesem Zusammenhang spielt. Die Ergebnisse können einen Anstoß für die Erforschung neuer pathophysiologischer Zusammenhänge in diesem Kontext geben.

5. Zusammenfassung

Das Reizdarmsyndrom gilt als häufigste gastrointestinale Erkrankung weltweit und ist für die betroffenen Personen oftmals mit einer hohen Einschränkung der Lebensqualität verbunden. Trotz intensiver Forschung konnte die Pathophysiologie der Erkrankung bisher noch nicht vollständig geklärt werden. In der vorliegenden Studie wurde eine Gruppe von Reizdarmpatienten mithilfe von psychometrischen Fragebögen, Blutwerten und psychophysiologischen Daten untersucht und deren Veränderungen während zwei psychischen Stresssituationen dargestellt. Zum Vergleich diente eine gesunde Kontrollgruppe, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung einer diagnostischen Polypektomie unterzog. Ziel der Studie war die experimentelle Erhebung autonomer Stressreaktivität mithilfe der Herzfrequenzvariabilität (HRV) während eines bindungsbezogenen Stressparadigmas.

Es wurden 20 Reizdarmpatienten (12 weiblich, 8 männlich) unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (21 Teilnehmer, davon 11 weiblich und 10 männlich) gab es keine signifikanten Unterschiede in Geschlecht, Partnersituation und Schulbildung. Der experimentelle Studienabschnitt wurde zwischen März und November 2016 durchgeführt. Die Patienten bzw. Studienteilnehmer hatten am Untersuchungstag den Separation Recall (SR), einen bindungsbezogenen Stresstest, zu absolvieren. Dazu wurden sie aufgefordert, sich an eine emotional belastende Situation aus dem eigenen Leben zurückzuerinnern und darüber zu berichten. Darauf folgte mit einem mentalen arithmetischen Test (MA) eine Aufgabe, bei der z.B. von 3079 in 17er Schritten vor einem unbekanntem Gremium so schnell und korrekt wie möglich rückwärts gezählt werden sollte. Während des gesamten Experiments wurde mithilfe eines Elektrokardiogramms (EKG) die HRV zur Quantifizierung der autonomen Stressreaktivität erhoben. Die Bestimmung des Bindungsstils erfolgte anhand der beiden Fragebögen Relationship Questionnaire (RQ) und Experiences in Close Relationships (ECR). Die allgemeine bzw. situative Angst wurde mit dem State Trait Angstinventar (STAI) bestimmt. Die weitere Erhebung der psychometrischen Daten erfolgte mithilfe der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und dem mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Außerdem wurden zu fünf Messzeitpunkten Blutproben aus einer Venenverweilkanüle entnommen und daraus verschiedene

Parameter wie Cortisol, Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8) und das hoch sensitive C-reaktive Protein (hsCRP) bestimmt.

In der Bindungsrepräsentation anhand des ECR ergaben sich in der Gruppe der Reizdarmpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte Werte in der bindungsbezogenen Angst. Die Messung des RQ wies keine signifikanten Unterschiede auf. Patienten mit Reizdarmsyndrom zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte allgemeine Angst sowie bereits vor Beginn des Experiments eine signifikant erhöhte Zustands- bzw. Situationsangst. Zudem kam es zu einem signifikanten Anstieg der situativen Angst bei Reizdarmpatienten als Folge der Stresssituation im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die weitere Auswertung der psychometrischen Daten ergab in der Patientengruppe im Fragebogen MDBF in den Subskalen für schlechte Stimmung und Unruhe signifikant erhöhte Werte zu Beginn des Experiments. Reizdarmpatienten zeigten in der Blutuntersuchung signifikant erhöhte Basalwerte des Stresshormons Cortisol, wobei keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf auftraten. Die weiteren inflammatorischen Marker wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. In der Messung der autonomen Reaktion während des SR konnte eine signifikant verstärkte Aktivierung des Sympathikotonus im Vergleich zur Ruhephase bei Reizdarmpatienten erhoben werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich in der Parasympathikusaktivität während des SR ein marginal signifikanter Interaktionseffekt. Bei Reizdarmpatienten kam es zu einem Anstieg, wogegen sich in der gesunden Kontrollgruppe ein Abfall der Aktivität zeigte.

