



MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Depression

Geschlechtsspezifische Untersuchungen von Biomarkern bei
gastrointestinalen und psychischen Beschwerdebildern

verfasst von / submitted by

Sophie Meinitzer, BSc

angestrebter akademischer Grad/ in partial fulfilment of the requirements for the degree
of

Master of Science (MSc)

Wien, 2019 / Vienna 2019

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 066 838

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Masterstudium Ernährungswissenschaften –
Public Health Nutrition

Betreut von / Supervisor

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dietmar Enko

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre eidesstattlich, dass ich die Arbeit selbständig angefertigt, keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt und alle aus ungedruckten Quellen, gedruckter Literatur oder aus dem Internet im Wortlaut oder im wesentlichen Inhalt übernommenen Formulierungen und Konzepte gemäß den Richtlinien wissenschaftlicher Arbeiten zitiert, durch Fußnoten gekennzeichnet bzw. mit genauer Quellenangabe kenntlich gemacht habe.

Wien, 2019

Unterschrift: _____

Danksagung

Es ist mir ein großes Anliegen, allen zu danken, die mich während des Schreibens meiner Masterarbeit, aber auch während meiner gesamten Studienzeit unterstützt und begleitet haben.

Für die Ermöglichung dieser Masterarbeit möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Betreuer Primar PD. Dr. Dietmar Enko, Vorstand des Instituts für medizinische und chemische Labordiagnostik am LKH Hochsteiermark bedanken. Ohne seine Enrgie und seine hohe wissenschaftliche Motivation wäre diese Studie nicht zustandegekommen. Weiters möchte ich mich bei Assoz.Prof. PD. Mag. Dr. Andreas Baranyi bedanken, der mich mit viel fachlichem Input unterstützt hat. Auch möchte ich mich beim Laborteam des Krankenhauses Steyr und dem Spezialanalytik Team des LKH Graz für die Analyse der Proben bedanken.

Sehr dankbar bin ich auch meinem Freund, Jakob Reiterer, für seine organisatorische Unterstützung und sein Verständnis während der gesamten Zeit des Schreibens.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht und mich in all meinen Entscheidungen unterstützt haben. Vor allem möchte ich mich meinem Vater danken, der durch die vielen fachlichen Diskussionen mit mir, einen wichtigen Teil zur Masterarbeit beigetragen hat. Meiner Schwester bin ich für die unzähligen gemeinsamen Stunden dankbar, vor allem weil ich in diesen Stunden alle Gedanken rund ums Studium in den Hintergrund drängen konnte.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Zusammenfassung.....	X
Abstract.....	XII
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Literaturteil.....	2
2.1. Gastrointestinale Beschwerden	2
2.2. Nahrungsmittelunverträglichkeiten	2
2.2.1. Fructosemalabsorption	4
2.2.2. Laktoseintoleranz.....	8
2.3. Diagnostik von Nahrungsmittelunverträglichkeiten	12
2.3.1. H ₂ -Atemtest	12
2.3.2. Genotypisierung.....	13
2.4. Funktionelle gastrointestinalen Störungen	14
2.4.1. Reizdarmsyndrom.....	14
2.5. Weitere Auslöser für gastrointestinale Symptome	18
2.6. Depression	19
2.6.1. Definition.....	19
2.6.2. Epidemiologie.....	20
2.6.3. Risikofaktoren.....	20
2.6.4. Pathologie	21
2.6.5. Behandlung	23
2.6.6. Diagnostik.....	24
2.7. Depression, Kohlenhydratmalabsorption und Biomarker im Serum	26
2.7.1. Anthropometrische Merkmale	26
2.7.2. Kohlenhydratmalabsorption	27
2.7.3. Lipidstoffwechsel	28
2.7.4. Eisenstoffwechsel	30
2.7.5. Vitaminstoffwechsel	31

2.7.6. Aminosäurestoffwechsel.....	33
2.7.7. Intestinale Biomarker.....	38
3. Material und Methoden	40
3.1. Patientenrekrutierung	40
3.2. Messung der anthropometrischen Daten	40
3.3. BDI Score	40
3.4. Messung der Blutparameter.....	41
3.4.1. Diagnostik von Kohlenhydratmalabsorptionen	41
3.4.2. Messung von Lipidparameter, Parameter des Vitamin-, Eisen- und Nierenstoffwechsels	42
3.4.3. Messung von Parametern des Aminosäurestoffwechsels	42
3.4.4. Messung von Intestinale Biomarker	44
3.4.5. Quotienten des Aminosäurestoffwechsels	45
4. Ergebnisse und Diskussion	46
4.1. Allgemeine Einführung zu Ergebnissen und Diskussion	46
4.2. Korrelation depressiver Symptome und Kohlenhydratmalabsorptionen mit Biomarkern	56
4.2.1. Korrelation mit anthropometrischen Daten	56
4.2.2. Korrelation depressiver Symptome mit der Diagnose Kohlenhydratmalabsorption	56
4.2.3. Korrelation mit Parametern des Lipidstoffwechsels.....	57
4.2.4. Korrelation mit Parametern des Eisenstoffwechsels	61
4.2.5. Korrelation mit dem Vitaminstatus.....	62
4.2.6. Korrelation mit dem Entzündungsparameter.....	63
4.2.7. Korrelation mit Parametern des Nierenstoffwechsels	64
4.2.8. Korrelation mit Parametern des Aminosäurestoffwechsels.....	64
4.2.9. Korrelation mit intestinalen Biomarker	69
5. Schlussbetrachtung	73
Literaturverzeichnis.....	75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifizierung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten	3
Abbildung 2: Umwandlung von Galaktose zu Glucose	8
Abbildung 3: Schema zum diagnostischen Vorgehen bei RDS.....	16
Abbildung 4: Beck's Depressions Test bei Fruktose und Laktose Malabsorption.....	28
Abbildung 5: Zusammenhang HDL Cholesterin und Mortalitätsrate.....	29
Abbildung 6: Zusammenhang Plasma-Tryptophan-Level und Depression.....	34
Abbildung 7: Tryptophan Metabolismus entlang des Kynurenin Abbauweges	35
Abbildung 8: Arginin Metabolismus	36
Abbildung 9a bis 9f: Geschlechtergetrennte Darstellung des Lipidstoffwechsels in Abhängigkeit des BDI Scores	59
Abbildung 10: Depressive symptoms and lipidprofile in women	60
Abbildung 11: Signifikante BDI Unterschiede mit den Parametern des Eisenstoffwechsels	62
Abbildung 12: Frauen zeigen signifikante depressionsabhängige Unterschiede mit dem 25 OH Vitamin D3 Spiegel.....	63
Abbildung 13: Korrelation der Serumkonzentrationen von Tryptophan mit steigendem BDI Score.....	65
Abbildung 14: TMAO Konzentrationen und Depression.....	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abgrenzung hereditärer Fruktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption;.....	6
Tabelle 2: Veränderungen beim Reizdarmsyndrom mit Biomarker-Potenzial.....	15
Tabelle 3: Pharmakologische Behandlung des Reizdarmsyndroms bei Erwachsenen ..	17
Tabelle 4: Diagnostische Kriterien für eine depressive Episode nach ICD 10	19
Tabelle 5: Patientencharakteristik in Abhängigkeit des Beck Depressions Scores (BDI)	48
Tabelle 6: Geschlechtsspezifische Korrelation des Beck Depression Score (BDI) bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Malabsorption, in Verbindung mit anthropometrischen Merkmalen und Biomarkern des Lipidstoffwechsels, des Eisenstoffwechsels, des Vitaminstatus, der Entzündung, der Nierenfunktion, des Aminosäuremetabolismus und des Intestinums.	52

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BCAAs	Verzweigkettige Aminosäuren
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CAAs	kompetitierenden Aminosäuren
ca.	cirka
cm	Zentimeter
CPS	Carbamoylphosphat-Synthetase I
CP	Carbamoylphosphat
DHAP	Dihydroxyacetonphosphat
dL	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
F6P	Fruktose-6-Phosphat
DSM-IV	4.Auflage des diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen
FGIS	funktionelle gastrointestinalen Störungen
GIT	Gastrointestinaltrakt
GAP	Glycerinaldehyd-3-phosphat
GABR	Global Arginine Bioavailability Ratio
HDL	High Density Lipoproteins
HAMD	Hamilton-Depressions-Ratingsskala
HMBT	H ₂ /Methan-Atem-Test
HPA	hypothalamisch-pituitär-adrenale
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KU	körperliche Untersuchung
ICD -10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision

IDO	Indolamin 2,3-Dioxygenase
LCT	Laktose-Hydrolase-Gens
LDL	Low Density Lipoproteins
m	Meter
mg	Milligramm
MAOIs	Monoaminoxidase-Inhibitoren
MCV	Mittleres Zellvolumen
mTor	mechanistic Target of Rapamycin
NADH	Nicotinamid Adenin Dinucleotid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
NO	Stickstoffmonoxid
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OCT	Ornithin-Carbamoyltransferase
OEGE	österreichische Gesellschaft für Ernährung
PC	Pyruvatcarboxylase
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
ppm	parts per million
Q	Quartile
QA	Quinolinsäure
RDS	Reizdarmsyndrom
SAMe	S-Adenosylmethionin
SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
SIBOS	small intestinal bacterial overgroth syndrome
sTfR	Löslicher Transferrin-Rezeptor
Tab.	Tabelle
TMAO	Trimethylaminoxid
Tf	Transferrinkonzentration
Trp	Tryptophan
UDP	Uridindiphosphat-Galaktose
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
3-OH-KYN	3-Hydroxy-Kynurenin

Zusammenfassung

Hintergrund: Kohlenhydratmalabsorption wird als einer der Risikofaktoren für die Entwicklung von Depressionen diskutiert. Die Art der Kommunikation über die Hirn-Darm-Achse (Brain-Gut-Axis) ist unklar. Es gibt Hinweise, dass die mikrobielle Zusammensetzung des Intestinums und die Permeabilität des Darms mit neuropsychiatrischen Symptomen korrelieren und die Blut-Hirnschranke durch intestinale mikrobielle Stoffwechselprodukte beeinflusst wird. Durch ausgeprägte geschlechtsspezifische Unterschiede im Magen-Darm-Beschwerdeprofil werden auch unterschiedliche Signalkaskaden bei Frauen und Männern vermutet.

Zielsetzung: Als Ziel dieser Masterarbeit wird die Erkennung von geschlechtsspezifischen Biomarkerprofilen, die Zusammenhänge zwischen gastrointestinalen Beschwerdebildern und neuropsychiatrischen Symptomen aufzeigen, definiert.

Methode: Insgesamt wurden 251 Patientinnen und Patienten im Alter von 18-70 Jahren mit gastrointestinalen Beschwerden in die Studie eingeschlossen. Gemessen wurden 50 Biomarker im Blut, die einen möglichen Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen Symptomen und Kohlenhydratmalabsorptionen aufzeigen könnten.

Ergebnis: Die gemessenen Biomarker wurden explorativ in der gesamten Kohorte und nach Malabsorptionstyp und Geschlechtern getrennt mit somatischen und depressiven Symptomen korreliert. Unter Einbeziehung aller Studienteilnehmer ohne Unterscheidung nach der Malabsorptionsdiagnose (n=251) konnte bei Frauen eine signifikante Korrelation mit den Lipidstoffwechselparametern LDL, HDL (Low und High Density Lipoproteinen), Triglyceriden, dem Vitamin D und den Aminosäuren Tryptophan, Ornithin, Glutamin und Glycin festgestellt werden. Bei Männern konnte hingegen lediglich eine signifikante Korrelation mit der Aminosäure Isoleucin und dem Trimethylaminoxid (TMAO), einem intestinalen Stoffwechselprodukt, entdeckt werden. In der selektiven Auswertung der Patientengruppe ohne Malabsorption konnte bei Frauen die signifikanten Korrelationen mit den Lipidparametern in gering veränderter Form (Cholesterin wird signifikant, HDL verliert die Signifikanz) und den Aminosäuren Tryptophan und Glutaminsäure bestätigt werden. Bei Männern ohne Malabsorption korrelierten der Eisenstoffwechsel, die Nierenfunktion, der Tryptophanmetabolit Kynurenin sowie das Isoleucin und erneut das TMAO mit Depressionssymptomen. Bei

Frauen mit der Diagnose Malabsorption standen HDL, Vitamin D, der die Vasodilatation beeinflussende Faktor ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin), das bioverfügbare Arginin (Ratio aus Arginin und den Metaboliten Citrullin und Ornithin) und die Aminosäuren Homocystein und Glycin in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit Symptomen einer Depression. Bei Männern mit Malabsorption war hingegen ausschließlich nur eine positive Korrelation bei den Triglyceriden zu erkennen.

Schlussfolgerung: Auf Basis der Auswertung lassen sich wesentliche biochemische und pathophysiologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen in Bezug auf depressive Symptome mit gastrointestinalen Beschwerden erkennen. Die Ergebnisse sollen zu einem besseren pathophysiologischen Verständnis der Erkrankung und zur verbesserten Diagnose und Therapie dieser Patientengruppe beitragen.

Abstract

Background: Carbohydrate malabsorption can be a risk factor for the development of depression. The way of communication via the brain intestinal axis is unclear. There is evidence that intestinal microbial composition and permeability correlate with neuropsychiatric symptoms and that the blood-brain-barrier is affected by intestinal microbial metabolites. Due to definitive gender-specific differences in the gastrointestinal complaint profile, different signal cascades are assumed in women and men.

Objective: The objective of this master thesis is the identification of gender-specific biomarker profiles, which show correlations between gastrointestinal and neuropsychiatric symptoms.

Methods: A total of 251 patients aged 18-70 with gastrointestinal complaints were included in the study. Overall 50 blood biomarkers were measured, which could be associated with neuropsychiatric symptoms and carbohydrate malabsorption.

Results: The biomarker measurements were correlated with somatic and depressive symptoms throughout the cohort and subgrouped by malabsorption type and sex. Including all study participants without differentiation according to the malabsorption diagnosis (n=251), a significant correlation with the lipid metabolism parameters LDL, HDL (low and high density lipoproteins), triglycerides, vitamin D and the amino acids tryptophan, ornithine, glutamine and glycine was found in women. In men, however, only a significant correlation with the amino acid isoleucine and trimethylamine oxide (TMAO), which is an intestinal metabolic product, was observed. In the selective evaluation of the patient group without malabsorption, the significant correlations with the lipid parameters in slightly altered form (cholesterol - became significant, HDL lost significance) and the amino acids tryptophan and glutamic acid were confirmed in women. In men without malabsorption, iron metabolism, kidney function, the tryptophan metabolite kynurenine, as well as isoleucine and again TMAO were correlated with depression symptoms. In women diagnosed with malabsorption, HDL, vitamin D, and ADMA (asymmetric dimethylarginine), the bioavailable arginine (ratio of arginine and the metabolites citrulline and ornithine) and the amino acids homocysteine and glycine showed significant correlations. In men with malabsorption, however, only a positive correlation was observed with triglycerides.

Conclusion: Regarding the evaluation, significant biochemical and pathophysiological differences between men and women in relation to depressive symptoms with gastrointestinal complaints were observed. The results have the potential to contribute for a better pathophysiological understanding of the disease and for an optimized diagnostic and therapeutical approach of this group of patients.

1. Einleitung und Fragestellung

Im Serum gemessene Biomarker, die eine sichere Zuordnung von gastrointestinalen Symptomen zu auslösenden Faktoren erlauben und eine entscheidende Rolle in der Therapie liefern, könnten ein wesentlicher Beitrag in der medizinischen Patientenversorgung liefern. Ein hoher Prozentanteil der Bevölkerung sind von funktionellen gastrointestinalen Störungen unklarer Ätiologie betroffen, die mit einem erheblichen Leidensdruck einhergehen (Lovell & Ford, 2012). Die Abgrenzung zu Nahrungsmittelunverträglichkeiten ist mit Funktionstests und genetischen Analysen zwar möglich, im Detail gibt es aber viele Unsicherheiten. Die tolerable Menge von symptomauslösenden Nahrungsmitteln ist individuell sehr unterschiedlich und Provokationstests wie etwa der Fruktose-Atemtest bringen positive Ergebnisse auch ohne begleitende gastrointestinale Symptome. Die Kommunikation des enteralen Nervensystems mit dem zentralen Nervensystem hat wahrscheinlich einen wesentlichen Einfluss in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Magen-Darm-Beschwerden. Deshalb wird der psychischen Situation eine zentrale Rolle zuerkannt. Untersuchungen der Hirn-Darm-Achse haben gezeigt, dass die mikrobielle Zusammensetzung des Intestinums (Mikrobiom) mit neuropsychiatrischen Symptomen korreliert, die Permeabilität der Blut-Hirnschranke durch intestinale mikrobielle Stoffwechselprodukte beeinflusst wird und Kohlenhydratmalabsorption ein Risikofaktor für die Entwicklung von Depressionen sein kann (Lintner & Frey, o.J.). Abnorme Regelmechanismen im Serotoninstoffwechsel, Eisen und Vitaminhaushalt, Aminosäure und Lipidmetabolismus können ebenfalls wesentliche Auslöser oder Kofaktoren für neuropsychiatrische Symptome darstellen (Bender, Hagan, & Kingston, 2017; Berridge, 2017; Elovainio et al., 2010; Ogawa et al., 2014; Ohlsson et al., 2019; Richardson et al., 2015). Ziel der Studie ist es, Biomarker zu finden, die Zusammenhänge zwischen gastrointestinalen Beschwerdebildern und neuropsychiatrischen Symptomen aufzeigen. Die Abklärung einer vorliegenden Kohlenhydratmalabsorption (Laktose, Fruktose) ist dabei ein Schlüsselement, um zu einem besseren Verständnis des pathophysiologischen Mechanismus von psychischen Erkrankungen und Nahrungsmittelunverträglichkeiten zu kommen. Frauen und Männer zeigen dabei unterschiedliche Beschwerdep Profile, deshalb ist ein Schwerpunkt dieser Arbeit geschlechtsspezifische Unterschiede aufzuzeigen.

2. Literaturteil

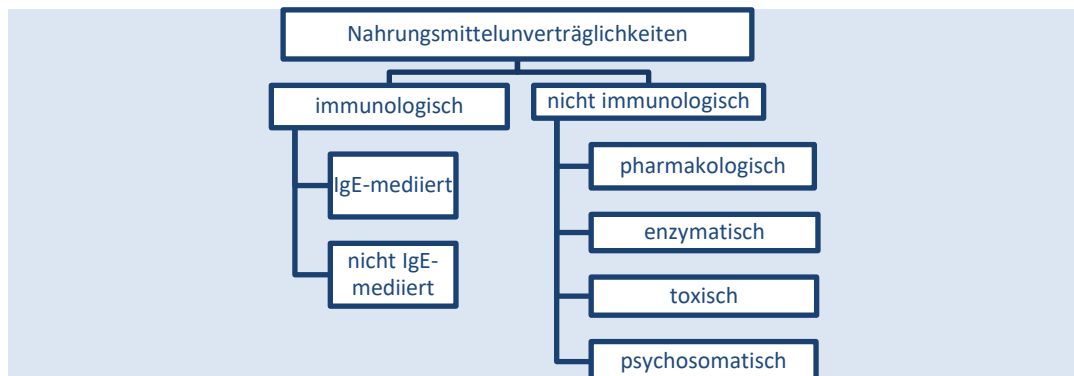
2.1. Gastrointestinale Beschwerden

Unter Gastrointestinalen Beschwerden versteht man Gesundheitsproblematiken, die sowohl im oberen als auch im unteren Gastrointestinaltrakt (GIT) auftreten können. Zu diesen zählen chronische und rezidivierende Bauchschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Obstipation und Flatulenzen (Greenberger, o.J.). Gründe für gastrointestinale Beschwerden sind sehr vielfältig. Auslöser sind nahrungsabhängige Beschwerden oder funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen, Magen- oder Duodenalulzera, Refluxerkrankungen, Tumore und akute oder chronische entzündliche Darmerkrankungen (Musial & Enck). In der vorliegenden Studie spielen nur die ersten beiden Ursachen eine Rolle, deshalb werden sie in Folge detaillierter beschrieben. Unspezifische gastrointestinale Beschwerden sind weltweit ein großes Problem. Die Prävalenz in der Bevölkerung liegt zwischen 6,6 und 25%, wobei Frauen doppelt so stark betroffen sind wie Männer (Hotz et al., 2000). Häufig sind Kohlenhydratmalabsorptionen Ursache von gastrointestinalen Problemen. Man schätzt, dass in den westlichen Ländern ungefähr 30% der Bevölkerung betroffen sind, aber nur 20-50% davon sind tatsächlich in Behandlung (Born, 2007).

2.2. Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Als Nahrungsmittelunverträglichkeiten werden körperliche Reaktionen auf Inhaltsstoffe von Lebensmitteln bezeichnet, die keine immunologischen Antworten des Körpers darstellen. Das sind pharmakologische, enzymatische, toxische und psychosomatische Reaktionen (Abb. 1). Sie sind streng von den Nahrungsmittelallergien abzugrenzen. Diese stellen immunologische Reaktionen auf Nahrungsmittelproteine dar. Durchschnittlich sind in etwa 6% der Kinder und etwa 3% der Erwachsenen von solchen Allergien betroffen (Jarisch, 2010). Im Vergleich dazu tritt eine Nahrungsmittelunverträglichkeit bei ca. 20 % der in westlichen Ländern lebenden Bevölkerung auf (Bischoff, 2012).

Abbildung 1: Klassifizierung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten; In Anlehnung an Reider (Reider, 2010).



Unter Nahrungsmittelunverträglichkeiten versteht man einen angeborenen oder erworbenen Enzymdefekt, der zu keiner Ausbildung von Antikörpern führt und keine Sensibilisierung des Immunsystems auslöst (OEGE, 2007). Dazu zählen unter anderem Malabsorptionen. Bei der Malabsorption handelt es sich um eine Resorptionsstörung von Nährstoffen in der Darmschleimhaut, bei der immer eine Darmerkrankung zu Grunde liegen muss (Biesalski, 2010b). Sie kann durch Enzym und Transporterdefekte in der Darmschleimhaut oder auch durch strukturelle Veränderungen der Schleimhaut auftreten. Man unterscheidet zwischen einer primären und einer sekundären Malabsorption (Beckh et al., 2009). Die primäre Malabsorption ist eine Störung der Membrantransportvorgänge ohne morphologische Veränderung der Darmschleimhaut und umfasst Erkrankungen wie die primäre Laktoseintoleranz und die Fruktosemalabsorption sowie weitere genetisch bedingte Stoffwechselstörungen. Die sekundäre Malabsorption umfasst alle erworbenen Darmerkrankungen (z.B. infektiöse und nicht infektiöse Enteritiden, maligne Dünndarmerkrankungen, Darmrestriktionen und weitere unspezifische Vorerkrankungen) (Biesalski, 2010b).

Zu den nicht immunologisch vermittelten Nahrungsmittelunverträglichkeiten zählen pseudoallergische Reaktionen z.B. die Histaminintoleranz oder die Reaktion auf andere biogene Amine wie z.B. Glutamat (China-Restaurant-Syndrom). Die pseudoallergischen Formen lassen sich von der Nahrungsmittelallergie nur schwer unterscheiden, da es in beiden Fällen zu einer Histamin-Ausschüttung kommt. Die Unterscheidung lässt sich nur durch Messung der IGE Antikörper treffen (Reider, 2010).

2.2.1. Fruktosemalabsorption

Struktur und Funktion

Fruktose gehört zu den Monosachariden und ist eine natürlich vorkommende, chemische Verbindung. Als Monosacharid ist die Fruktose eher selten in der Natur zu finden, sie tritt meist in Verbindungen wie Oligo- und Polysaccharide auf, beispielsweise in Saccharose oder Inulin (Pschyrembel, 1983). Sie ist auch als Lävulose oder Fruchtzucker bekannt. Fruchtzucker kann ohne Ausschüttung von Insulin in die Zelle gelangen (Elmadfa, 2015). Natürlicherweise ist Fruktose vor allem in Obst, Gemüse und Honig enthalten, wobei es hier starke Sortenunterschiede gibt. Hoch ist der Gehalt vorallem in Äpfeln, Rosinen oder Kirschen (OEGE, 2007).

Fruktose Metabolismus

Sofern die Fruktose nicht als Monosaccharid vorliegt wird sie im Darm durch enzymatische Aktivität aus Oligo und Polysaccharide freigesetzt und durch Monosaccharidtransporter (Glut 1 bis Glut 12) in die Blutbahn aufgenommen. Dort wird sie in zwei verschiedenen Stoffwechselwege abgebaut, entweder über den Muskel oder über die Leber. Der Stoffwechselweg über den Muskel ist dem der Glucose sehr ähnlich. Durch die Hexokinase wird Fruktose zu Fruktose-6-Phosphat (F6P) phosphoryliert, danach erfolgt die Glykolyse. In der Leber ist statt der Hexokinase die Glucokinase vorhanden. Diese weist im Vergleich zur Hexokinase eine geringere Bindungsaffinität zur Fruktose auf. Bei der Umwandlung in der Leber sind sieben Enzyme involviert. Das Enzym Fructokinase katalysiert die phosphorylierte Form der Fruktose durch ATP zu Fruktose-1-Phosphat. Fruktose-1-Phosphat wird durch das Enzym Fruktose-1-Phosphat-aldolase in Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd gespalten. Das Glycerinaldehyd kann entweder durch die Glycerinaldehyd-Kinase zum Glykolysezwischenprodukt Glycerinaldehyd-3-phosphat (GAP) katalysiert werden, oder durch die Katalyse der Glycerin-Kinase und der Glycerinphosphat-Dehydrogenase zum Zwischenprodukt Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) umgewandelt werden. Mit Hilfe der Triosephosphat-Isomerase wird aus DHAP das verwendbare GAP. Damit ist der wesentlichste Vorbereitungsschritt zur Gewinnung der Energieäquivalenten ATP und NADH abgeschlossen (Voet, Voet, & Pratt, 2010).

Definition der Fruktosemalabsorption

„Als Fructosemalabsorption wird eine unphysiologisch begrenzte, zu niedrige Aufnahmekapazität von unter 25 g Fruktose pro Stunde mit gleichzeitigem Auftreten von typischen gastrointestinalen Beschwerden wie Blähungen, Stuhlnunregelmäßigkeiten, weichem Stuhl oder Diarrhö nach Verzehr bezeichnet“ (Schäfer, 2009, S. 697).

Arten der Fruktosemalabsorption

Die intestinalen Fruktosemalabsorption ist eine funktionelle Störung bei der es zu einer verminderten Resorption von Fruktose aus dem Darm kommt (Ledochowski et al., 2000). Grund dafür ist eine reduzierte Funktionstüchtigkeit des Transportsystems GLUT 5 (OEGE, 2007). Durch die mangelnde Aufnahme im Dünndarm kann der aus der Nahrung zugeführte Fruchtzucker in den Dickdarm gelangen und dort von anaeroben oder mikroaerophilen Bakterien verstoffwechselt werden. Diese Bakterien bauen die Fruktose zu Wasserstoff, Kohlendioxyd und kurzkettigen Fettsäuren ab. Die durch diesen Prozess entstandene Stoffe fallen in hohen Konzentrationen an, die wiederum Auslöser für die typischen Beschwerden einer Fruktosemalabsorption sind. Kohlendioxyd führt zu Blähungen und ist an der Bildung von kurzkettigen Fettsäuren beteiligt, die eine osmotische Diarrhö auslösen. Fruktosemalabsorption verläuft in vielen Fällen symptomlos ab (Ledochowski et al., 2000). Laut einer Studie (Born, 2007) weisen nur rund die Hälfte der Patienten Fruktosemalabsorption-Symptome auf. Ob diese auftreten, hängt stark von der Art und Menge der Bakterien ab (Ledochowski et al., 2000) und ob die Fermentationsprozesse im Dünndarm oder im Dickdarm ablaufen. Für gewöhnlich ist der Dünndarm sehr wenig von Bakterien besiedelt, der Dickdarm hingegen sehr reich an Mikroorganismen. Die Fermentation verläuft daher im Dickdarm tendenziell eher problemlos ab als im Gegensatz zum Dünndarm, wo Beschwerden ausgelöst werden (Datta & Ledochowski, 2010).

Die hereditäre Fruktoseintoleranz ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung. Dabei kommt es zu einer Aktivitätsminderung des Enzyms Aldolase B, dass die aus der Nahrung aufgenommen Fruktose in die Stoffwechselwege der Glykolyse und Glukoneogenese einschleust. Das Fruktose-1-Phosphat kann nicht abgebaut werden und kumuliert. Dadurch kommt es häufig zu gastrointestinalen

Störungen, Hypoglykämien, Leberfunktions- und renal tubuläre Störungen (Wendel & all, 2014). Nur durch eine fruktosefreie Ernährung ist ein symptomfreies Leben möglich.

Tabelle 1: Abgrenzung von hereditärer Fruktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption;
In Anlehnung an Datta & Ledochowski (Datta & Ledochowski, 2010)

	<u>Hereditäre Fruktoseintoleranz</u>	<u>intestinalen Fruktosemalabsorption</u>
Defekt	Angeborener Enzymdefekt (Aldolase B-Mangel=Fruktose-1,6-Biphosphat Aldolase EC 4.1.2.13)	Defektes Transportsystem von Fruktose im Dünndarm (Glut-5-Transporter), angeboren oder erworben
Prävalenz	1:20.00 (Cox, 1988) bis 1:100.00 (Gitzelmann et al., 1973)	1:3 (Born et al.; 1994)
Klinik	Hypoglykämie, Hepatopathie, Tubulusdefekte, Gerinnungsstörungen, Veränderungen des Purinstoffwechsels, Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Wachstumsstörungen	Blähungen, Bauchkrämpfe, osmotische Diarrhö aber auch Verstopfung, Fettstühle; Übelkeit, Müdigkeit; Depression, Vitamin- und Spurenelementmangel, niedriger Serumtryptophanspiegel, Sodbrennen, verstärkter Reflux
Diagnose	Molekulargenetische Untersuchungen (Mutation im Aldolase-B-Gen auf A149P oder N334K oder A174 oder G374S), ev. Leberbiopsie	H2-Atemtest

Begleiterscheinungen der Fruktosemalabsorption

Neben den oben erwähnten abdominalen Beschwerdebildern gibt es Studien, die zeigen, dass auch nicht abdominale Beschwerden auftreten können. Fruktosemalabsorption wird mit einer signifikant höheren Depressionsrate assoziiert. Die erhöhte Depressionsanfälligkeit kann auf eine durch die Fruktosemalabsorption entstandene Resorptionsstörung der essentiellen Aminosäure Tryptophan zurückzuführen sein. Durch eine zu geringe Menge an Tryptophan kommt es zur Verminderung der Serotoninsynthese und deshalb zu Depression und dem Symptom des Süßhungers. Sollten zusätzlich zur Fruktosemalabsorption noch weitere Typen von Kohlenhydratmalabsorption vorhanden sein, kann die Depressionsneigung verstärkt werden. Weiters scheinen ein Folsäure- und Zinkmangel mit einer Fruktosemalabsorption in Verbindung zu stehen. Der Folsäuremangel könnte aufgrund einer veränderten bakteriellen Besiedelung des Darms auftreten, der mit der Fruktosemalabsorption

assoziiert wird. Eine weitere Begleiterscheinung ist das „small intestinal bacterial overgrowth syndrom“ (SIBOS). Dabei handelt es sich um eine Fehlbesiedelung des Dünndarms mit Mikroorganismen aus dem Dickdarm. Dieser kann unter anderem durch eine defekte Ileozöklappe entstehen. Ein möglicher Auslöser dafür ist ein intraluminaler Druck, der durch das vermehrte Auftreten von Blähungen bei einer Fruktosemalabsorption entstehen kann. Die Verunreinigung betrifft vor allem das terminale Ileum (Datta & Ledochowski, 2010).

Prävalenz

Die Prävalenz einer Fruktosemalabsorption wird auf ein Drittel der westeuropäischen Bevölkerung geschätzt, aber nur die Hälfte der betroffenen Personen leiden an gastrointestinalen Beschwerden (OEGE, 2007). Dabei ist die Grenze der Erkrankung bei 25 g Fruktose pro Stunde definiert (Schäfer, 2009). In den letzten Jahren ist die Anzahl der Personen mit einer Fruktosemalabsorption stark angestiegen, Grund dafür könnte der erhöhte Konsum von Fruktose sein (Hermann & Bordewick-Dell, 2018). In den USA konnte ein Anstieg des Fruktosegehalts in Nahrungsmitteln zwischen 1960-2000 um beinahe 30% beschrieben werden, das ist eine Steigerung von 60 g Fruktose/Person und Tag auf 92 g/Person/Tag (Zimmer, 2007).

Therapie

Bei einer hereditären Fruktoseintoleranz ist eine strenge Fruktose-, Sorbit- und Saccharosefreie Diät zu befolgen. Bei der Fruktosemalabsorption hingegen versucht man, den Fruktose- und Sorbit-Gehalt soweit zu beschränken, dass keine Symptome mehr auftreten (Zimmer, 2007). Sorbit verwendet das gleiche Transportprotein GLUT 5 und blockiert die Aufnahme und verstärkt somit die Symptome. Obst mit hohem Fruchtzuckergehalt wie Äpfel, Birnen, Weintrauben und Zwetschken sollten vermieden werden. Verzichtet werden sollte auch auf Marille und Pfirsich, da sie einen sehr hohen Sorbitanteil besitzen. Wichtig ist es auf das Verhältnis Fruktose und Glucose zu achten (Fruktose: Glukose = 1), da durch Glucose die Aufnahme von Fruktose gefördert wird (OEGE, 2007).

2.2.2. Laktoseintoleranz

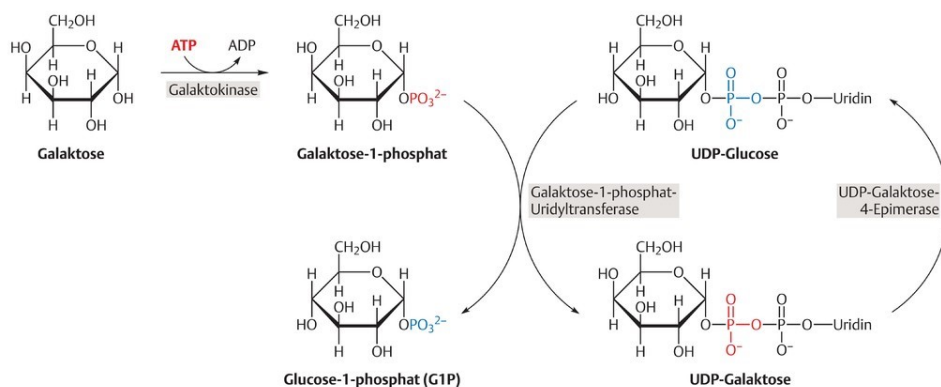
Aufbau und Funktion von Laktose

Laktose ist ein reduzierendes Disaccharid, dass sich aus den Monosacchariden Galaktose und Glucose zusammensetzt, welche über eine β -1,4-glykosidische Bindung verbunden sind (Biesalski, 2010a). Große Mengen an Laktose sind in natürlichen Milchprodukten enthalten. Für Personen mit einer Laktoseintoleranz gibt es mittlerweile eine Vielzahl an alternativen Produkten, bei denen Laktose in Glukose und Galaktose aufgespalten wurde, und somit problemlos vertragen wird (OEGE, 2018).

Metabolismus von Laktose

Mit Hilfe des Enzyms Laktase wird Laktose im Darm in Galaktose und Glucose gespalten. Galaktose wird wie Fruktose insulinunabhängig verstoffwechselt (Biesalski, 2010a). Nachdem Galaktose resorbiert wurde, wird sie über die Pfortader zur Leber transportiert. In der Leber wird Galaktose in Glukose umgewandelt.