Die bei Reizdarmpatienten gemessene vermehrte situative, allgemeine und bindungsbezogene Angstsymptomatik scheint in direktem Zusammenhang zu stehen mit 1. einer gesteigerten Sympathikusaktivierung als auch 2. einer erhöhten isoliert während des SR auftretenden Aktivierung des Parasympathikotonus. Dies könnte auf eine eingeschränkte Anpassung der parasympathischen Reaktivität bei Reizdarmpatienten unter bindungsbezogenen Stresssituationen hindeuten und einen Hinweis darauf geben, dass vor allem der Parasympathikus eine bedeutsame Rolle in diesem Kontext spielt. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um eine bessere Vergleichbarkeit von emotionalen und mentalen Stresstests aufzuzeigen, beispielsweise durch genauere Unterscheidung in Geschlecht und Subgruppen des Reizdarmsyndroms.

Literaturverzeichnis

- 1) Adeyemi E O, Desai K D, Towsey M, Ghista D: Characterization of autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome by means of heart rate variability studies. *American Journal of Gastroenterology* 94: 816-823 (1999)
- 2) Ahrens T, Deuschle M, Krumm B, van der Pompe G, den Boer J A, Lederbogen F: Pituitary-adrenal and sympathetic nervous system responses to stress in women remitted from recurrent major depression. *Psychosomatic Medicine* 70: 461-467 (2008)
- 3) Ainsworth M D S, Blehar M C, Waters E, Wall S: Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation. Lawrence Erlbaum associates Hillsdale New Jersey (1978)
- 4) Albrecht M, Kottmann C, Steinle S, Rottler E, Ehrenthal J, Römpf A, Waller C: Bindungsbezogener Stress bei Reizdarmpatienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. In: Benecke C, Beutel M E, Doering S, Erim Y, Friederich H C, Frommer J, Geiser F, Gündel H, Henningsen P, Herpertz St, Herrmann-Lingen C, Heuft G, von Känel R, von Klitzing K, Köllner V, Kruse J, Lahmann C, Löwe B, Schüßler G, Teufel M A, Waller C (Hrsg) *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie* 65, Vandenhoeck und Ruprecht GmbH und Co. KG, Göttingen, S. 42 (2019)
- 5) Andresen V, Frieling T: Definitionen des Reizdarmsyndroms: Historische Entwicklung und Update. *Der Gastroenterologe* 12: 108-113 (2017)
- 6) Asendorpf J B, Banse R, Wilpers S, Neyer F J: Beziehungsspezifische Bindungsskalen für Erwachsene und ihre Validierung durch Netzwerk- und Tagebuchverfahren. *Diagnostica* 43: 289-313 (1997)
- 7) Axelrod J, Reisine T D: Stress hormones: their interaction and regulation. *Science* 224: 452-459 (1984)
- 8) Baek H J, Cho C H, Cho J, Woo J M: Reliability of ultra-short-term analysis as a surrogate of standard 5-min analysis of heart rate variability. *Telemedicine Journal and e-Health* 21: 404-414 (2015)

- 9) Banerjee A, Sarkhel S, Sarkar R, Dhali G K: Anxiety and Depression in Irritable Bowel Syndrome. *Indian Journal of Psychological Medicine* 39: 741-745 (2017)
- 10) Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell G S, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate A M, Grady E F, Bunnett N W, Collins S M, Corinaldesi R: Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 126: 693-702 (2004)
- 11) Bartholomew K, Horowitz L M: Attachment styles among young adults: A test of a four-category model. *Journal of personality and social psychology* 61: 226-244 (1991)
- 12) Behrends J C: Vegetatives Nervensystem. In: Behrends J C, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E (Hrsg) *Physiologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 558-580 (2010)
- 13) Ben-Israel Y, Shadach E, Levy S, Sperber A, Aizenberg D, Niv Y, Dickman R: Possible Involvement of Avoidant Attachment Style in the Relations Between Adult IBS and Reported Separation Anxiety in Childhood. *Stress and health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress* 32: 463-471 (2016)
- 14) Birkett M A: The Trier Social Stress Test. Protocol for Inducing Psychological Stress. *Journal of Visualized Experiments* 56: 3238 (2011)
- 15) Bohmelt A H, Nater U M, Franke S, Hellhammer D H, Ehlert U: Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls. *Psychosomatic Medicine* 67: 288-294 (2005)
- 16) Bolino, C, Piacentino D, Vazquez H, Agdamus M, Asade M, Furia M, Facio L, Quadri I D, Lien Y Y, Corazziari E, Iantorno G: Attachment Styles in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS) and their Relationship with IBS Severity and Subtypes. *Gastroenterology* 148: 659-660 (2015)