Abbildung 2: Umwandlung von Galaktose zu Glucose (Rassow, 2016)



Wie man in der Abb. 2 erkennen kann, wird Galaktose zu Galaktose-1-Phosphat phosphoryliert. Im nächsten Schritt entsteht die Uridindiphosphat-Galaktose (UDP-Galaktose), das mit Galaktose-1-phosphat reagiert. Mit Hilfe der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase kann nun das Galaktose-1-Phosphat aufgenommen und dafür das Glucose-1-Phosphat abgegeben werden. Im letzten Schritt kann durch die UDP-Galaktose-4-Epimerase die UDP-Galaktose durch Epimerisierung zu UDP-Glucose

umgewandelt werden. Die daraus gebildete UDP-Glucose kann entweder sofort zur Synthese von Glykogen verwendet werden oder mit Galaktose-1-phosphat reagieren. Bei einer Reaktion mit Galaktose-1-phosphat entsteht ein Reaktionszyklus bei dem Galaktose-1-phosphat aufgenommen und Glucose-1-phosphat abgegeben wird (Rassow, 2016).

Laktoseintoleranz

Kommt es zu einem Mangel an dem Enzym Laktase spricht man von einer Laktoseintoleranz. Die Laktose kann nicht in ihre Monosaccharide (Galaktose und Glukose) aufgespalten werden und kann nicht im Dünndarm resorbiert werden. Es gelangt unverdaute Laktose in den Dickdarm die, wie bei der Fruktose, von Bakterien verstoffwechselt wird. Beim Abbau bilden sich Wasserstoff, Kohlendioxid und kurzkettige Fettsäuren. Diese Bakterien können auch biogene Amine bilden, weshalb auch unspezifische Symptome außerhalb des Darmbereichs entstehen können. Beispiel dafür wäre das Histamin, dessen Ausgangssubstanz das Histidin ist. Es kann Pseudoallergien, Clusterkopfschmerzen, Koliken und Flushes (anfallartig auftretende Rötung im Gesicht) verursachen (Ledochowski, Bair, & Fuchs, 2003).

Formen der Laktoseintoleranz

Der primären Laktoseintoleranz liegt eine genetische Veranlagung zugrunde. Sie ist die am häufigsten vorkommende Form. Aufgrund eines Mangels an Laktase kann Laktose nicht ausreichend abgebaut werden. Es kommt zu unterschiedlich stark ausgeprägten Beschwerden im Verdauungstrakt. Circa 75% der Weltbevölkerung sind davon betroffen (Thalhammer, 2010). Bei der primären Laktoseintoleranz vermindert sich die Laktaseaktivität meist zwischen dem 2 und 5. Lebensjahr. Wann die Abnahme genau stattfindet hängt von der durchschnittlichen adulten Hypolaktasie-Prävalenz der jeweiligen Population ab (Kerber, Oberkanins, & Ledochowski, 2010).

Der sekundären Laktoseintoleranz liegt kein genetischer Defekt zugrunde. Sie entsteht durch die Schädigung der Dünndarmschleimhaut, die wiederum zu einer Schädigung der Laktase-produzierenden Zellen führt. Die Schädigung kann unterschiedliche Ursache haben. Zöliakie, strahleninduzierte Enteritis, Operationen, infektiöse Enteritis und Infektionskrankheiten oder eine Fehlbesiedelung des Dünndarms. Sobald ein Teil der Resorptionsfläche geschädigt wurde, kommt es zu einer reduzierten Laktaseaktivität in

den Mikrovilli (fadenförmige Zellfortsätze, auch Zotten genannt, zur Verbesserung des Stoffaustausches). Nach einer Rotaviren-Infektion tritt diese Form der Laktoseintoleranz häufig bei Kindern auf (Ledochowski et al., 2003).

Der angeborene Laktasemangel ist eine autosomal rezessive Erbkrankheit, die mit dem völligen Fehlen der Laktaseaktivität einhergeht. Sie ist die am seltensten vorkommende Form der Laktoseintoleranz. Dabei können Betroffene bereits nach der Geburt keine Laktose mehr abbauen (Ledochowski et al., 2003). Säuglinge mit einem angeborenen Laktasemangel leiden bereits kurz nach dem sie zum ersten Mal gestillt oder mit Milch gefüttert wurden an wässrigen Durchfällen (Kerber et al., 2010).

Symptome

Typische Symptome sind ähnlich wie bei einer Fruktosemalabsorption, Bauchschmerzen, Diarrhö oder Blähungen. Bei der primären Laktoseintoleranz nehmen die Symptome erst ab dem Alter von zwei bis drei Jahren zu, da die Enzymaktivität geringer wird. Die Symptome sind individuell unterschiedlich. Nur 30% der Patienten mit geringer Laktaseaktivität verzichten auf laktosehaltige Produkte. Die Symptome treten typischerweise zwischen 3-4 Stunden nach der Zufuhr von Milchprodukten auf (Zimmer, 2007). Einige Studien fanden einen Zusammenhang zwischen Fruktosemalabsorption und Laktoseintoleranz. Es konnte herausgefunden werden, dass zwar die Laktoseintoleranz kein Auslöser für eine Depression ist, die Kombination einer Fruktose und Laktosemalabsorption aber zu Verstärkung von depressiven Verstimmungen führen kann (Datta & Ledochowski, 2010). Auch Zusammenhänge zwischen Osteoporose und einer Laktoseintoleranz werden in der Literatur beschrieben (Di Stefano et al., 2002). Erklärt wird dieses Phänomen damit, dass Personen mit einer Laktoseintoleranz Milch und Milchprodukte intuitiv vermeiden, wodurch weniger Kalzium aufgenommen werden kann. Weitere assoziierte Krankheiten, die bei einer laktosefreien Diät für Verbesserung gesorgt haben, sind chronische Ekzeme, Urtikaria, Kopfschmerzen und neuromuskuläre Symptome (Ledochowski et al., 2003).

Prävalenz

Die Laktosemalabsorption ist weltweit der häufigste vorkommende Enzymdefekt. Die meisten Säugetiere sowie 75% der gesamten Weltbevölkerung können nach dem abstillen wenig bis keine Laktase mehr bilden und weisen somit eine Laktosemalabsorption auf. In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass das Auftreten eines Laktosemangel vorwiegend mit der geografischen Lage zusammenhängt. In Skandinavien leiden nur 3-8%, in Deutschland etwas 13-14% und in Österreich ca. 20% der Bevölkerung darunter. Beinahe 70% der im Mittelmeerraum lebenden Personen und 98% der Afrikaner leiden an einer Laktoseintoleranz. In den asiatischen Ländern liegt die Prävalenz bei 87%. In den Ländern mit einer hohen Prävalenz wird durch bestimmte Verarbeitungsverfahren der Milch der Laktose-Gehalt stark abgesenkt. Beispiele sind der Feta-Käse aus Griechenland, der durch einen Fermentationsprozess kaum noch Laktose enthält oder auch der Kefir aus der Türkei (Biesalski, 2010b).

Therapie

Bei der Behandlung von Patienten mit Laktoseintoleranz wird eine individuelle Therapie empfohlen, da jede Person eine unterschiedliche Ausprägung hinsichtlich der Laktase-Reaktivität besitzt (Biesalski, 2010a). Zunächst wird mit einer laktosearmen (5-10 g Lactose/Tag) bzw. einer laktosefreien (1g Lactose/Tag) Diät begonnen. Produkte mit einem sehr hohen Laktosegehalt sind mit Milch zubereitete Produkte wie Pudding, Schokolade und Kuchen. Diese Lebensmittel sind bei einer laktosefreien Ernährung streng zu vermeiden. Um einem Kalziummangel vorzubeugen, der zu einer geringen Knochendichte und Osteoporose führen kann, wird empfohlen, Kalzium über andere Quellen wie Früchte, Gemüse und laktosefreie Milch zuzuführen (Zimmer, 2007).

2.3. Diagnostik von Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Kohlenhydratmalabsorptionen können sowohl durch direkte als auch durch indirekte Messmethoden nachgewiesen werden. Direkte Messmethoden sind genauer aber aufwendiger und für den Patienten belastender und werden deshalb seltener verwendet. Ein Beispiel dafür ist die Messung der enzymatischen Laktaseaktivität in Darmbiopsien, die ein wertvolles Instrument zur Quantifizierung der Disaccharidase-Aktivität darstellt und hauptsächlich als Diagnoseverfahren für die Laktosemalabsorption gilt. Indirekte Methoden sind die kostengünstige Alternative. Die Messung des Blutzuckers nach der Einnahme von Laktose war früher eine weit verbreitete Methode, die jedoch mit der Einführung von Wasserstoff-Ausatmungstests an Bedeutung verlor. Der H₂-Atemtest ist heutzutage die Standardmethode zur Diagnose von Kohlenhydratmalabsorptionen (Born, 2007).

2.3.1. H₂-Atemtest

Hierbei wird die Exhalationsluft nach der oralen Zufuhr von Kohlenhydraten auf Wasserstoffgas (H₂) gemessen. Das Wasserstoffgas wird nur von intestinalen Bakterien entwickelt, welches bei Gesunden in signifikanter Menge nur im Dickdarm zu finden ist. Das im Darm produzierte H₂ diffundiert in das Kapillarblut der Darmschleimhaut und gelangt von dort dann in die Lunge, wo beinahe das gesamte Wasserstoffgas abgeatmet wird. Der entstandene Wasserstoff wird mit gaschromatographisch gemessen.

Der H₂-Atemtest lässt sich für folgende gastrointestinale Diagnostik einsetzen:

- Zur Diagnose von Kohlenhydratmalabsorptionen
- Berechnung der Transitzeit von physiologisch nicht resorbierbaren Kohlenhydraten
- Bestimmung von bakterieller Fehlbesiedelung, wenn etwa die Glucose - bevor sie im Dünndarm resorbiert wird - von fehlbesiedelten Bakterien fermentiert wird und es dabei zur Bildung von Wasserstoff kommt (Keller et al., 2005).

Durchführung

Bei einer Laktoseintoleranz wird die Konzentration von H_2 vor und nach der oralen Gabe von 50g Laktose gemessen. Gemessen wird in einem Zeitraum von 2h, zuerst nach 15 Minuten und danach in Abständen von 30 Minuten. Kommt es zu einem Anstieg von >20 ppm (parts per million, 1mg pro 1 kg, oder 1 mL pro m^3) über den Ausgangswert, wird eine Laktosemaldigestion angenommen (Kerber et al., 2010).

Bei der Messung der Fruktosemalabsorption werden 25g Fruktose verabreicht. Wie bei der Messung der Laktoseintoleranz wird in einem Zeitraum von 2h gemessen, zuerst nach 15 Minuten und danach in Abständen von 30 Minuten. Auch hier ist der Anstieg über 20ppm H_2 über den Ausgangswert der Cut-Off für die Diagnose. Es kommt vor, dass durch die Gabe von Fruktose die Methan-produzierenden Bakterien stimuliert werden, und dabei den gesamten Wasserstoff aufbrauchen, sodass kein H_2 mehr in der Atemluft nachgewiesen werden kann. Deshalb sollte neben der H_2 -Bestimmung auch Methan in der Atemluft bestimmt werden. -Dadurch wird die Sensitivität des Tests auf 100% erhöht (Datta & Ledochowski, 2010).

2.3.2. Genotypisierung

Für die primäre Laktoseintoleranz wird ein Gentest verwendet, der zwei polymorphe Positionen (13910 C/T und 22018 G/A) in der DNA des Patienten analysiert. Dieser Polymorphismus befindet sich im Bereich des Laktose-Hydrolase-Gens (LCT) und wird zur Bestimmung der Persistenz oder Nicht-Persistenz des Laktose-Hydrolase-Enzyms bei Erwachsenen genutzt. Der Genotyp CC-13910/GG-22018 wird mit der Nicht-Persistenz dieses Enzyms assoziiert und ist daher bei Personen mit einer Laktoseintoleranz vorzufinden (Domínguez-Jiménez & Fernández-Suárez, 2017). Bei einer negativen Testung sollte zusätzlich ein H_2 -Atemtest durchgeführt werden um eine sekundäre Laktoseintoleranz auszuschließen (Kerber et al., 2010).

2.4. Funktionelle gastrointestinalen Störungen

Unter dem Begriff funktionelle gastrointestinale Störungen versteht man das Auftreten verschiedener chronischer oder wiederkehrender Symptome, denen weder strukturelle, organische oder biochemische Ursachen zu Grunde liegen. Dabei kann der gesamte Gastrointestinaltrakt betroffen sein (Klinkenberg, 1997). In der gastroenterologischen Praxis ist das Reizdarmsyndrom global gesehen einer der häufigsten diagnostizierten Erkrankungen (Keller & Layer, 2014).

2.4.1. Reizdarmsyndrom

Ein Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine Funktionsstörung des Darms, die meist mit abdominellen Schmerzen, Blähungen und Stuhlveränderungen einhergeht. Studien weisen darauf hin, dass das Reizdarmsyndrom mit psychosozialen Faktoren assoziiert wird, welche zu einer Veränderung der Darmmotilität führen kann (Porsch & Leibbrand, 2002). In 85% der Fälle konnte eine belastende Lebenssituation und bei 50% eine manifeste Depression oder Angsterkrankung festgestellt werden (Dress, 2004).

Epidemiologie

Vor 2009 ist durch das Fehlen einer standardisierten Definition nur begrenzt epidemiologisches Datenmaterial vorhanden bzw. sind die Studien nur schwer vergleichbar (Neidl & Ledochowski, 2010). Die Prävalenz variiert zwischen 1,1% - 45%, abhängig von dem Herkunftsland und den Auswertungskriterien. Bei Frauen ist das Risiko doppelt so groß, an einem Reizdarmsyndrom zu erkranken (Lovell & Ford, 2012). In Deutschland liegt die Prävalenz bei Frauen etwa bei 18% und bei Männern bei 8%. Seit 2009 gibt es die S3-Leitlinien des Reizdarmsyndroms der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. S3 bedeutet die höchste Qualitätsstufe eine Leitlinie, die alle Elemente einer systematischen Entwicklung durchlaufen hat (Layer et al., 2011).

Pathophysiologie

Bei einem Reizdarmsyndrom können verschiedene Funktionen des Darms gestört sein, wie Motilität und Sekretion sowie die persönliche Wahrnehmung des Erkrankten (Keller & Layer, 2014). Routinediagnostiken geben keine Auskunft über die Pathophysiologie

eines Reizdarms. Es wurden bereits einige Faktoren beschrieben, die mit einem Reizdarmsyndrom assoziiert wurden. Aus diesen Ergebnissen lässt sich zwar noch kein kausaler Zusammenhang ableiten aber sie geben wertvolle Hinweise auf die pathophysiologischen Vorgänge. In der folgenden Tabelle (Tab. 2) sind vielversprechende Biomarker, die bereits in verschiedenen Studien publiziert wurden, zusammengefasst (Layer et al., 2011).

Tabelle 2: Nachgewiesene Veränderungen beim Reizdarmsyndrom mit Biomarker-Potenzial (Layer et al., 2011)

potenzielle Biomarker	Veränderungen bei Reizdarm
Motilität	erhöhte Transitzeit bei RDS-D verringerte Transitzeit bei RDS-O
Sensitivität	z. T. erhöhte viszerale Sensitivität
Schleimhautpermeabilität	verringertes Gewebewiderstand verringerte Expression des Tight-Junction-Proteins ZO-1
Immunzellen in Schleimhautbiopsien – intraepitheliale T-Zellen, Mastzellen – Nerv-Mastzell-Assoziation	erhöhte Anzahl CD 3 ⁺ -Lymphozyten erhöhte Anzahl und Reaktivität c-kit und Tryptase positiver Zellen engere lokale Assoziation zwischen Nerven und Mastzellen
Immunmediatoren in Schleimhautbiopsien – Tryptase und andere Proteasen – Histamin – Proteasen – Zytokine – Defensine	erhöhte Freisetzung erhöhte Freisetzung erhöhte Freisetzung bei RDS-D erhöhte Freisetzung von IL 1β bei PI-RDS erhöhte Freisetzung von humanem β-Defensin 2
Nerven in Schleimhautbiopsien – Nervenfasern – viszerale Afferenzen	erhöhte Anzahl PGP 9.5 positiver Nervenfasern, erhöhte Substanz-P-Expression erhöhte TRPV1-Expression
Schleimhautbiopsie Überstände – Nervensensibilisierung	Aktivierung des ENS durch Histamin, Serotonin und Proteasen Aktivierung viszeraler Afferenzen
Immunmediatoren im Blut – Zytokine – HPA-Achse – Antikörper	erhöhte TH-2-Zytokinspiegel, erhöhte IL-6, IL-8, TNF-α, IL-1β Spiegel erhöhte ACTH und Kortisol-Spiegel Antikörper gegen bakterielles Flagellin
Serotoninmetabolismus – Serotoninspiegel – Enterochromaffine Zellen – Serotonin-Wiederaufnahme-Transporter (SERT)	erhöhte Serotonin-Plasmaspiegel bei RDS-D erhöhte Anzahl in Schleimhautbiopsien veränderte SERT-Expression und Funktion
Genexpression – Schleimhaut	erhöhte Expression von DKFZP56400823 (vermutliche Funktion: Schleimproduktion)
Stuhl – Mediatoren aus Immunzellen oder Mikrobiota – Mikrobiota	erhöhte Konzentration von humanem β-Defensin, Proteasen, S 100A12, Lactoferrin instabile Mikrobiota
Verhalten	veränderte Symptomperzeption

¹ ACTH = Adrenokortikotropes Hormon; RDS-O = Reizdarm vom Obstipationstyp; RDS-D = Reizdarm vom Durchfalltyp; ENS = enterisches Nervensystem; HPA Achse = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse; IL = Interleukin; ZO-1 = Zonula occludens 1, PI-RDS = postinfektiöses Reizdarmsyndrom, PGP = Protein gene product (panneuronaler Marker); TRPV1 = Transient Receptor Potential Vanniloid Receptor 1 (Marker viszeraler Afferenzen).

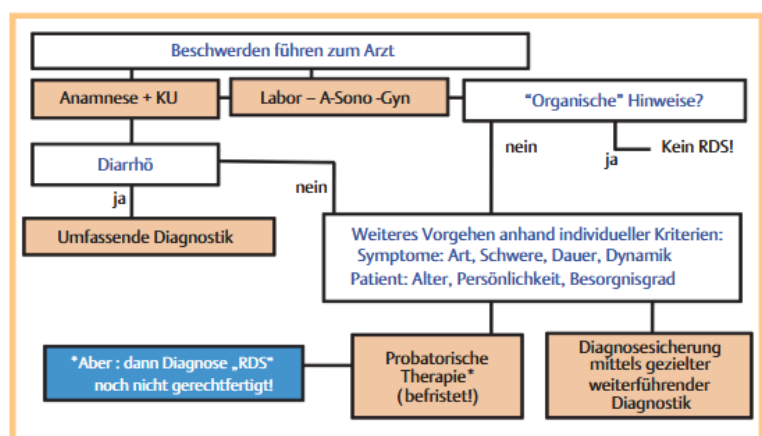
Reizdarmpatienten sind im Vergleich zu einer gesunden Gruppe häufiger von Malabsorptionen betroffen. Der Mechanismus, der dem Zusammenhang zwischen einem Reizdarmsyndrom und Nahrungsmittelunverträglichkeiten zu Grunde liegt, ist derzeit noch nicht erforscht. Studien deuten jedoch auf eine gemeinsame Ätiologie hin, die sowohl psychologische (z.B. Angst) als auch gastrointestinale Dysfunktion (z.B.

veränderter Darmtrakt oder viszerale Überempfindlichkeit) beinhaltet. Eine große Anzahl von Arbeiten in Tiermodellen und von Reizdarmpatienten hat Zusammenhänge zwischen dem psychologischen Zustand und Stresssituation mit Immunaktivierung in der Schleimhaut und der Freisetzung verschiedener Mediatoren gefunden, die die gastrointestinale Motorik und Sinnesfunktion verändern (Yang et al., 2014).

Diagnose

Um eine adäquate Diagnose stellen zu können müssen folgende Symptome auftreten: Es müssen mindestens 3 Monate lang chronische Darmbeschwerden aufgetreten sein, die meist mit einer Veränderung des Stuhlganges assoziiert sind. Der Patient hat so starke Beschwerden, dass seine Lebensqualität stark beeinträchtigt ist.,

Abbildung 3: Schema zum diagnostischen Vorgehen beim Verdacht auf ein Reizdarmsyndrom (Erstdiagnostik) (Layer et al., 2011)



In Abbildung 3 wird das Vorgehen bei Verdacht eines RDS genau beschrieben. Zuerst wird eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung (KU) durchgeführt. Weiters spielt bei der Reizdarmdiagnose das Ausschlussprinzip eine wichtige Rolle. Andere Krankheiten mit derselben Symptomatik müssen ausgeschlossen werden. Es dürfen keine Alarmsymptome berücksichtigt werden, die auf andere Krankheiten hindeuten könnten, wie zum Beispiel Fieber, Anämie, Gewichtsverlust oder Appetitlosigkeit. Laut der S3 Leitlinie werden folgende Laboruntersuchungen empfohlen: Blutbild, Entzündungsmarker und Urinstatus sowie Serum-Elektrolyte, Nierenfunktionsparameter, Leber- und Pankreasenzyme, Schilddrüsenhormone, Blutzucker, glykolisiertes

Hämoglobin (HbA1c), Stuhl-Mikrobiologie (vor allem bei Diarrhö), Zöliakie-AK (Transglutaminase-AK), Calprotectin A und Lactoferrin im Stuhl (Layer et al., 2011).

Therapie

Die derzeitigen Behandlungsmethoden dienen nicht der Ursachenbekämpfung, sondern sind eine Therapie zur Symptomlinderung, da bisher keine grundlegende Behandlungsmöglichkeit zur Bekämpfung eines Reizdarms bekannt ist. Nur wenige Patienten werden durch Symptombehandlung tatsächlich beschwerdefrei. Ziel der Therapie ist es, die Symptome unter Kontrolle zu bringen und damit eine Verbesserung der Lebensqualität zu bewirken. Ebenso müssen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten in die Therapie unbedingt miteinbezogen werden. Die vielfältige medikamentöse Therapie (siehe Tabelle 3 der S3 Leitlinie) kann bei Patienten eine Verbesserung bewirken, die Wirkung kann aber sehr unterschiedlich ausfallen. Je nach Symptomatik gibt es verschiedene Medikationen, die empfohlen werden (Keller & Layer, 2014).

Tabelle 3: Beispiele von gängigen Therapieschemata bei der pharmakologischen Behandlung des RDS von Erwachsenen (Layer et al., 2011)

Tab. A-1 Beispiele von gängigen Therapieschemata bei der pharmakologischen Behandlung des RDS von Erwachsenen.		
Präparate (alphabetisch geordnet)	Dosierung	Anmerkungen
Alosetron-Tabletten	2 × tgl. 0,5 bis 1 mg Tabletten	nur bei therapierefraktärer Diarrhö; nur in den USA im Rahmen eines Verschreibungsprogramms zugelassen
Amitriptylin-Tabletten	Dosis einschleichen: z. B. Beginn mit 1 × tgl. 12,5 mg oder 1 × tgl. 25 mg (typischerweise abends), Steigerung z. B. im Wochentakt um weitere 12,5 oder 25 mg bis insgesamt 1 × tgl. 50 mg oder maximal 1 × tgl. 75 mg	Dosierung niedriger als bei der antidepressiven Behandlung, verzögerter Eintritt der positiven Wirkung bei im Gegenzug oft frühzeitig einsetzenden Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Mundtrockenheit u. a.
Butylscopolamin 10 mg Dragees	3 – 5 × tgl. 1 – 2 Dragees	
Butylscopolamin (8 mg) / Paracetamol (800 mg) Suppositorium	bei akuten Schmerzen bzw. Schmerzverschlimmerung, bis zu max. 4 × tgl. für wenige Tage	keine Dauertherapie!
Flohsamenschalen	2 – 6 × tgl. 1 Messlöffel bzw. 1 Beutel; jeweils mit je 150 ml Wasser	auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten
Iberogast (Lösung)	3 × tgl. 20 Tropfen	
Laktulose-Saft	1 – 4 × tgl. 10 – 20 ml	Dauertherapie möglich
Loperamid 2 mg (verschiedene Zubereitungsformen)	Dosierung nach Bedarf, z. B. 1 × 2 mg bei jedem flüssigen Stuhlgang (bis zu ca. 5 – 8 × tgl.)	Dosis kann gesteigert werden, solange der Patient noch Durchfall hat; Dauertherapie möglich und manchmal notwendig; bei frühmorgendlichen Durchfällen prophylaktische Einnahme am Vorabend sinnvoll
Lubiproston-Tabletten	2 × tgl. 8 µg für RDS-O; 2 × tgl. 24 µg für chronische Obstipation	nur in den USA und in der Schweiz zugelassen
Mebeverin 135 mg bzw. 200 mg Retard-Tabletten	3 × tgl. 135 mg oder 2 × tgl. 200 mg retard	
Paroxetin	Dosis einschleichen: z. B. Beginn mit 1 × tgl. 10 mg (typischerweise morgens), Steigerung z. B. im 1- bis 2-Wochentakt um weitere 10 mg bis insgesamt 1 × tgl. 20 mg.	Dosierung niedriger als bei der antidepressiven Behandlung, verzögerter Eintritt der positiven Wirkung bei im Gegenzug oft frühzeitig einsetzenden Nebenwirkungen, z. B. Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Mundtrockenheit u. a.
PEG-Elektrolyt-Laxantien (Pulver zum Auflösen)	1 – 4 × tgl. 1 Beutel	Dauertherapie möglich
Pfefferminzöl; diverse verschiedene Zubereitungsformen	siehe Herstellerangaben	
Probiotika; unterschiedliche Stämme in unterschiedlichen Zubereitungsformen (vgl. Kapitel 5)	Therapieschemata unterschiedlich, siehe Herstellerangaben	diverse Probiotika auch in kommerziell erhältlichen Joghurt-Zubereitungen enthalten
Prucaloprid 1 oder 2 mg	1 × tgl. 2 mg bei Erwachsenen bzw. 1 × tgl. 1 mg bei Personen > 65 Jahre	Zulassung nur für Frauen, aber gleiche Wirksamkeit bei Männern anzunehmen
Rifaximin 200 mg Tabletten	2 – 3 × tgl. 1 – 2 Tabletten für 1 – 2 Wochen	Therapie kann bei Bedarf in Zyklen wiederholt werden
Simeticon; unterschiedliche Zubereitungsformen (z. B. Saft oder Kapseln)	1 – 5 Einzeldosen; insgesamt bis 400 mg tgl.	noch höhere Dosierungen sind möglich und können ggf. effektiver sein

2.5. Weitere Auslöser für gastrointestinale Symptome

Histaminintoleranz, Zöliakie sowie die Besiedelung der gastrointestinalen Schleimhaut mit dem Bakterium *Helicopacter pylori* können auch Ursache für gastrointestinale Beschwerden sein. Histamin wird von dem Enzym Diaminoxidase abgebaut, ist dieses nicht in ausreichender Menge vorhanden, spricht man von einer **Histaminintoleranz**. Typische Symptome sind neben den gastrointestinalen Beschwerden auch Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen und Asthma bronchiale (Jarisch, 2010). Die Prävalenz liegt bei etwa 1% der Bevölkerung, vor allem Frauen mittleren Alters sind davon betroffen (Maintz & Novak, 2011). Mittels Histaminreduktion und Reduktion von Biogenen Aminen lässt sich die Symptomatik rasch in den Griff bekommen. Auch die Gabe von mit Diaminoxidase gefüllten Kapseln sind möglich (Jarisch, 2010).

Helicopacter pylori ist ein gramm-negatives, spiralförmiges Bakterium, das bis zu 50% der Weltbevölkerung betrifft und in Entwicklungsländern eine höhere Prävalenz aufweist (Zeng & et, 2015). Dieses Bakterium kann einerseits zu chronischer Gastritis aber auch zu Magen und Zwölffingerdarmgeschwüren und dem Magenkarzinom vom intestinalen Typ führen (Speiser & Hirschl, 2017). Der *Helicobacter pylori* lässt sich mit einer Eradikationstherapie (Antibiotikaverabreichung) meist gut behandeln (DAZ, 2016).

Bei einer **Zöliakie** kommt es durch die orale Zufuhr von Gluten zu einer immunologischen Reaktion, die zu einer T-Lymphozyten-vermittelten Entzündung führt. Bei dieser Reaktion kommt es zur Atrophie der Dünndarmzotten. Die Prävalenz ist sehr unterschiedlich. Bei der amerikanischen, europäischen, australischen, nordafrikanischen und indischen Bevölkerung liegt diese bei 0,5%-1%. In den Ländern Finnland, Mexiko und bei saudi-arabischen Kindern konnte eine Prävalenz von 2%-5% festgestellt werden (Fritsche & Joost, 2010). Die Behandlung von Zöliakie ist nur erfolgreich durch eine lebenslange strenge glutenfreie Ernährung. Zu vermeiden sind Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel, Kamut, Emmer, Einkorn, Dinkel und alle Fertigprodukte die aus diesen Zutaten hergestellt werden (Schuppan & Zimmer, 2013).

2.6. Depression

2.6.1. Definition

Depression grenzt sich ab von den üblichen Stimmungsschwankungen und kurzlebigen emotionalen Reaktionen, die bei den Herausforderungen des Alltags auftreten. Erst nach einem andauern der Symptomatik, wie Gewichtsveränderung, Schlafstörungen, Gefühl der Wertlosigkeit, Konzentrationschwierigkeiten sowie Selbstmordgedanken, von mindestens 2 Wochen spricht man von einer Depression (Beesdo-Baum & Wittchen, 2011). Obwohl es bereits viele wirksame Therapien bei Depressionen gibt, erhalten weniger als die Hälfte der Betroffenen eine adäquate Behandlung (WHO, 2018). Anhand der ICD-Kriterien kann man zwischen einer leichten, mittelgradigen und schweren Depression unterscheiden. (Payk, 2010).

Tabelle 4: Diagnostische Kriterien für eine depressive Episode nach ICD 10 (Risch et al., 2012)

ICD-10	
A:	Die depressive Episode sollte mindestens zwei Wochen dauern.
B:	Mindestens zwei der drei folgenden Symptome liegen vor: 1. depressive Stimmung; 2. Interessen- oder Freudeverlust an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren; 3. verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit.
C:	Eines oder mehrere zusätzliche der folgenden Symptome, sodass die Gesamtzahl aus B. und C. mindestens 4 oder auch 5 ergibt: 1. Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls; 2. unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte unangemessene Schuldgefühle; 3. wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid oder suizidales Verhalten; 4. Klagen über oder Nachweis eines verminderten Denk- oder Konzentrationsvermögens, Unschlüssigkeit oder Unentschlossenheit; 5. psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung; 6. Schlafstörungen; 7. Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechender Gewichtsveränderung.
D:	In der Vorgeschichte finden sich keine manischen oder hypomanischen Episoden.
E:	Die Episode ist nicht auf einen Missbrauch psychotroper Substanzen oder auf eine organische psychische Störung zurückzuführen.

2.6.2. Epidemiologie

Laut WHO gehört die Depression zu den weltweit häufigsten Erkrankungen. Mehr als 300 Millionen Menschen sind davon betroffen (WHO, 2018). In der Primärversorgung weist im Durchschnitt jeder zehnte Patient depressive Verstimmungen auf. Eine schwere Depression tritt meist zwischen der mittleren Adoleszenz (Alter zwischen 13 und 17 Jahren) und 45 Jahren auf. Fast 40% der Betroffenen erleben ihre erste Episode der Depression vor ihrem 20igsten Lebensjahr. In jeder Altersklasse ist das Auftreten einer Depression bei Frauen doppelt so häufig wie bei Männern. Der geschlechtsspezifische Unterschied ist in der Art der Empfänglichkeit (biologisch und psychologisch) auf Umweltfaktoren begründet, die sowohl auf der Mikro- als auch auf der Makroebene wirken (Malhi & Mann, 2018).

2.6.3. Risikofaktoren

Es gibt einige Faktoren, die das Risiko für die Entwicklung einer Depression erhöhen. Dazu zählen das Geschlecht, der sozioökonomische Status, kulturelle Faktoren und psychosoziale Faktoren. Genetische Dispositionen oder biologische Faktoren können zusätzlich zu der Entwicklung einer Depression beisteuern, haben aber eher eine untergeordnete Rolle (Hautzinger, 1998; Malhi & Mann, 2018).

Geschlecht

Frauen weisen ein doppelt so hohes Risiko auf im Laufe ihres Lebens an einer Depression zu erkranken als Männer (Hautzinger, 1998). Bereits ab dem 12. Lebensjahr kann ein deutlicher Geschlechterunterschied erkannt werden. Die Geschlechterdifferenz hat ihren Höhepunkt während der Adoleszenz und geht danach wieder zurück und bleibt im Erwachsenenalter stabil (Salk, Hyde, & Abramson, 2017).

Soziale Status

Der soziale Status gibt an, an welcher Stelle eine Person in der Gesellschaft steht. Die Position ist unter anderem abhängig von Einkommen, Besitz und Macht (Ditton & Maaz, 2011). So wie bei anderen chronischen Erkrankungen korreliert der soziale Status und Depression miteinander. Je geringer der soziale Rang, desto höher das Risiko einer Depression und umgekehrt. Ein hoher sozialer Rang ist mit einem deutlich niedrigeren

Depressionsrisiko verbunden. Bildung und intakte soziale Bedingungen haben auch Einfluss. Laut der amerikanischen „Epidemiological Catchment Area Study“ haben Personen, die einen höheren Bildungsstatus aufweisen sowie Personen, die in einer ländlichen-kleinstädtischen Umgebung aufwachsen, eine geringere Depressionsrate (Hautzinger, 1998).

Psychosoziale Faktoren

Plötzlich auftretende Lebensereignisse oder traumatische Erfahrungen können Auslöser von schweren depressiven Störungen sein. Studien, die Auswirkungen von Stresssituationen auf Depressionen untersucht haben zeigten, dass lebensbedrohliche oder chronische Krankheiten, finanzielle Schwierigkeiten, Verlust der Beschäftigung, Trennung, Trauer und Gewalt eng mit der Entstehung von Depression korrelieren. Wobei auffällt, dass es Subgruppen gibt, die sehr widerstandsfähig gegen Stresssituationen sind, während andere Gruppen besonders anfällig erscheinen. Mögliche biologische Prädispositionen spielen vermutlich eine Rolle. Kinder, die Misshandlung, Missbrauch, Verlust und Vernachlässigung erlebt haben sind häufiger mit einer schweren Depression im Erwachsenenalter konfrontiert, wenn sie Stresssituationen ausgesetzt werden. (Malhi & Mann, 2018).

2.6.4. Pathologie

Das pathophysiologische Wissen zur Depression ist zwar erheblich fortgeschritten aber kein Modell kann alle Aspekte der Krankheit zufriedenstellend erklären. Daher ist es wichtig, den Fokus auf Mechanismen und Hypothesen zu konzentrieren, die aus klinischen Studien bereits abgeleitet werden konnten. Im folgenden Absatz werden diese Mechanismen genauer beschrieben (Malhi & Mann, 2018).

Monoamin-Hypothese

Die Beobachtung in der Mitte des 20. Jahrhunderts, dass das natürlich vorkommende antihypertensiv wirksame Reserpin schwere Depression auslösen konnte, in dem es die Menge der Monoamin-Neurotransmitter (Serotonin, Noradrenalin und Dopamin) reduzierte, führte über die neuropsychopharmakologische Grundlagenforschung zu einem Interesse an der potenziellen Rolle dieser Botenstoffe bei der Pathogenese einer depressiven Störung. Unterstützt wurde die Monoaminmangelhypothese durch die

Erkenntnisse über die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva und Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOIs), die durch die Wiederaufnahmehemmung die Konzentration der Neurotransmitter im synaptischen Spalt erhöhen (Segal, Kuczensky, & Mandell, 1974).