- 17) Buchheim A, George C, West M: Das Adult Attachment Projective (AAP) ± Gütekriterien und neue Forschungsergebnisse. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 53: 419-427 (2003)
- 18) Canavan C, West J, Card T: The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clinical Epidemiology* 6: 71-80 (2014)
- 19) Carpenter L L, Carvalho J P, Tyrka A R, Wier L M, Mello A F, Mello M F: Decreased ACTH and Cortisol Responses to Stress in Healthy Adults Reporting Significant Childhood Maltreatment. *Biological psychiatry* 62: 1080-1087 (2007)
- 20) Carrasco G A, van de Kar L D: Neuroendocrine pharmacology of stress. *European Journal of pharmacology* 463: 235-272 (2003)
- 21) Chang L: The Role of Stress on Physiological Responses and Clinical Symptoms in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 140: 761-765 (2011)
- 22) Chang L, Sundaresh S, Elliott J, Anton P A, Baldi P, Licudine A, Mayer M, Vuong T, Hirano M, Naliboff B D, Ameen V Z, Mayer E A: Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility* 21: 149-159 (2009)
- 23) Chen M L, Ge Z, Fox J G, Schauer D B: Disruption of tight junctions and induction of proinflammatory cytokine responses in colonic epithelial cells by *Campylobacter jejuni*. *Infection and immunity* 74: 6581-6589 (2006)
- 24) Cheng P, Shih W, Alberto M, Presson A P, Licudine A, Mayer E A, Naliboff B D, Chang L: Autonomic response to a visceral stressor is dysregulated in irritable bowel syndrome and correlates with duration of disease. *Neurogastroenterology & Motility* 25: 650-659 (2013)
- 25) Cho H S, Park J M, Lim C H, Cho Y K, Lee I S, Kim S W, Choi M-G, Chung I-S, Chung Y K: Anxiety, Depression and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gut and Liver* 5: 29-36 (2011)
- 26) Chrousos G P: Stress and disorders of the stress system. *Nature reviews endocrinology* 5: 374-381 (2009)

- 27) Chrousos G P, Gold P W: The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama* 267: 1244-1252 (1992)
- 28) Deutzmann R: Hormonelle Regulation. In: Behrends J C, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig, J, Wagner C, Wischmeyer E (Hrsg) *Physiologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 334-408 (2010)
- 29) Dickhaus B, Mayer E A, Firooz N, Stains J, Conde F: Irritable Bowel Syndrome Patients Show Enhanced Modulation of Visceral Perception by Auditory Stress. *American Journal of Gastroenterology* 98: 135-143 (2003)
- 30) Dinan T G, Quigley E M, Ahmed S M, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, O'Mahony S, Shanahan F, Keeling P W: Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker?. *Gastroenterology* 130: 304-311 (2006)
- 31) Dobrek L, Friediger J, Furgała A, Thor P J: Autonomic nervous system activity in IBS patients estimated by heart rate variability (HRV). *Przegląd Lekarski* 63: 743-747 (2006)
- 32) Drossman D A, Camilleri M, Mayer E A, Whitehead W E: AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 123: 2108-2131 (2002)
- 33) Durakoglugil M E, Canga A, Kocaman S A, Akdogan R A, Durakoglugil T, Ergul E, Rakici H, Ilhan G, Bostan M: The effect of irritable bowel syndrome on carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and heart rate variability. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 14: 525-530 (2014)
- 34) Ehrental J C, Friedreich H-C, Schauenburg H: Separation Recall: Psychophysiological Response-patterns in an Attachment-related Short-term Stressor. *Stress & Health* 27: 251-255 (2011)
- 35) Ehrental J C, Schauenburg H: Separation Recall–Bindungsbezogene Stressreaktivität in verschiedenen Stichproben. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 58: 24 (2008)