Hypothalamisch-pituitär-adrenale Achsenänderungen

Die hypothalamisch-pituitär-adrenale (HPA) Achse bzw. auch Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, steht seit vielen Jahrzehnten im Mittelpunkt der Depressionsforschung. Konsistent sind die Erkenntnisse bei schwereren Depressionen mit melancholischen Merkmalen, die verbunden sind mit Veränderungen in der HPA-Achse, vor allem bei einer erhöhten Menge an Plasma-Cortisol. Dieser biologische Zustand ist auf eine Kombination von stressinduzierter Freisetzung von Cortisol und einer beeinträchtigten Reaktion des Glukokortikoid Rezeptors zurückzuführen. Veränderungen der HPA-Achse sind auch mit einer Schwächung der kognitiven Funktionen verbunden. Trotz der Erkenntnisse der Wirkungsweise ist eine erfolgreiche Umsetzung in klinisch wirksame Behandlungen noch nicht erfolgt, und Behandlungen, die die Funktion der HPA-Achse verändern, wie Glukokortikoidrezeptor-Antagonisten, haben in klinischen Studien keine positiven Ergebnisse gebracht (Malhi & Mann, 2018).

Entzündung

Eine Entzündung ist ein weiterer pathogener Faktor, der einen möglichen Mechanismus der Depression erklärt. Neuere Forschungen haben gezeigt, dass entzündliche Erkrankungen die HPA-Achse aktivieren (Mastorakos, G, & Chrousos, GP, Weber, JS, 1993). Eine Erhöhung von Interleukin 6 (IL-6) korreliert beim depressiven Patienten signifikant mit der Erhöhung des Cortisols (Han & Yu, 2014). Entzündungen bewirken einen Anstieg von Zytokinen wie Interleukinen, TNF- α und Interferonen, die das Enzym Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO) und weitere Enzyme im Tryptophanstoffwechsel hochregulieren. Die IDO metabolisiert Tryptophan (dem Vorläufer von Serotonin) zum Kynurenin, und führt so zu einem reduzierten Tryptophanspiegel und damit zu einer Verringerung der zentralen Serotonin-Synthese (Heyes et al., 1992; Wichers & Maes, 2002). Darüber haben die Kynurenin Metaboliten wie etwa das 3-Hydroxy-Kynurenin (3-OH-KYN) und die Quinolinsäure neurotoxische und neurodegenerative Wirkungen. Es scheinen auch Beeinträchtigungen des Kynureninabbaufweges bei entzündungsbedingten

Depressionen im Zusammenhang mit Immuntherapie, Autoimmunerkrankungen und Infektionen zu bestehen (Won Jeon & Kim, 2017).

Genetische Faktoren

Eltern können an ihre Kinder nicht nur körperliche Charakteristiken weitergeben, sondern auch psychische Eigenschaften. Verwandte ersten Grades von Patienten mit schwerer Depression haben ein dreimal höheres Risiko, eine schwere depressive Erkrankung zu entwickeln, als diejenigen, die keine Verwandten ersten Grades mit einer Diagnose einer schweren Depression haben (Malhi & Mann, 2018). Insgesamt ist der Einfluss von genetischen Faktoren gering. Nur genetische Faktoren lösen keine Depression aus, dafür sind weitere Ursachen notwendig. Zwillings- und Adoptionsstudien haben gezeigt, dass die schwere Depression nur mäßig vererbbar ist (Wolfersdorf, 2010).

2.6.5. Behandlung

Bei der Behandlung einer Depression ist es wichtig, die multifaktorielle Entstehung zu berücksichtigen. In der Therapie gibt es zwei Säulen, die eine große Rolle spielen, und zwar die psychotherapeutische und die psychopharmakologische Strategie. Bei mittelschweren und schweren Depressionen erfolgt meist eine Kombination der beiden. Die psychotherapeutische Strategie allein ist meist nur bei leichten oder mittelschweren Depressionen wirksam. Sobald die Depression von psychotischen Symptomen begleitet ist, wird eine Pharmakotherapie empfohlen. Die Medikation wird entsprechend der Symptomatik mit antriebssteigernden oder dämpfenden Antidepressiva durchgeführt. Bei der Therapie ist eine Überwachung der Konzentration des Medikaments angeraten, um den Plasmaspiegels zu optimieren und die Patienten-Compliance zu überprüfen. Zur antidepressiven Monotherapie sind viele Studien bekannt, bei Kombinationsmethoden ist die Datenlage geringer. Zusätzlich zu diesen beiden Therapiesäulen werden Akupunktur, Elektrotherapien, Sport-, Bewegungs-, Kunst-, Musik-, und Tanztherapien angeboten (Stuppäck, 2011).

2.6.6. Diagnostik

Um eine Depression und den Schweregrad einer Depression diagnostizieren zu können, stehen verschiedene Messinstrumente zur Verfügung. Die international am häufigsten verwendeten Skalen um den Schweregrad einer Depression feststellen zu können, sind der Beck-Depressions-Inventar (BDI) und die Hamilton-Depressions-Ratingskala (HAMD) (Hautzinger, 1998).

Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Dieser Selbstbeurteilungsfragebogen besteht aus 21 Fragen. Ziel ist es, den Schweregrad einer Depression einzuschätzen. Der Test ist für Personen zwischen 13 bis 80 Jahren geeignet. Er kann sowohl im Bereich der Forschung aber auch im klinischen Bereich (Diagnostik oder Therapieerfolgsmessung) eingesetzt werden. Der Beck Depressionsfragebogen wurde 1996 mit einigen neuen Fragen ausgestattet, zur Erhöhung des Informationsgewinns. Um ihn von der früheren Form zu unterscheiden wird er als BDI II bezeichnet. Die diagnostischen Kriterien des BDI-II wurden an die 4.Auflage des diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen (DSM-IV) angepasst. Dieser Leitfaden wird von der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft für die Mayor Depression herausgegeben. Die Anwendung des BDI's ist sehr einfach, da er eine klare Struktur aufweist und somit keine besondere Einschulung benötigt wird. Die 21 Fragen sind auf zwei Protokollseiten gedruckt. Die Fragen zielen auf folgende Befindlichkeiten ab: Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, Verlust an Freude, Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, Selbstablehnung, Selbstkritik, Suizidgedanken, Weinen, Unruhen, Interessensverlust, Entschlusslosigkeit, Wertlosigkeit, Energieverlust, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Appetitveränderung, Konzentrationsschwierigkeiten, Ermüdung, Verlust an sexuellem Interesse. Der Zeitraum wird auf die letzten zwei Wochen eingeschränkt. Jede Antwort ist einem Wert zwischen null und drei zugeordnet. Nach der Aufsummierung ergibt sich ein Wert zwischen 0-63. Bei der Auswertung ist zu berücksichtigen, dass ein Wert über 13 als klinisch signifikant angesehen werden kann. Werte zwischen 14-19 deuten auf eine milde Ausprägung von depressiven Symptomen hin. Personen mit einer ausgeprägten Depression erreichen oft Werte, die deutlich über 20 Punkte hinausgehen (Hautzinger, Keller, & Kühner, 2011).

Hamilton-Depressions-Ratingskala (HAMD)

Die Hamilton-Depressions-Ratingskala gilt als Goldstandard zur Beurteilung der Schwere der Depression und ist in der Forschung weit verbreitet. Wesentliches Element dieses Messverfahrens ist, dass die Befragung durch einen Psychiater erfolgt und dass Beobachtungen während des Interviews in die Beurteilung einbezogen werden. Es sind verschiedene Versionen in Gebrauch. Jene mit 21 Fragen und einer mehrstufigen Kategorienskala, auf der die Intensität der entsprechenden Symptome beurteilt werden, wird häufig verwendet. In der klinischen Routine haben sich folgende Cut-Off-Werte bezüglich des Schweregrades bewährt: Werte unter 6 gelten als normal, Werte zwischen 7 und 17 als leichte Depression, Werte zwischen 18 und 24 als mittelgradige und alle Werte größer gleich 25 als schwere Depression (Härter, Bermejo, & Niebling, 2007).

2.7. Depression, Kohlenhydratmalabsorption und Biomarker im Serum

Der Begriff „Biomarker“ beschreibt ein Merkmal, das objektiv gemessen und bewertet werden kann und als Indikator für normale biologische Prozesse oder pathogene Prozesse eingesetzt werden kann (Strimbu & Tavel, 2010). Im Serum gemessene Biomarker, die eine sichere Zuordnung von gastrointestinalen Symptomen zu auslösenden Faktoren erlauben und eine entscheidende Rolle für die Therapie liefern, wären ein wesentlicher Beitrag in der medizinischen Patientenversorgung. Im folgenden Kapitel werden Biomarker beschrieben, die mögliche Zusammenhänge zwischen Kohlenhydratmalabsorptionen (Laktose, Fruktose) und neuropsychiatrischen Symptomen aufzeigen könnten.

2.7.1. Anthropometrische Merkmale

„Anthropometrie ist die Lehre der Ermittlung und Anwendung der Maße des menschlichen Körpers“ (Academic, o.J.). Zu den anthropometrischen Variablen zählen unter anderem Alter, Körpergröße und Körpergewicht (Komlos, 1993) und der daraus resultierenden Body-Mass-Index ($\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße}^2 (\text{m})$) (OEGE, 2006). Die Prävalenz von Übergewicht nimmt weltweit immer mehr zu und wird mittlerweile als eines der wichtigsten Gesundheitsprobleme der Welt angesehen. Nach Angaben der WHO gab es 2016 rund 2 Milliarden Erwachsene, von denen etwa 650 Millionen von Fettleibigkeit betroffen waren ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (World Obesity, o.J.). In der Literatur wird der Zusammenhang zwischen Adipositas und Depression sehr häufig beschrieben. Ergebnisse einer Metanalyse zeigen auf, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Adipositas und Depression in der Allgemeinbevölkerung besteht, der bei Frauen stärker ausgeprägt ist (Wit et al., 2010). In einer weiteren Übersichtsarbeit von Luppino, de Wit und Bouvy (2010) konnte gezeigt werden, dass Personen mit einer Adipositas ein um 55% höheres Risiko haben eine Depression zu entwickeln. Umgekehrt steigt bei Personen mit einer Depression das Risiko fettleibig zu werden um 58% (Luppino et al., 2010). Aber auch Untergewicht wirkt sich auf die Entstehung einer Depression aus (Jung et al., 2017). Zwischen Übergewicht und Malabsorption konnten keine Daten gefunden werden.

Auch unterschiedliche Lebensabschnitte haben Einfluss auf die Entwicklung von Depressionen. Die Altersdepression ist neben der Demenz die am weitesten verbreitet psychische Krankheit bei über 65-jährigen (Gühne, Stein, & Riedel-Heller, 2016). Eine Metaanalyse ergab bei über 75-Jährigen eine Prävalenz von 7,2% (95%-KI 4,4–10,6%) für schwere Depressionen und eine Prävalenz von 17,1% (95%-KI 9,7–26,1%) für depressive Symptomatik (Luppa et al., 2012). Zwischen der Adoleszenz und bis Mitte des 4. Lebensjahrzent entstehen die meisten schweren Depressionen (Malhi & Mann, 2018). Ein Zusammenhang zwischen Alter und dem Auftreten von Malabsorptionen ist noch nicht bekannt. Man weiß nur, dass eine niedrige Laktaseaktivität bei Kindern unter 3 Jahren sehr selten vorkommt. Nur in Südostasien konnte ein höheres Auftreten einer verminderten Laktaseaktivität vor dem ersten Lebensjahr gezeigt werden (Xu, 2015).

2.7.2. Kohlenhydratmalabsorption

Die Prävalenz einer Fruktosemalabsorption wird auf ein Drittel der westeuropäischen Bevölkerung geschätzt, aber nur die Hälfte der betroffenen Personen leiden an gastrointestinalen Beschwerden (OEGE, 2007). Die Inzidenz einer Laktosemalabsorption ist von Land zu Land sehr unterschiedlich, in den westlichen Ländern leiden ca. 3-20% der Bevölkerung an einer Laktosemalabsorption. Im Mittelmeerraum sind es bereits 70% und in afrikanischen Ländern liegt die Prävalenz bei 98% (Biesalski, 2010b).

Wie im Kapitel der Fruktosemalabsorption beschrieben, gibt es bereits einige Studien, die auf eine Korrelation zwischen Depression und einer Fruktosemalabsorption hinweisen (Datta & Ledochowski, 2010; Varea et al., 2005). Man vermutet, dass die erhöhte Depressionsneigung auf einen durch die Fruktosemalabsorption entstandenen Mangel an Serotonin hervorgerufen wird, der auf eine Resorptionsstörung der essentiellen Aminosäure Tryptophan zurückzuführen ist. Bei einer Studie mit 81 Frauen und 30 Männern konnte nur bei den Frauen ein signifikanter Zusammenhang der Depression mit Fruktosemalabsorption gefunden werden, der sich bei zusätzlichem Vorhandensein einer Laktoseintoleranz noch verstärkte. Bei isoliertem Vorhandensein einer Laktosemalabsorption war keine Korrelation zu erkennen (Abb. 4) (Ledochowski et al., 2000).

Abbildung 4: Beck's Depressions Inventar in Fruktose und Laktose Malabsorption bei Frauen (Ledochowski et al., 2000)

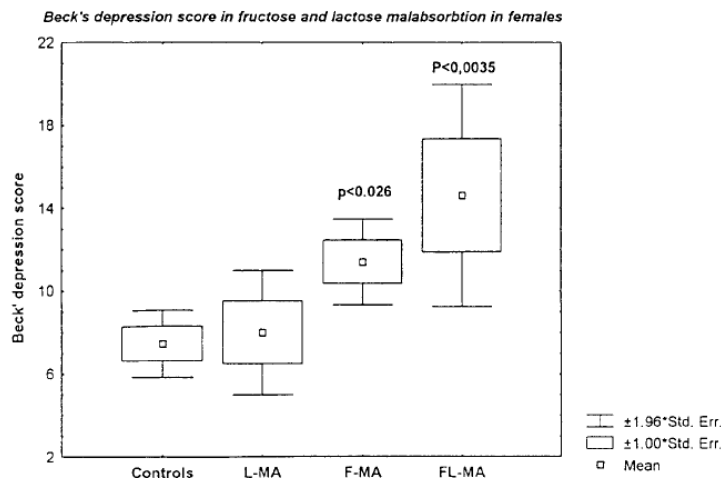


Fig 1. Association between Beck's depression score in fructose and lactose malabsorption in females compared to controls. L-MA: lactose malabsorption, F-MA: fructose malabsorption, FL-MA: combined fructose and lactose malabsorption.

In einer spanischen Studie mit 42 Jugendlichen mit Kohlenhydratmalabsorption und Depression wurde eine 28,5%ige Prävalenz depressiver Symptome in der Gruppe mit Kohlenhydratmalabsorption gefunden. In der Gruppe mit Depressionen fanden die Autoren eine um 71,4 % höhere Zuckerintoleranz gegenüber 15% bei gesunden Kontrollen (Varea et al., 2005).

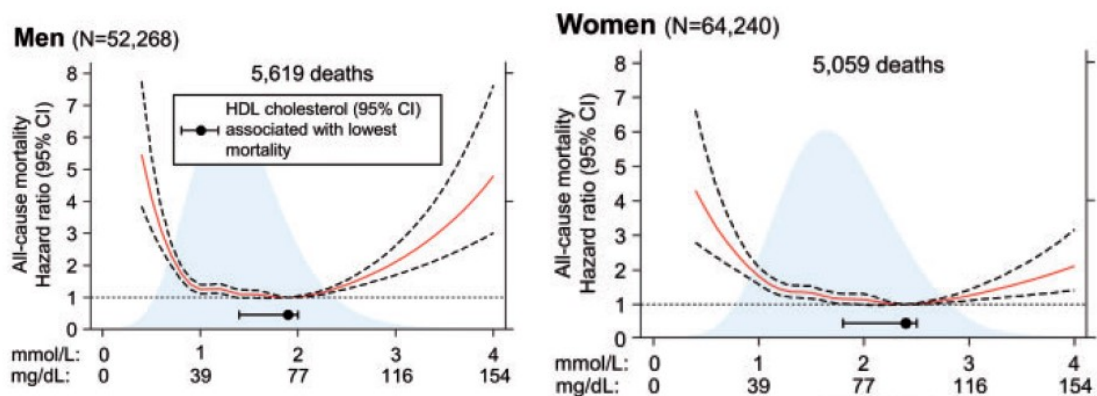
2.7.3. Lipidstoffwechsel

Der Zusammenhang zwischen Depression und dem Lipidstoffwechsel wird in der Literatur bereits seit einiger Zeit diskutiert (Elovainio et al., 2010). Zu den Parameter des Lipidstoffwechsels werden das Gesamtcholesterin, HDL, LDL und die Triglyceride gezählt (Zimmermann & Weber, 2010). Cholesterin ist Bestandteil der Zellmembran und des Myelins und hat deshalb einen wichtigen Einfluss auf die Entwicklung, Funktion und Stabilität von Synapsen. Es wird vermutet, dass Serumcholesterin die Hirnlipide und die Fluidität der Zellmembran direkt beeinflussen kann, mit sekundären Auswirkungen auf die serotonerge Neurotransmission (Engelberg, 1992). Eine weitere Hypothese lässt annehmen, dass eine Abnahme des Gesamtcholesterins im Serum oder des Lipoproteincholesterins niedriger Dichte (LDL-c) eine relative Zunahme der Fließfähigkeit der Gehirnzellmembran mit erhöhter präsynaptischer Serotonin-Wiederaufnahme und verminderter postsynaptischer Serotonin-Funktion bewirken

würde, was wiederum psychologische Zustände beeinflussen könnte (Diebold et al., 1998). Der Zusammenhang zwischen Depression und einer niedrigen LDL Konzentration wurde bereits in vielen wissenschaftlichen Arbeiten erforscht, wie eine Metastudie aus dem Jahre 2016 aufzeigt. Der Serum-LDL-Spiegel bei Depression wurde bei 36 Studien deutlich erniedrigt gefunden (Mean difference= -4,29 mg/dL, 95% KI=-8,19, -0,40, p=0,03) (Persons & Fiedorowicz, 2016).