- 36) Ehrental J C, Dinger U, Lamla A, Funken B, Schauenburg H: Evaluation of the German version of the attachment questionnaire "Experiences in Close Relationships-Revised" (ECR-RD). *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 59: 215-223 (2009)
- 37) Elsenbruch S, Lovallo W R, Orr W C: Psychological and Physiological Responses to Postprandial Mental Stress in Women with the Irritable Bowel Syndrome. *Psychosomatic Medicine* 63: 805-813 (2001)
- 38) El-Salhy M: Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World journal of gastroenterology* 18: 5151-5163 (2012)
- 39) Ernst G: Irritable bowel syndrome. In: Ernst G (Hrsg) *Heart Rate Variability*, Springer Verlag Heidelberg London New York Dordrecht, S. 247-252 (2014)
- 40) FitzGerald L Z, Kehoe P, Sinha K: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in women with irritable bowel syndrome in response to acute physical stress. *Western journal of nursing research* 31: 818-836 (2009)
- 41) Geliebter A, Gibson C D, Hernandez D B, Atalayer D, Kwon A, Lee M I: Plasma cortisol levels in response to a cold pressor test did not predict appetite or ad libitum test meal intake in obese women. *Appetite* 59: 956-959 (2012)
- 42) George C, Kaplan N, Main N: Adult Attachment Interview. Unpublished manuscript, Department of Psychology, University of California Berkeley: S. 8 (1996)
- 43) Gerson C D, Gerson M J, Chang L, Corazziari E S, Dumitrascu D, Ghoshal U C, Porcelli P, Schmulson M, Wang W A, Zali M: A cross-cultural investigation of attachment style, catastrophizing, negative pain beliefs and symptom severity in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility: The official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 27: 490-500 (2015)
- 44) Gold P W, Chrousos G P: Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular psychiatry* 7: 254 (2002)
- 45) Grossmann K E, Grossmann K: Bindung und menschliche Entwicklung: John Bowlby, Mary Ainsworth und die Grundlagen der Bindungstheorie. Klett-Cotta Verlag Stuttgart, S. 13-28 (2009)

- 46) Grundmann O, Yoon S L: Irritable bowel syndrome: Epidemiology, diagnosis and treatment: An update for health-care practitioners. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25: 691-699 (2010)
- 47) Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martinez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada J R: Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 56: 203-209 (2007)
- 48) Gulewitsch M D, Weimer K, Enck P, Schwille-Kiuntke J, Hautzinger M, Schlarb A: Stress reactivity in childhood functional abdominal pain or irritable bowel syndrome. *European Journal of Pain* 21: 166-177 (2017)
- 49) Hazan C, Shaver P: Romantic love conceptualized as an attachment process. *Journal of personality and social psychology* 52: 511-524 (1987)
- 50) Heitkemper M, Jarrett M, Cain K, Shaver J, Bond E, Woods N F, Walker E: Increased urine catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology* 91: 906-913 (1996)
- 51) Hellhammer J, Schubert M: The physiological response to Trier Social Stress Test relates to subjective measures of stress during but not before or after the test. *Psychoneuroendocrinology* 37: 119-124 (2012)
- 52) Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith R P: HADS-D Hospital anxiety and depression scale-deutsche Version, Testdokumentation und Handanweisung (3. aktualisierte und neu normierte Auflage), Hans Huber Hogrefe AG Bern (2011)
- 53) Hobfoll S E: Conservation of resources. A new attempt at conceptualizing stress. *The American Psychologist* 44: 513-524 (1989)
- 54) Hod K, Ringel-Kulkam T, Martin C F, Maharshak N, Ringel Y: High-sensitive C-Reactive Protein as a Marker for Inflammation in Irritable Bowel Syndrome. *Journal of clinical gastroenterology* 50: 227-232 (2016)
- 55) Jang A, Hwang S-K, Padhye N S, Meininger J C: Effects of Cognitive Behavior Therapy on Heart Rate Variability in Young Females with Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Parallel-group Trial. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 23: 435-445 (2017)

- 56) Jänig W: Autonomic Nervous System. In: Schmidt R F, Thews G (Hrsg) Human Physiology, Springer Verlag Berlin Heidelberg, S. 333-370 (1989)
- 57) Janssens K A M, Oldehinkel A J, Verhulst F C, Hunfeld J A M, Ormel J, Rosmalen J G M: Symptom-specific associations between low cortisol responses and functional somatic symptoms: The TRAILS study. *Psychoneuroendocrinology* 37: 332-340 (2012)
- 58) Janssens K A M, Zijlema W L, Joustra M L, Rosmalen J G M: Mood and Anxiety Disorders in Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia and Irritable Bowel Syndrome: Results from the LifeLines Cohort Study. *Psychosomatic Medicine* 77: 449-457 (2015)
- 59) Kano M, Muratsubaki T, Van Oudenhove L, Morishita J, Yoshizawa M, Kohno K, Yagihashi M, Tanaka Y, Mugikura S, Dupont P, Ly H G, Takase K, Kanazawa M, Fukudo S: Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome. *Scientific Reports* 7: 12425 (2017)
- 60) Karling P, Nyhlin H, Wiklund U, Sjöberg M, Olofsson B O, Bjerle P: Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 33: 572-576 (1998)
- 61) Kennedy P J, Cryan J F, Quigley E M, Dinan T G, Clarke G: A sustained hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress in irritable bowel syndrome. *Psychological medicine* 44: 3123-3134 (2014)
- 62) Kenneth C, Bilchick M D, Ronald D, Berger M D: Heart Rate Variability. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 17: 691-694 (2006)
- 63) Kirschbaum C, Pirke K-M, Hellhammer D H: The Trier Social Stress Test-A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology* 28: 76-81 (1993)
- 64) Konturek P C, Brozowski T, Konturek S J: Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *Journal of physiology and pharmacology* 62: 591-599 (2011)

- 65) Koochaki-Ravandi M, Monirpour N, Arj A: The role of attachment styles, quality of object relations and ego strength in predicting irritable bowel syndrome. *Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences* 19: 231-241 (2015)
- 66) Krumwiede A: Die Bindungstheorie nach John Bowlby und Mary Ainsworth. GRIN Verlag München, S. 1-12 (2001)
- 67) Kudielka B M, Hellhammer D H, Kirschbaum C: Ten Years of Research with the Trier Social Stress Test-Revisited. In: Harmon-Jones E, Winkielman P S (Hrsg) *Social Neuroscience, Integration biological and psychological Explanations of Social Behavior*, The Guilford Press New York, S. 56-83 (2007)
- 68) Kugler P: Autonomes Nervensystem. In: Kugler P (Hrsg) *Der menschliche Körper: Anatomie Physiologie Pathologie*, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH München, S. 440-444 (2017)
- 69) Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger C D: State-Trait-Angstinventar (STAI). Theoretische Grundlagen und Handanweisungen. Manual. Beltz Testgesellschaft Weinheim (1981)
- 70) Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff S C, Claßen M, Enck P, Frieling T, Haag S, Holtmann G, Karaus M, Kathemann S, Keller J, Kuhlbusch-Zicklam R, Kruis W, Langhorst J, Matthes H, Mönnikes H, Müller-Lissner S, Musial F, Otto B, Rosenberger C, Schemann M, van der Voort I, Dathe K, Preiß J C: S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM): *Zeitschrift für Gastroenterologie* 49, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York, S. 237-293 (2011)
- 71) Lazarus R, Folkman S: *Stress, appraisal and coping*. Springer publishing company New York, S. 226-260 (1984)
- 72) Lembo A, Zaman M, Jones M, Talley N J: Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 25: 1343-1350 (2007)

- 73) Levy K N, Ellison W D, Scott L N, Bernecker S L: Attachment style. *Journal of Clinical Psychology* 67: 193-203 (2011)
- 74) Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzl S, Lester S, Downie-Doyle S, Smith E, Drew P, Talley N J, Holtmann G: Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 132: 913-920 (2007)
- 75) Liu L, Cohen S, Schulz M S, Waldinger R J: Sources of somatization: Exploring the roles of insecurity in relationships and styles of anger experience and expression. *Social science and medicine* 73: 1436-1443 (2011)
- 76) Longstreth G F, Thompson W G, Chey W D, Houghton L A, Mearin F, Spiller R C: Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 130: 1480-1491 (2006)
- 77) Lovell R M, Ford A C: Effect of Gender on Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in the Community: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology* 107: 991-1000 (2012)
- 78) Main M: Kapitel 1: Aktuelle Studien zur Bindung. In: Gloger-Tippelt G. (Hrsg.) *Bindung im Erwachsenenalter: Ein Handbuch für Forschung und Praxis*, Verlag Hans Huber Hogrefe AG Bern, S. 17-48 (2012)
- 79) Main M, Solomon J: Discovery of an insecure-disorganized/disoriented attachment pattern: Procedures, findings and implication of behavior. In: Brazelton T B, Yogman M W (Hrsg) *Affective development in infancy*, Ablex publishing Norwood New York, S. 95-124 (1986)
- 80) Makker J, Chilimuri S, Bella J N: Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology* 21: 11353-11361 (2015)
- 81) Malik M: Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93: 1043-1065 (1996)
- 82) Manabe N, Tanaka T, Hata J, Kusunoki H, Haruma K: Pathophysiology underlying irritable bowel syndrome - from the viewpoint of dysfunction of autonomic nervous system activity. *Journal of Smooth Muscle Research* 45: 15-23 (2009)