Depression ist ein hoher Risikofaktor für Herzinfarkt, bei der die Lipidkonzentration auch eine wesentliche Rolle spielt (Yusuf et al., 2004). Die Interheart-Study in 52 Ländern mit über 26.000 Studienteilnehmern fand eine 3,5-fache Erhöhung des Risikos für Herzinfarkt bei Frauen (Odds Ratio 3,5, 95%KI 2,41-5,04) und eine 2,6-fache Erhöhung bei Männern (Odds Ratio 2,6, 95%KI 2,11-3,14) bei einem schlechten psychosozialen Index. Die Ergebnisse zwischen HDL Konzentration und Depression sind kontrovers. Ein niedriger HDL-Spiegel konnte in einigen Studien als Risikofaktor für die Entstehung von Depressionen gefunden werden (Horsten et al., 1997; Kim et al., 2006). Hingegen wurden in einer koreanischen Studie mit rund 5.000 Probanden von Oh et al (2017) Daten veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen einem erhöhtem HDL-Spiegel und einer Depression beschreiben. Vor allem bei Männern war der Zusammenhang sehr deutlich (Oh & TS, 2017).

Abbildung 5: aus Madsen et al (2017). Auf der x-Achse ist das HDL Cholesterin aufgetragen. Die Hazard Ratio Werte sind auf Alter und Geschlecht adjustiert (Madsen, Varbo, & Nordestgaard, 2017).



Diese Befunde erscheinen nicht widersprüchlich, wenn die Bedeutung des HDL Cholesterin in großen Mortalitätsstudien betrachtet wird (Abb. 5). Hohes wie niedriges HDL Cholesterin haben einen negativen Effekt. Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen hohen Triglyceriden im Serum und Depression, bipolaren Störungen und affektiven Störungen. In einer australischen Kohorte wurde gezeigt, dass hohe Triglyceridwerte, aber keine anderen Lipidparameter mit Depressionen bei älteren Männern korrelierten (Almeida et al., 2007).

2.7.4. Eisenstoffwechsel

Eisenmangel ist weltweit der am häufigsten vorkommende Mikronährstoffmangel. Ein Viertel der Weltbevölkerung ist davon betroffen. Eisen spielt eine wesentliche Rolle im Wachstum und bei der Entwicklung des Gehirns. Weiters wird es für die Zelldifferenzierung, die Proteinsynthese und die Hormonproduktion benötigt (Mills et al., 2017). Die psychologischen Folgen eines Eisenmangels oder eines Eisenüberschusses sind nicht einheitlich beschrieben. Es gibt sehr kontroverse Resultate. Studien liefern Hinweise, dass Eisenmangel Müdigkeit, Lethargie und Depression auslösen kann. Eisen ist ein Co-Faktor für die Reaktion, die zur Produktion und Sekretion von Glutamat führt (Richardson et al., 2015). Eine Dysregulation dieses glutamatergen Systems führt zu Depression. Diese sogenannte Glutamat-Hypothese (Sanacora, Treccani, & Popoli, 2012) hat ihre Wurzeln in den frühen 1990er Jahren, als Forschungen zeigten, dass funktionelle NMDA-R-Antagonisten eine antidepressive Wirkung besitzen (Trullas & Skolnick, 1990). Ein niedriger Eisenstatus mit verminderten Wohlbefinden oder depressiven Symptomen wurde bei gesunden Erwachsenen gefunden (Patterson et al., 2000). Dies bestätigt auch eine koreanische Studie, in der eine verbesserte Zufuhr von Eisen das Risiko einer Depression verringert (Kim et al. 2015). Gegenteiliges zeigte eine Studie in Neuseeland mit rund 800 Teilnehmern, bei denen hohes Körpereisen mit depressiven Symptomen bei Männern verbunden war, bei Frauen jedoch konnten keine Assoziationen festgestellt werden (Richardson et al., 2015). In einer Studie von Li et al. (2017) wurde die Zufuhr von Eisen in einer großen Kohorte mit 7.399 Männer und 7.443 Frauen gemessen. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der oralen Aufnahme von Eisen und depressiven Symptomen. Die Zufuhr von Eisen wurden in Quartilen eingeteilt ($Q1 \leq 10,1$ mg/Tag, $Q2$ 10,2 bis 14,3 mg/Tag, $Q3$ 14,4-20,8

mg/Tag und Q4 $\geq 20,9$ mg/Tag). Eine moderate Zufuhr von Eisen (Q3 versus Q1 und Q2) hatte einen vorteilhaften Effekt auf die Entwicklung einer Depression. Eine weitere Steigerung (Q4) kehrte dieses Ergebnis wieder um (Li et al., 2017).

2.7.5. Vitaminstoffwechsel

Vitamine sind essentiell und müssen über die Nahrung zugeführt werden, da sie nicht oder nur in unzureichender Menge gebildet werden können (Schenk, 2011). Sie spielen eine große Rolle bei der Aufrechterhaltung von physiologischen Funktionen (OEGE, 2018). In der vorliegenden Studie wurden 3 Vitamine näher untersucht, und zwar Folsäure, Vitamin B₁₂ und Vitamin D. Bei diesen Vitaminen konnten Zusammenhänge mit der Entstehung einer Depression und Malabsorption bereits erkannt werden, die im Folgenden näher erörtert werden.

Folsäure

Folsäure ist ein essentielles, wasserlösliches Vitamin, das natürlich in der Nahrung vorhanden ist, insbesondere in Obst, grünem Blattgemüse und in der Leber (Khan & Jialal). Folsäure wird im Körper für die Zellteilung und Zellneubildung benötigt, weiters spielt sie eine wichtige Rolle bei der Bildung von roten Blutkörperchen und beim Proteinstoffwechsel (OEGE, 2018). Genauere Forschungen zum Folsäurestoffwechsel fanden Zusammenhänge mit Depressionen. Folsäure ist der Methylgruppenlieferant bei der Bildung von S-Adenosylmethionin (SAME), das eine wichtige Rolle bei der Produktion von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin spielt. Eine zu geringe Folsäurezufuhr kann zur Erniedrigung dieser Neurotransmitter führen, die über die neurochemische Diathese Depression hervorrufen (Bender, Hagan & Kingston, 2017). In weiteren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen niedrigen Folsäurewerten und einem hohen Plasma-Homocystein beschrieben. Der Homocysteinspiegel ist ein wichtiger Marker eines gestörten S-Adenosylmethionin -Metabolismus, welcher ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung einer Depression sein kann. Eine weitere Studie fand eine Korrelation in Zusammenhang mit der Schwere der Depression bei sehr geringen Folsäurekonzentrationen (Coppen & Bolander-Gouaille, 2005).

Über Folsäure und Malabsorption ist noch wenig bekannt. Ledochowski veröffentlichte 1999 eine Studie mit einem signifikanten Zusammenhang zwischen niedriger Plasma-Folsäure und Fruktosemalabsorption. Eine Malabsorption führt zu einer Veränderung der Darmflora, und damit zu einer verminderten Resorption von Folsäure (Ledochowski et al., 1999). Bereits veröffentlichte Daten aus der vorliegenden Studie zeigten, dass bei depressiven Personen mit einer Laktosemalabsorption der Homocysteinspiegel signifikant höher und die Folsäurekonzentration niedriger sind. Diese Assoziation war in der Untergruppe der Laktasepersistenzen-Individuen nicht zu finden (Enko, Meinitzer et al., 2018).

Vitamin B₁₂ (Cobalamin)

Das Vitamin B₁₂ ist dafür verantwortlich, dass das Nervensystem optimal funktioniert. Ein Vitamin B₁₂ Mangel kann zu einer perniziösen Anämie und zu schweren Depressionen, verminderter Merkfähigkeit, Müdigkeit, schlechte Laune oder Psychosen führen (Marko, 2017). Der Zusammenhang zwischen einem Mangel an Vitamin B₁₂ und Depression konnte bereits in vielen Studien nachgewiesen werden (Mikkelsen et al., 2017). Ein Zusammenhang mit einer Kohlenhydratmalabsorption ist nicht bekannt.

Vitamin D

Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin, das im Körper für eine normale Entwicklung und Erhaltung der Knochenstabilität benötigt wird. Es erhöht die Absorption von Kalzium, Magnesium und Phosphat. Weltweit leiden etwa 1 Milliarde Menschen an einem Vitamin D Mangel. Dieser kann zu einer Reihe von Problemen führen. Bei schwerem Mangel entsteht Rachitis bei Kindern und Osteoporose bei Erwachsenen. Viele Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen moderatem Vitamin D Mangel und Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Autoimmunerkrankungen und Depressionen (Sizar & Givler, 2018). Depression und Vitamin-D-Mangel konnte in einigen Studien konsistent belegt werden (Parker, Brotchie, & Graham, 2017). Auch eine Verbesserung der allgemeinen Gefühlslage konnte nach einer Behandlung mit Vitamin D beschrieben werden (Berridge, 2017). Verschiedene Hypothesen wurde zu diesen Ergebnissen aufgestellt. Eine davon stellt Vitamin D als neuroaktives Hormon dar, dass auf viele Rezeptoren im Gehirn wirkt. Ein Mangel löst Depression aus (Aghajafari et al., 2018). Eine weitere Hypothese beschreibt Vitamin D als Regulator des neuronalen Kalziums

Ca_2^+ . Ein Anstieg des Kalziums als Mangelerkrankung des Vitamins führt zu einem Anstieg des Depressionsrisikos (Berridge, 2017). Die Wahrscheinlichkeit, eine Depression mit einem normalen Vitamin D-Status zu entwickeln wird als sehr gering eingeschätzt (Berridge, 2017). Schwangerschaftsdepressionen können durch eine ausreichende Versorgung während der Schwangerschaft verhindert werden (Aghajafari et al., 2018).

Zu dem Thema Vitamin D und einer Assoziation mit einer Kohlenhydratmalabsorption konnte nur wenig gefunden werden. Bei einer Studie von Enko et al. (2016) konnten bei Personen mit einer primären Laktoseintoleranz ein niedrigeres 25(OH) D gefunden werden im Vergleich zu Personen ohne Laktosemalabsorption (Enko et al., 2016). In der Literatur findet sich eine Studie mit chronischer Nierenerkrankung, die durch hohe Fruktosezufuhr eine Hemmung der Kalziumaufnahme im Darm und damit eine ausgeprägte Vitamin-D-Insuffizienz auslösten (Douard et al., 2010). Daten zu Fruktosemalabsorption und dem Vitamin-D-Spiegel konnten nicht gefunden werden.

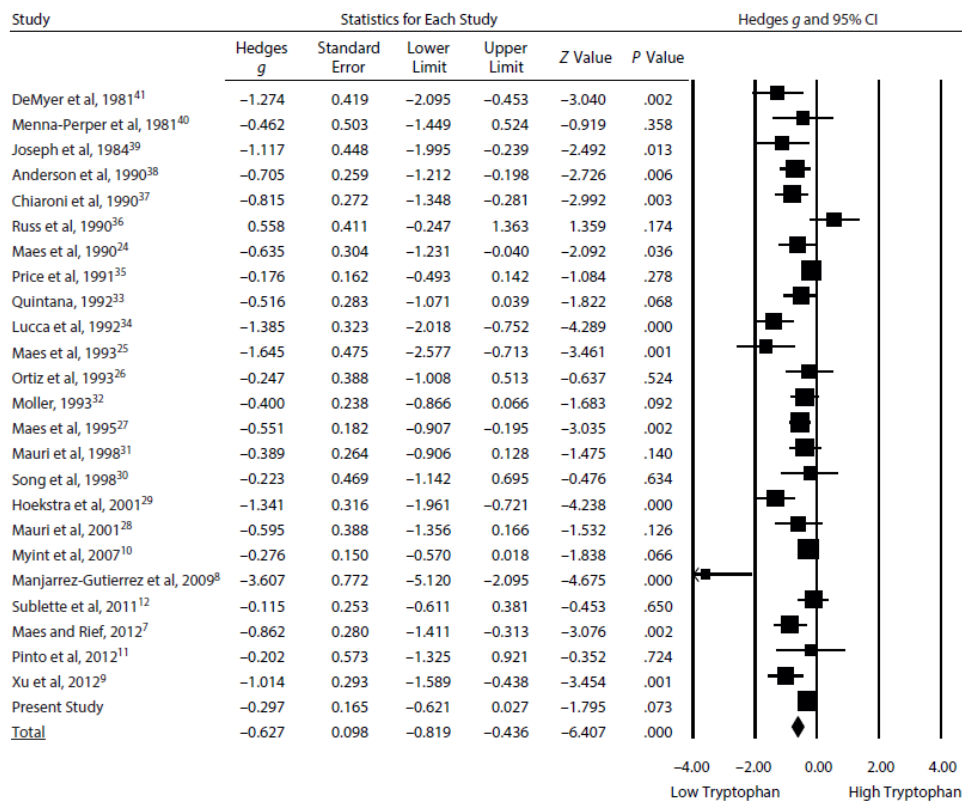
2.7.6. Aminosäurestoffwechsel

Aminosäuren sind chemische Verbindungen, die immer mindestens aus einer Aminogruppe und einer Carboxylgruppe bestehen. Der Zusammenschluss von bis zu 20 verschiedenen Aminosäuren wird als Protein bezeichnet. Essentielle Aminosäuren (Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin) können nicht vom Körper selbst hergestellt werden und müssen daher mit der Nahrung aufgenommen werden (Ebermann & Elmadfa, 2011). Veränderungen von Aminosäurenkonzentrationen konnten in Verbindung mit Depression bereits gefunden werden. Tryptophan nimmt dabei eine zentrale Rolle ein. Es ist Vorläufer des Serotonins und wird in erster Linie durch den Kynurenin Pathway kontrolliert (Abb. 7). Eine Meta-Analyse von 2014, in der 25 Studien seit 1981 zusammengefasst wurden zeigt, dass ein niedriger Plasma-Tryptophan-Level signifikant mit einer Depression assoziiert ist. Besonders auffällig ist der Zusammenhang bei nicht behandelten Probanden (Ogawa et al., 2014).

Abbildung 6: Forest plots und Funnel Plots der Meta-Analyse (Ogawa et al., 2014)

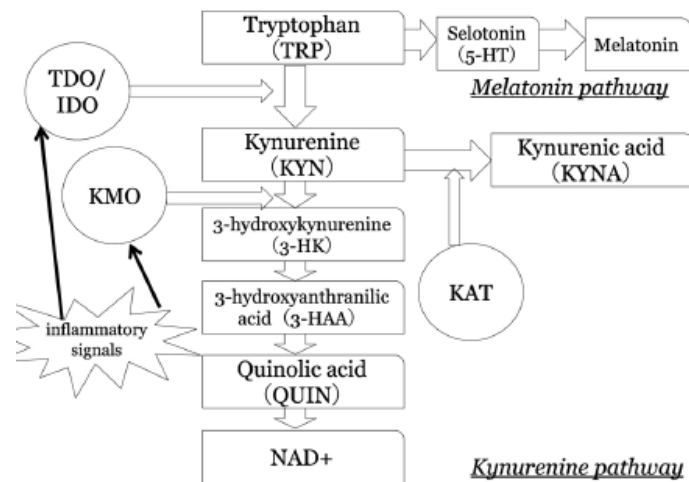
Figure 2. Forest Plots and Funnel Plots of Meta-Analysis^a

A. Forest Plot of Meta-Analysis on 25 Comparisons



Anomalien des Tryptophanabbaus können in die Pathophysiologie der Depression einbezogen werden. Die Beziehungen zwischen Depressionen und den einzelnen Metaboliten sind unklar. In einer Meta-Analyse wurden Daten von Patienten/PatientInnen und Kontrollen zusammengetragen, die Metabolitenkonzentrationen untersuchten (Ogawa et al., 2014). Kynurenin und Kynureninsäure waren niedriger bei Patienten/PatientInnen mit Depressionen im Vergleich zu Kontrollpersonen während bei der Quinolinsäure keine Unterschiede zu finden waren. Patienten/PatientInnen ohne Antidepressiva zeigten einen verminderten Kynureninsäure-Spiegel und einen erhöhten Quinolinsäure-Spiegel. Die Forscher fassten zusammen, dass angesichts der Heterogenität der Ergebnisse eindeutig weiterer Forschungsbedarf gegeben ist. (Ogyu et al., 2018).

Abbildung 7: Tryptophan Metabolismus entlang des Kynurenin Abbauweges (Ogyu et al., 2018)



Leucin, Isoleucin und Valin (BCAAs) sind essentielle und wasserlösliche Aminosäuren. Ihnen wird eine anabole Wirkung zugeschrieben, wodurch die Proteinsynthese erhöht und der Proteinabbau im ruhenden Muskel verlangsamt wird. Die Wirkung dieser Aminosäuren wird kontrovers diskutiert (Wichers et al., 2005). Tryptophan konkurriert zum einen mit anderen neutralen Aminosäuren wie Phenylalanin, Tyrosin, Valin, Leucin und Isoleucin um den gleichen Transporter der Blut-Hirn-Schranke. Niedrige Konzentrationen von Tryptophan im Vergleich zu den konkurrierenden Aminosäuren wurde mehrfach bei depressiven Patienten/PatientInnen beobachtet (Maes et al., 1986; Møller, 1985). Eine vermehrt stattfindende Aufnahme von BCAAs (Leucin, Isoleucin, Valin) unter körperlicher Belastung in die Arbeitsmuskulatur wurde als günstiger Effekt auf die Tryptophan-Aufnahme ins Gehirn vermutet (Blomstrand et al. 1991). Andererseits liefern die Ergebnisse der Studie von Baranyi et al. (2016) einen starken Beweis, dass BCAAs bei Patienten mit schwerer Depression erniedrigt sein können. Eine verminderte Aktivierung des mTor Systems (mTor - mechanistic Target of Rapamycin) könnte den entscheidenden, nicht erkannten Faktor in der Ätiologie der Depression spielen. Bei mTor handelt es sich um ein Protein, das in allen Säugetieren vorhanden ist und das Wachstum, das Überleben, die Proliferation und Motilität von Zellen steuert. Wesentliches Element ist die durch BCAAs ausgelöste Phosphorylierung von Proteinen und Enzymen, die vielfältige Signalkaskaden auslöst (Baranyi et al., 2016).