- 83) Martinez-Martinez L A, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniesta M, Martinez-Lavin M: Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *Journal of Clinical Rheumatology* 20: 146-150 (2014)
- 84) Maunder R G, Hunter J J, Atkinson L, Steiner M, Wazana A, Fleming A S, Moss E, Gaudreau H, Meaney M J, Levitan R D: An Attachment-Based Model of the Relationship between Childhood Adversity and Somatization in Children and Adults. *Psychosomatic Medicine* 79: 506-513 (2017)
- 85) Mayer E A, Naliboff B D, Chang L, Coutinho S V: Stress and irritable bowel syndrome. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 280: 519-524 (2001)
- 86) Mazur M, Furgala A, Jablonski K, Madroszkiewicz D, Ciecko-Michalska I, Bugajski A, Thor P J: Dysfunction of the autonomic nervous system activity is responsible for gastric myoelectric disturbances in the irritable bowel syndrome patients. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society* 58: 131-139 (2007)
- 87) Mazurak N, Seredyuk N, Sauer H, Teufel M, Enck P: Heart rate variability in the irritable bowel syndrome: a review of the literature. *Neurogastroenterology & Motility* 24: 206-216 (2012)
- 88) McEwen B: The Brain is the Central Organ of Stress and Adaptation. *NeuroImage* 47: 911-913 (2009)
- 89) Mönnikes H: Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Journal of clinical Gastroenterology* 45: 98-101 (2011)
- 90) Munck A, Guyre P M, Holbrook N J: Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine reviews* 5: 25-44 (1984)
- 91) Myers B, Greenwood-Van Meerveld B: Role of Anxiety in the Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome: Importance of the Amygdala. *Frontier of Neuroscience* 3: 47 (2009)

- 92) Mykletun A, Jacka F, Williams L, Pasco J, Henry M, Nicholson G C, Kotowicz M A, Berk M: Prevalence of mood and anxiety disorder in self reported irritable bowel syndrome (IBS). An epidemiological population based study of women. *BMC Gastroenterology* 10: 88 (2010)
- 93) Nayem M, Begum N, Ferdousi S: Assessment of Autonomic Nerve System in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Bangladesh Society of Physiologist* 7: 53-59 (2012)
- 94) Nima A A, Rosenberg P, Archer T, Garcia D: Correction: Anxiety, Affect, Self-Esteem and Stress: Mediation and Moderation Effects on Depression. *PLoS ONE* 8: e73265 (2013)
- 95) Ohman L, Simren M: Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 7: 163-173 (2010)
- 96) Patacchioli F R, Angelucci L, Dellerba G, Monnazzi P, Leri O: Actual stress, psychopathology and salivary cortisol levels in the irritable bowel syndrome (IBS). *Journal of endocrinological investigation* 24: 173-177 (2001)
- 97) Pellissier S, Dantzer C, Mondillon L, Trocme C, Gauchez A-S, Ducros V, Mathieu N, Toussaint B, Fournier A, Canini F, Bonaz B: Relationship between Vagal Tone, Cortisol, TNF-alpha, Epinephrine and Negative Affects on Crohn's disease and Irritable bowel Syndrome. *PLoS One.* 9: e105328 (2014)
- 98) Penzes I, Czeglédi E, Szalai T D, Csala I: Adult attachment and parental bonding in irritable bowel syndrome and panic disorder - Implications for psychotherapy. *Ideggyogyaszati szemle* 69: 327-334 (2016)
- 99) Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano J L, Cremon C, Stanghellini V, De Giorgio R, Galmiche J P, Neunlist M: Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 58: 196-201 (2009)
- 100) Posserud I, Agerforz P, Ekman R, Björnsson E S, Abrahamsson H, Simrén M: Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress. *Gut* 53: 1102 (2004)