Vasodilatation regulierende Aminosäuren

Arginin ist eine semiessentielle Aminosäure, die bei erhöhten Bedarf, wie z.B. bei Stresssituationen (Sport, Verletzungen, Infekte) oral zugeführt werden muss (Elmadfa, 2015). L- Arginin ist der physiologische Vorläufer von Stickoxid (NO), ein wichtiger Vermittler der Vasodilatation (Bode-Böger et al., 1998). Die NO induzierte Erweiterung der Blutgefäße führt zu einer Blutdruckerniedrigung und einer besseren Durchblutung. Die Umwandlung wird von der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) katalysiert, welches endothelial vorhandenes Arginin zu Stickstoffmonoxid (NO) und L-Citrullin umwandelt (Voet et al., 2010). Es gibt bereits einige Studien, die darauf hinweisen, dass eine niedrige NO-Verfügbarkeit mit einer Depression zusammenhängen könnte (Cepeda, Stang, & Makadia, 2016). Eine deutsche Studie mit 73 Patienten/PatientInnen fand ebenfalls niedrige Arginine-Spiegel bei depressiven Patienten/PatientInnen im Vergleich zu gesunden Personen (Hess et al., 2017).

Abbildung 8: Arginin Metabolismus (Wiesinger, 2001)

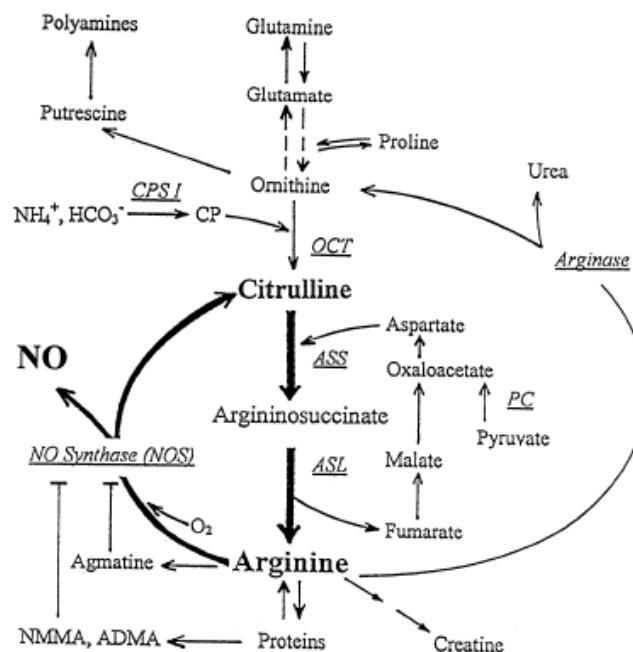


Abb 8: Argininmetabolismus in den menschlichen Zellen mit Schwerpunkt auf Argininsynthese, Argininabbau und NO-Stoffwechsel. Die Enzyme sind in unterschiedlicher Form und Ausprägung in Gewebszellen und Mitochondrial exprimiert CP, Carbamoylphosphat; PC, Pyruvatcarboxylase. Ornithin-Carbamoyltransferase (OCT), Carbamoylphosphat-Synthetase I (CPS).

Die Synthese von Arginin wird von der Ornithin-Carbamoyltransferase (OCT) zusammen mit der Carbamoylphosphat-Synthetase I (CPS) in der mitochondrialen Matrix eingeleitet. Die Expression beider Enzyme bei Menschen beschränkt sich auf die periportalen Hepatozyten in der Leber, die Epithelzellen in der Dünndarmschleimhaut und in geringem Maße auf die Kolonozyten des Dickdarms (Raijman, 1974). Ausgehend von Ornithin aus diätetischen Quellen und Glutamin aus der Zirkulation oder enteralem Prolin erfolgt die Produktion von Citrullin im Darm (Windmueller & Spaeth, 1981). In den Blutkreislauf freigesetzt wird der größte Teil des Citrullins in der Niere aufgenommen und von den Zellen des proximalen Tubulus für die Synthese von Arginin verwertet (Dhanakoti et al., 1992). Der Abbau erfolgt durch zwei Isoformen der Arginase, die in einer hydrolytischen Spaltung Ornithin und Harnstoff produzieren. Die Arginase I in den periportalen Hepatozyten ermöglicht überschüssigen Stickstoff zu entsorgen, die Arginase II spielt eine wesentliche Rolle bei der Erzeugung von Prolin und Glutamat in den Mitochondrien (Wu & Morris, 1998). Arginin ist Substrat aller Isoformen der NO-Synthase, die aus L-Arginin und molekularem Sauerstoff NO und L-Citrullin erzeugt. Endogene Argininanaloge ADMA und NMMA sind starke Inhibitoren der NOS (Grant et al., 1998) und sind zur Dämpfung oder Verstärkung von biologischen Effekten zuständig. Es gibt zahlreichen biologischen Rollen, die NO zugeschrieben werden, insbesondere dem kardiovaskulären und immunologischen System (Wiesinger, 2001). Rattenversuche mit dem endogenen NO Synthase Inhibitor ADMA zeigten Verhaltensänderungen durch ADMA-Infusionen. Die Indikatoren für Angst waren bei ADMA-infundierten Tieren ausgeprägter als bei anderen Tieren (Kielstein et al., 2015). Aber auch Untersuchungen bei schwangeren Frauen mit Depressionen zeigten Veränderungen im Arginin und ADMA Stoffwechsel im Vergleich zu nicht depressiven Kontrollen (Raw, Gallaher, & Power, 2014). In einer Studie mit 25 Patienten mit schwerer Depression und 25 gesunden Probanden konnte ein signifikanter Anstieg der Plasmakonzentration von ADMA festgestellt werden (Selley, 2004).

Weitere Aminosäuren

Glutamin ist eine semi-essentielle Aminosäure und wird im Körper, vor allem aber in der Lunge und in den Skelettmuskeln gebildet (Roth & Oehler, 2010). Ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Glutamin bzw. Glutaminsäurekonzentration im Blut mit einer Depression wurde bereits in einige Studien beschrieben. Weiters deuten neue

Erkenntnisse darauf hin, dass Patienten/PatientInnen mit Alzheimer und Patienten/PatientInnen mit einer Depression gemeinsame Mechanismen der Pathogenese aufweisen. Insbesondere die Deregulierung von glutamatvermittelten exzitatorischen Signalen kann eine Rolle bei Hirndysfunktionen sowohl bei Alzheimer als auch bei Depressionen spielen. Die Ergebnisse der Studie von Madeira et al. (2018) zeigen, dass Personen mit einer Depression oder Alzheimer einen signifikant höheren Liquorspiegel an Glutamin und Glutamat im Vergleich zu einer gesunden Kontrolle aufweisen (Madeira et al., 2018).

2.7.7. Intestinale Biomarker

Die Rolle der Mikrobiota bei der Kommunikation zwischen Gehirn und Darm gelangt immer mehr in das gesellschaftliche Bewusstsein. Eine Vielzahl von Methoden wurde bereits untersucht, die die Auswirkungen der Mikrobiota auf die Gehirnfunktion untersucht. Dazu gehören der Einsatz von Antibiotika, probiotische Behandlungen, die Transplantation von fäkalen Mikrobiota, Studien zur gastrointestinalen Infektion und keimfreie Studien. Alle diese Ansätze liefern Belege für die Ansicht, dass die Mikrobiota die Gehirnc Chemie und damit das Verhalten beeinflussen kann. Darüber hinaus kann es angesichts der Tatsache, dass affektive Komorbiditäten, wie schwere Depressionen und Angstzustände, die bei Patienten/PatientInnen mit Reizdarmsyndrom häufig sind, auch Auswirkungen auf funktionelle Darmerkrankungen haben (Dinan & Cryan, 2013).

Ein wichtiger intestinaler Biomarker ist das Zonulin 47 KD-Protein, welches für die Regulation der tight junctions in der Darmwand verantwortlich ist. Es zeigt Störungen in der Darmbarriere auf, genauer gesagt reguliert es die tight junctions, welche für die Durchlässigkeit der Darmwand verantwortlich sind. Eine hohe Konzentration des Zonulin weist auf eine erhöhte Permeabilität hin (Wang et al., 2000). Eine erhöhte Zonulinkonzentration konnte bereits bei Personen mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Caviglia et al., 2018), im Vergleich zu gesunden Personen festgestellt werden. In weiteren Studien wurde die Assoziation zwischen schweren, depressiven Störungen und Entzündungen untersucht. Nach der "leaky gut Hypothese" kann eine erhöhte Darmpermeabilität zu dieser Assoziation durch bakterielle Translokation über Enterozyten beitragen. Nur wenige Studien haben sich bisher mit dieser Thematik

auseinander gesetzt, aber die bereits durchgeführten Arbeiten weisen jeweils eine Korrelation zwischen einem niedrigen Zonulinwert und Depressionen oder Selbstmordverhalten auf (Ohlsson et al., 2019; Stevens et al., 2018).

Ein weiterer sehr aussagekräftiger Biomarker ist das Trimethylaminoxid (TMAO). TMAO ist ein Molekül, das aus Cholin, Betain und Carnitin über den mikrobiellen Darmstoffwechsel gebildet wird. Der Plasmaspiegel von TMAO wird durch mehrere Faktoren bestimmt, darunter Ernährung, Darmflora, Medikamentenverabreichung und in der Leber die Flavin-Monooxygenase-Aktivität. Neuere klinische Studien am Menschen belegen eine positive Korrelation zwischen erhöhten Plasmaspiegeln von TMAO und einem erhöhten Risiko für schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse. Ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten TMAO-Werten und neurologischen Störungen wurde ebenfalls verzeichnet (Janeiro et al., 2018). Ob tatsächlich ein Zusammenhang zwischen TMAO und depressiven Verstimmungen verzeichnet werden, ist noch nicht sehr gut erforscht. Eine Studie mit 32 Probanden konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem hohen TMAO-Spiegel und Depressionen feststellen (Liu et al., 2015).

3. Material und Methoden

3.1. Patientenrekrutierung

Die Daten dieser cross-sectional Studie wurden von 25. August 2015 bis 31. Mai 2016 erhoben. Insgesamt wurden 251 Patienten und Patientinnen, die von Allgemeinmediziner*innen und Fachärzt*innen an die Atemtestambulanz des LKH Steyr zur Abklärung primärer adulter Laktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption überwiesen wurden, in die Studie aufgenommen. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit schriftlicher Einwilligung, im Alter zwischen 18 und 70 Jahren. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Koloskopie oder antibiotischer Therapie 4 Wochen vor dem Atemtest. Ebenso Patienten mit akuten oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Johannes Kepler Universität Linz, Österreich (Registrierungsnummer der Studie: C-95) genehmigt.

3.2. Messung der anthropometrischen Daten

Zu Beginn erfolgte die Anamnese an Hand eines Fragebogens, bei dem **Alter**, Vorerkrankungen (z. B. Diabetes, Lebererkrankungen, chronische Darmerkrankungen, Operationen und Depressionen) und eine eventuelle Medikamenteneinnahme erhoben wurden. **Größe** (cm) und **Gewicht** (kg) wurden mit einem an der Wand montierten metrischen Maßband und einer kalibrierten Personenwaage (medizinisch geeicht) zur Berechnung des **Body Mass Index** (BMI) (kg/m^2) ermittelt.

3.3. BDI Score

Zur Feststellung des Gemütszustandes wurde der Fragebogen nach Beck eingesetzt. Dieser **BDI** (Beck Depressions-Inventar) Fragebogen (Beck et al., 1961) in der Modifikation von 1996 (zur Erhöhung der Informationsausbeute) als BDI II bezeichnet (Beck et al., 1996; Steer et al., 1999) wird vom Patienten ausgefüllt und erfasst mit 21 multiple Choice Fragen (Skala: 0-3), den Schweregrad einer Depression. Die Skala des BDI-II hat einen Gesamtscore von 0-63 Punkten, wobei die Bereiche wie folgt bewertet werden: 0–8: Keine Depression, 9–13: Minimale Depression, 14–19: Leichte Depression, 20–28: Mittelschwere Depression, 29–63: Schwere Depression.

3.4. Messung der Blutparameter

Die Blutabnahme an den Patienten erfolgte nach einer strengen 12-stündigen Nahrungs- und Nikotinkarenz aus der ungestauten Vene in ein 4 mL Lithiumheparinröhrchen, in ein 4mL Serumröhrchen mit Gerinnungsaktivator und in ein 2 mL EDTA Röhrchen. (Vacuetta, Greiner Bio-one International, GmbH, Kremsmünster, Austria) am Morgen zwischen 8-10 Uhr. Zur Gewinnung von heparinisiertem Plasma und Serum wurden die Röhrchen 10 Minuten bei 2000 x g zentrifugiert. Parameter des Lipid-, Eisen-, und Vitaminstoffwechsels wurden unmittelbar nach der Abnahme analysiert. Für die restlichen Parameter wurden 1 mL Portionen in Eppendorf Reaktionsgefäße (Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) gefüllt und bei -80°C bis zur Analyse eingefroren.

3.4.1. Diagnostik von Kohlenhydratmalabsorptionen

Das EDTA Blut wurde für **die LCT C/T-13910 Genotypisierung** verwendet. Aus 200 µL davon wurde mit dem MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I und dem MagNA Pur Kompaktgerät (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) nach Herstellerangaben reine genomische DNA gewonnen. Um den LCT C/T-13910 Polymorphismus zu erkennen wurde die Echtzeit-PCR basierend auf fluoreszenzmarkierter Sonden-Hybridisierung, gefolgt von der Schmelzkurvenanalyse (LCT T-13910C ToolSet™; am LightCycler® 2.0 Instrument, Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) durchgeführt (Enko et al., 2015).

Ein Fruktose HMBT [(H₂)/Methan (CH₄) **Breath Testing**] - Protokoll wurde etabliert um Patienten mit **Fruktosemalabsorption** zu erkennen. Dafür wurden 25g Fruktose in 200 mL Wasser gelöst und den Patienten verabreicht. Die Atemkonzentration von Wasserstoff (H₂) und Methan (CH₄) wurde mittels eines Gaschromatographiegerätes (QuinTron Modell DP Plus MicroLyzer™, QuinTron, Milwaukee, WI, USA) nach 15, 30, 45 60, 75, 90 und 120 Minuten gemessen. Patienten wurden als Malabsorber klassifiziert, wenn eine H₂/CH₄-Anstieg von >20 ppm über der Baseline Konzentration beobachtet wurde (Eisenmann et al., 2008; Enko et al., 2014).

3.4.2. Messung von Lipidparameter, Parameter des Vitamin-, Eisen- und Nierenstoffwechsels

Die Routineparameter **Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride**, wurden mit kommerziellen enzymatischen Methoden, **Eisen** mit einer bichromatischen photometrischen Methode, **Ferritin, Vitamin B12, Folsäure, Homocystein und LBP** mit einer Chemilumineszenz Technologie und **Transferrin und sTFR** mit einer nephelometrischen Methode an einem Dimension Vista® 1500 System (Siemens Healthcare GmbH, Wien, Österreich) gemessen. Die Intra- und Interassay Variationskoeffizienten lagen alle unter 5%. Methoden, Messtechnologie und detaillierte Messschwankungen wurden von Bruneel et al. (Bruneel et al., 2012) beschrieben. **Hämoglobin, MCV und CHR** wurden an einem ADVIA® 2120i Hämatologie Analysator (Siemens, Vienna, Austria) bestimmt. **25(OH) Vitamin D** wurde mittels IDS-iSYS 25(OH)DS Chemiluminiszenz Immunoassay (Messbereich: 7–125 ng/ml) nach Angaben des Herstellers auf einem IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analyzer (Immunodiagnostic Systems Ltd, Boldon, UK) gemessen. Die **Transferrinsättigung (TSAT)**, ein Parameter zur Beurteilung des Eisenstatus, wurde aus der Eisenkonzentration (Fe, µg/dl) und der Transferrinkonzentration (Tf, mg/dL) mit der Formel $TSAT (\%) = (Fe/Tf) \times 70.9$ berechnet. Der **Ferritinindex** zur Beurteilung des Speichereisenzustandes wurde aus dem Verhältnis von löslichen Transferrinrezeptor (sTFR, mg/dL) und der logarithmierten Ferritinkonzentration (ng/mL) berechnet. **Kreatinin** wurde mittels einer enzymatischen Methode auf einem Cobas Mira (Roche Diagnostics, Vienna, Austria) gemessen. The **glomeruläre Filtrationsrate** (mL/min/1.73m²) wurde mittels der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Formel (Levey et al., 2009) berechnet.

3.4.3. Messung von Parametern des Aminosäurestoffwechsels

Die **Serumspiegel von Tryptophan, Kynurenin und Kynurensäure** wurden mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) mit einem simultanen ultravioletten und einem fluorimetrischen Detektionssystem gemessen (Herve et al., 1996) (Xiao et al., 2008). 100 µL Plasmaprobe wurde durch Zugabe von 100 µL 5%iger (v/v) Perchlorsäure deproteinisiert. Nach 5 Sekunden vortexen und 5 min Zentrifugation bei 11.000 g wurden

20 µl des klaren Überstandes in das chromatographische System injiziert. Die Trennung erfolgte auf einer Chromolith RP18e Säule (100 x 4,6 mm, 5µm, Merck Darmstadt, Deutschland) bei 30°C durch isokratische Elution mit einer mobilen Phase (pH 4,9) bestehend aus 50 mmol/L Ammoniumacetat, 250 mol/L Zinkacetat und 3% (v/v) Acetonitril bei einer Flussrate von 0,8 ml/min. Kynurenin und Tryptophan wurden auf einem Agilent 1200 VWD-Detektor (Agilent, Palo Alto, CA, U.S.A.) bei 235 nm detektiert, Kynurensäure wurde fluorometrisch bei der Anregungswellenlänge 344 nm und der Emissionswellenlänge 404 nm auf einem Agilent 1260 FLD-Detektor nachgewiesen. Die Erfassung und Verarbeitung der Chromatogramme erfolgte mit einem Agilent 1200 System, das mit einer Chemstation-Software (Agilent, Palo Alto, CA, U.S.A.) ausgestattet war. Die Konzentrationen wurden als Peak-Höhenmessung gegen externe Standards bestimmt. Die Methode wurde nach internationalen Richtlinien validiert. Alle Reagenzien waren p.A.-Grad von Merck (Darmstadt, Deutschland). Die Variationskoeffizienten in der Serie (intra-assay VKs) lagen bei verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 1,7% bis 4,3% für Kynurenin, 0,7% bis 2,9 % für Tryptophan und 2,6% bis 4,5% für die Kynurensäure. Die Variationskoeffizienten von Tag zu Tag lagen zwischen 2,0% bis 5,4%; 6,3% bis 9,3% und 8,4 % bis 11,6%.