- 101) Pruessner M, Becharad-Evans L, Boekestyn L, Iyer S N, Pruessner J C, Malla A K: Attenuated cortisol response to acute psychosocial stress in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia research* 146: 79-86 (2013)
- 102) Punyabati O, Deepak K K, Sharma M P, Dwivedi S N: Autonomic nervous system reactivity in irritable bowel syndrome. *Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 19: 122-125 (2000)
- 103) Qin H-Y, Cheng C-W, Tang X-D, Bian Z-X: Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology* 20: 14126-14131 (2014)
- 104) Roohafza H, Bidaki E Z, Hasanzadeh-Keshteli A, Daghighzade H, Afshar H, Adibi P: Anxiety, depression and distress among irritable bowel syndrome and their subtypes: An epidemiological population based study. *Advanced Biomedical Research* 5: 183 (2016)
- 105) Rothgang G W, Bach J. Sozial-emotionale Entwicklung in Kindheit und Jugendalter. In: Rothgang G W, Bach J (Hrsg) *Soziale Konzepte der Bindungstheorie, Psychologie in der sozialen Arbeit, Entwicklungspsychologie*, Kohlhammer Verlag Stuttgart, 146-149 (2015)
- 106) Saha L: Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and evidence-based medicine. *World Journal of Gastroenterology* 20: 6759-6773 (2014)
- 107) Salahuddin L, Cho J, Jeong M G, Kim D: Ultra short term analysis of heart rate variability for monitoring mental stress in mobile settings. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*: 4656-4659 (2007)
- 108) Sandhu B K, Paul S P: Irritable bowel syndrome in children: pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World journal of gastroenterology* 20: 6013-6023 (2014)
- 109) Sapolsky R M, Romero L M, Munck A U: How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory and Preparative Actions. *Endocrine Reviews* 21: 55-89 (2000)

- 110) Sayuk G S, Gyawali C P: Irritable bowel syndrome: modern concepts and management options. *The American journal of medicine* 128: 817-827 (2015)
- 111) Seres G, Bardos G: Psychological Factors in Irritable Bowel Syndrome: Coping and Attachment. *Magyar Pszichologiai Szemle (Hungarian Psychological Review)* 61: 373-397 (2006)
- 112) Seyedmirzaee S, Hayatbakhsh M M, Ahmadi B, Baniasadi N, Bagheri Rafsanjani A M, Nikpoor A R, Mohammadi M: Serum immune biomarkers in irritable bowel syndrome. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 40: 631-637 (2016)
- 113) Shaffer F, Ginsberg J P: An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health* 5: 258 (2017)
- 114) Shaffer F, Shearman S, Meehan Z M: The Promise of Ultra-Short-Term (UST) Heart Rate Variability Measurements. *Biofeedback* 44: 229-233 (2016)
- 115) Smith S M, Vale W W: The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8: 383-395 (2006)
- 116) Spielberger C D, Gorsuch R L, Lushene R E: STAI Manual for the State Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologists Press Palo Alto (1970)
- 117) Spiller R C: Irritable Bowel Syndrome: Gender, Infection, Lifestyle or What Else?. *Digestive Diseases* 29: 215-221 (2011)
- 118) Stauss H M: Heart rate variability. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative* 285: 927-931 (2003)
- 119) Stein P K, Bosner M S, Kleiger R E, Conger B M. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *American Heart Journal* 127: 1376-1381 (1994)
- 120) Stern M J, Guiles R A, Gevirtz R: HRV biofeedback for pediatric irritable bowel syndrome and functional abdominal pain: a clinical replication series. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 39: 287-291 (2014)
- 121) Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M: Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Manual. Hans Huber Hogrefe AG Göttingen Bern Toronto (1997)

- 122) Szabo S, Tache Y, Somogyi A: The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief „Letter“ to the Editor of Nature. *Stress* 15: 472-478 (2012)
- 123) Tenzin K, Begum N, Ferdousi S: Effect of Moderate Physical Exercise on Autonomic Nerve System in Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Bangladesh Society of Physiologist* 10: 6-10 (2015)
- 124) Waldinger R J, Schulz M S, Barsky A J, Ahern D K: Mapping the road from childhood trauma to adult somatization: The role of attachment. *Psychosomatic Medicine* 68: 129-135 (2006)
- 125) Walter S A, Aardal-Eriksson E, Thorell L H, Bodemar G, Halbook O: Pre-experimental stress in patients with irritable bowel syndrome: high cortisol values already before symptom provocation with rectal distensions. *Neurogastroenterology and Motility* 18: 1069-1077 (2006)
- 126) Zhou Q, Zhang B, Verne G N: Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 146: 41-46 (2009)

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.