Die Aminosäuren **Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Citrullin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Ornithin, Phenylalanin, Serin, Threonin, Tyrosin und Valin** wurden mittels einer chromatographischen Methode nach vorangegangener Vorsäulenderivatisierung mit o-Phtaldialdehyd gemessen (Roth, 1971) (Schwarz, Roberts, & Pasquali, 2005). Nach der Deproteinisierung von EDTA-Plasma mit Perchlorsäure und Neutralisation des Überstandes mit Natriumcarbonat wurden die extrahierten Aminosäuren mit o-Phtaldialdehyd derivatisiert und auf einer Reversed Phase (RP)-Säule mittels Gradientenelution getrennt. Die Detektion und Quantifizierung erfolgte mit einem Fluoreszenzdetektor (Fluoreszenz-Spektrometer Merck HITACHI F 1000, Darmstadt Deutschland). Die Erfassung und Verarbeitung der Chromatogramme erfolgte mit einem Agilent 1200 System, das mit einer Chemstation-Software (Agilent, Palo Alto, CA, U.S.A.) ausgestattet war. Nach Bildung der Ratio, zwischen den Peakhöhen der einzelnen Aminosäuren zur Peakhöhe des internen Standards Norvalin, wurden die Konzentrationen an Hand von Kalibrationskurven der jeweiligen Aminosäure

bestimmt. Die Methode wurde nach internationalen Richtlinien validiert. Alle Reagenzien waren p.A.-Grad von Merck (Darmstadt, Deutschland). Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizienten lagen alle unter 10%. **SDMA, ADMA und Homoarginin** wurden mittels einer chromatographischen Methode (HPLC) nach Festphasenextraktion und Vorsäulenderivatisierung gemessen (Meinitzer et al., 2007). Die intra-assay VKs für SDMA lagen bei 4,6% (0,60 µmol/L) und 1,9% (1,0 µmol/L) und die inter-assay VKs bei 9,8% (0,60 µmol/L) und 6,1% (1,0 µmol/L), bei ADMA 3,1% (0,62 µmol/L) und 1,0% (2,0 µmol/L), bzw. bei 9% (0,62 µmol/L) und bei Homoarginin 2,2% (2,0 µmol/L) und bei 4,7% (1,21 µmol/L) und 2,2% (3,53 µmol/L) bzw. bei 7,9% (1,25 µmol/L) und 6,8% (3,66 µmol/L). **Quinolinsäure (QA)** wurde mit einem neu entwickelten Flüssigchromatographie-Tandem-Massen-Spektrometrierfahren (Meinitzer et al., 2014) gemessen. Nach Festphasenextraktion und Vorsäulenderivatisierung mit Butanol wurde die Quinolinsäure auf einer RP Phase getrennt und im positiven Elektrospray-Ionisationsmodus (ESI) mit dem spezifischen Übergang für QA m/z 280→ m/z 78 nachgewiesen. Als interner Standard wurde die kommerziell erhältliche deuterierte Quinolinsäure QA-d₃ verwendet. Die intra-assay VKs lagen bei 4,5% (225 nmol/L) und 1,2% (725 nmol/L), und die inter-assay VKs bei 7,2% (235 nmol/L) und 6,3% (752 µmol/L).

3.4.4. Messung von Intestinale Biomarker

Die **Zonulinkonzentrationen** im Serum wurden mit einem handelsüblichen ELISA-Testkit (K5600, Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland) gemessen. Dieser Kit erkennt die aktive (nicht gespeicherte) Form von Zonulin. Die intra-assay VKs bei verschiedenen Konzentrationen lagen unter 8%. Die inter-assay VKs bei 12%. **Trimethylaminoxid (TMAO)** wurde mit Hilfe eines Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrierfahrens an einem Voyager TSQ Quantum Triple Quadrupol-Instrument mit einem Ultimate 3000 Chromatographiesystem (Thermo Instruments, San Jose, California, USA) gemessen. 10 µL Serum wurde durch Zugabe von 50 µL eiskaltem Methanol einschließlich internem Standard (Trimethylamine-¹³C₃N-Oxid, 2 µg/ml, Toronto Research Chemicals, Toronto, Kanada) deproteinisiert. Nach dem Vortexen und 5 min Zentrifugieren bei 11.000 g wurden 2 µL des klaren Überstandes auf eine Hypercarb 150 x 4,6 mm, 7 µm Säule (Thermo) aufgetragen und bei 40°C durch

isokratische Elution mit einer mobilen Phase (0,01% Ameisensäure, v/v) bei einer Durchflussrate von 1,5 ml/min getrennt. TMAO und interne Standards wurden im positiven Elektrospray-Ionisationsmodus (ESI) mit dem spezifischen Massenübergang m/z 76,2 $\rightarrow$ 58,2 und m/z 79,2 $\rightarrow$ 61,2 bestimmt. Die intra-assay VKs für TMAO lagen bei 5,5% (2,8 $\mu\text{mol/L}$) und 2,2% (12,6 $\mu\text{mol/L}$), und die inter-assay VKs bei 9,9% (2,8 $\mu\text{mol/L}$) und 7,6% (12,6 $\mu\text{mol/L}$).

3.4.5. Quotienten des Aminosäurestoffwechsels

Der Quotient Tryptophan dividiert durch die Summe der Aminosäuren von Valin, Leucin, Isoleucin, Tyrosin und Phenylalanin **Trp/CAA** (CAA = Competing Amino Acids, um den gleichen Aminosäuretransporter konkurrenzierende Aminosäuren) erlaubt die Beurteilung des biologisch im Gehirn verfügbaren Tryptophan. Dabei werden die Aminosäuren mit $\mu\text{mol/L}$ in die Formel eingesetzt. Um eine verständliche gut darstellbare Größe zu erhalten wird das Verhältnis mit 1000 multipliziert (Trp/Valin+Leucin+Isoleucin+Tyrosin+Phenylalanin, alle $\mu\text{mol/L}$) $\times 1000$. Tryptophan wird durch das Enzym Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO) zu Kynurenin abgebaut. Eine Veränderung der Ratio lässt Rückschlüsse auf eine mögliche Aktivierung der IDO zu. **Ratio = Kynurenin ($\mu\text{mol/L}$) / Tryptophan ($\mu\text{mol/L}$)**. Ein Ungleichgewicht im weiteren Abbau von Kynurenin beschreibt die **Ratio = Kynureninsäure (nmol/L) / Kynurenin ($\mu\text{mol/L}$)**. Die globale Arginin-Bioverfügbarkeit (**GABR**, Global Arginine Bioavailability Ratio) ist ein neuer Ansatz zur Feststellung der Kapazität zur Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO, Nitric Oxide) und ist Biomarker für die endotheliale Dysfunktion und das kardiovaskuläre Risiko (Sourij et al., 2011). Arginin ($\mu\text{mol/L}$) geteilt durch die Summe von Ornithin ($\mu\text{mol/L}$) plus Citrullin ($\mu\text{mol/L}$) ergibt die Verhältniszahl GABR, die eine Schätzung der Bioverfügbarkeit des Arginin und damit der Fähigkeit, NO zu produzieren ermöglicht (Morris et al., 2005).

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Allgemeine Einführung zu Ergebnissen und Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden 251 Patientinnen und Patienten mit gastrointestinalen Symptomen untersucht, die aus dem niedergelassenen Bereich (n=187) und von der Abteilung für Psychiatrie (n=64) in die Atemtestambulanz des LKH Steyr zur Untersuchung auf Kohlenhydratmalabsorptionen (Laktose, Fruktose) zugewiesen wurden. Von den eingeschlossenen 160 Frauen und 91 Männern wiesen knapp 40% (n=102) eine depressive Symptomatik auf. Der cut off (BDI > 13) für die Depressionsklassifizierung wurde aus der Literatur übernommen (Wang & Gorenstein, 2013). Der Übergang von leichten depressiven Verstimmungen (BDI ≤ 13) zur schweren depressiven Episode nach ICD 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision) ist fließend. Viele depressive Patienten weisen auch somatische Symptome und somatoform anmutende Störungen auf, die häufig den gastrointestinalen Bereich betreffen. Diese somatischen Symptome gehen mit psychischen Symptomen wie übermäßigem Grübeln, depressiver Stimmung, Anhedonie (Freudlosigkeit) und depressiven Verhaltensweisen einher. Trotz körperlicher Beschwerden und großem Leidensdruck kann keine organische Ursache gefunden werden. Diesem speziellen Patientenkollektiv wurde in der Auswertung und Darstellung der Resultate besonders Rechnung getragen. Zunächst wurde die gesamte Kohorte in Abhängigkeit vom BDI in 4 gleichmäßig große Gruppen eingeteilt und mit anthropometrischen Merkmalen, Malabsorptionsdiagnosen und Biomarkern korreliert. In Gruppe 1 sind 37 Frauen und 27 Männer (n=64), mit einem BDI Score ≤ 3 in Gruppe 2 sind 39 Frauen, 26 Männer (n=65) mit einem BDI Score von 4-10, in Gruppe 3 sind 45 Frauen, 16 Männer (n=61) mit einem BDI Score von 11-20 und in Gruppe 4 befinden sich 39 Frauen, 22 Männer (n=61) mit einem BDI Score ≥ 21. Zur übersichtlichen und anschaulichen Darstellung (Tab. 5) erfolgte die Patientencharakteristik pro Gruppe bei Nominalvariablen mit Häufigkeiten, und als Mittelwert und Standardabweichung im Falle von kontinuierlichen Variablen. Bei starken Abweichungen von der Normalverteilung bzw. bei Parametern mit hoher physiologischer Schwankungsbreite, die Werte mit vielfacher Standardabweichung beinhalten können und keine Ausreißer darstellen, d.s. Triglyceride, Ferritin, TSAT, Folsäure, Quinolinsäure, Zonulin und

TMAO wurden Median und die 25igste und 75igste Perzentile angegeben. Statistisch wurden die Gruppen mit dem Chi-Quadrat Test (bei Kategorievariablen) oder mit dem nichtparametrischen Spearman-Rho Korrelationstest (bei kontinuierlichen Variablen) korreliert. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikanter Zusammenhang gewertet. Nur wenige der Parameter (Eisen, Cholesterin, glomeruläre Filtrationsrate, Arginin, Serin) waren nach den strengen Regeln des Kolmogorov-Smirnov-Tests normalverteilt und nach dem Logarithmieren erreichten nur einige mehr eine Normalverteilung. Um eine homogene übersichtliche Auswerteform zu erreichen wurde auf die parametrische Auswertung (ANOVA und Pearson) verzichtet und auf die nichtparametrische Korrelationsstatistik von Spearman-Rho zurückgegriffen. Eine Korrektur nach Bonferroni wurde in der vorliegenden Arbeit aufgrund des explorativen Charakters der Untersuchung nicht durchgeführt.

Gendermedizinische Forschungen in der Allgemeinbevölkerung zeigten Unterschiede im Magen-Darm-Beschwerdeprofil von Frauen und Männern (Avramidou et al., 2018). Bei pathologischen Kohorten konnten geschlechtsspezifische Unterschiede in der Expression von intestinalen Serotoninrezeptoren (Katsumata et al., 2017) sowie stark genderabhängige Zusammenhänge bei gastrointestinalen Symptomen und Depression (Xu et al., 2017) festgestellt werden. Deshalb erfolgte in einer zweiten Zusammenstellung neben einer erneuten Gesamtkohortenauswertung (Tabelle 6, n = 251, 160 Patientinnen und 91 Patienten) eine geschlechterspezifische Auswertung mit einer Selektion von Patientinnen und Patienten mit Malabsorptionsdiagnose (n = 115, 73 Frauen, 42 Männer) und ohne Malabsorptionsdiagnose (n = 136, 87 Frauen, 49 Männer). Die statistische geschlechterspezifische Auswertung zur Hypothesengenerierung erfolgte erneut mit dem nichtparametrischen Spearman Rho-Korrelationstest. Bei erkennbaren und ausgeprägten Korrelationen in den Geschlechtergruppen bzw. in der getrennten Auswertung zwischen Malabsorbern und Nicht-Malabsorbern wurde zusätzlich das Mann-Whitney-U-Verfahren für gruppenspezifische Unterschiede angewandt.

Tabelle 5: Patientencharakteristik in Abhängigkeit des Beck Depressions Scores (BDI) unter besonderer Berücksichtigung von Symptomen der depressiven Verstimmung (niedriger BDI Score).

N=251	BDI ≤ 3 N = 64	BDI 4-10 N = 65	BDI 11-20 N = 61	BDI ≥ 21 N = 61	K ^a	p ^b
Anthropometrische Daten:						
Beck Depressions Score (BDI)	1,34 ± 1,21	6,78 ± 2,12	14,54 ± 2,81	31,93 ± 7,63		
Alter, Jahre	37,8 ± 12,6	43,7 ± 15,0	40,4 ± 16,4	40,2 ± 13,3	0,032	0,617
Geschlecht* w/m	37/27	39/26	45/16	39/22	-0,075	0,234
Größe, (m)	1,73 ± 0,08	1,70 ± 0,10	1,69 ± 0,08	1,73 ± 0,10	-0,025	0,691
Gewicht, (kg)	76,0 ± 18,0	69,8 ± 15,6	72,4 ± 17,7	79,4 ± 21,6	0,076	0,230
BMI, kg/m²	25,2 ± 4,8	23,9 ± 3,8	25,2 ± 5,4	25,1 ± 6,5	0,108	0,088
Kohlenhydratmalabsorption:						
Malabsorption* nein/ja	39/25	39/26	36/25	22/39	0,168	0,008
LCT Genotyp* tt/ct/cc=pos	17/29/18	19/29/17	18/33/10	14/27/20	0,022	0,732
Lactoseintoleranz* nein/ja	46/18	48/17	51/10	41/20	0,010	0,879
Fruktose Atemtest* neg/pos	56/8	53/12	43/18	34/27	0,270	0,000
MA-Typ* NoMA/FMA/LMA/FMA+LMA	39/7/17/1	39/9/14/3	36/15/7/3	22/19/12/8	0,132	0,037
Lipidstoffwechsel:						
Cholesterin, mg/dL	187,6 ± 38,9	194,4 ± 35,7	195,3 ± 39,4	200,1 ± 42,5	0,110	0,083
LDL, mg/dL	115,3 ± 34,8	118,5 ± 30,6	122,0 ± 35,9	126,1 ± 38,5	0,114	0,071
HDL, mg/dL	60,0 ± 17,8	63,1 ± 15,7	58,9 ± 12,3	56,5 ± 19,4	-0,098	0,121
Triglyceride, mg/dL (MW ± SD)	116,0 ± 81,3	103,4 ± 54,3	111,2 ± 63,6	147,4 ± 175,2	0,107	0,089
Triglyceride, mg/dL Median (25,75 Pct.)	81 (57; 151)	83 (64; 126)	97 (71; 125)	120 (86; 158)	0,107	0,089

Fortsetzung Tabelle 5: Patientencharakteristik in Abhängigkeit des Beck Depressions Scores (BDI) unter besonderer Berücksichtigung von Symptomen der depressiven Verstimmung (niedriger BDI Score).

N=251	BDI ≤ 3 N = 64	BDI 4-10 N = 65	BDI 11-20 N = 61	BDI ≥ 21 N = 61	K ^a	p ^b
Eisenstoffwechsel:						
Hämoglobin (Hb), g/dL	14,3 ± 1,3	14,1 ± 1,1	14,1 ± 1,1	13,9 ± 1,3	-0,104	0,101
MCV, fl	85,1 ± 4,2	86,4 ± 3,5	86,4 ± 3,9	86,7 ± 5,1	0,132	0,036
MCH, pg	30,0 ± 1,9	30,1 ± 1,3	30,2 ± 1,7	30,2 ± 2,2	0,041	0,517
Ferritin, ng/mL, MW±SD	91,0 ± 85,0	97,0 ± 84,6	90,5 ± 88,2	107,7 ± 167,7	0,044	0,491
Ferritin, ng/mL, Median (25,75)	73,0 (32; 110)	67,0 (36; 125)	59,0 (32; 106)	60,0 (31; 134)	0,044	0,491
Transf. Sätt. (TSAT), %, MW±SD	30,6 ± 13,6	30,0 ± 11,5	31,5 ± 12,8	26,2 ± 13,3	-0,101	0,111
Transf. Sätt. (TSAT), %, Median (25,75)	29,0 (21; 35)	29,0 (21; 37)	29,0 (21; 41)	24,0 (19; 33)	-0,101	0,111
Eisen, µg/dL, MW±SD	113,7 ± 43,2	110,6 ± 35,6	117,2 ± 44,0	96,4 ± 41,9	-0,120	0,057
Eisen, µg/dL Median (25,75)	110 (81; 136)	110 (89; 135)	120 (78; 143)	92,0 (70; 120)	-0,120	0,057
Transferrin, mg/dL	276,7 ± 51,1	267,2 ± 43,1	270,3 ± 44,6	268,3 ± 40,0	-0,055	0,383
sTFR, mg/L	1,20 ± 0,42	1,10 ± 0,25	1,11 ± 0,21	1,19 ± 0,38	-0,009	0,886
Ferritin Index sTFR/log ferritin	0,68 ± 0,32	0,65 ± 0,26	0,65 ± 0,21	0,81 ± 0,60	0,115	0,070
Retikulozytenhämoglobin (CHR), pg	30,9 ± 1,8	31,4 ± 1,3	31,3 ± 1,4	30,8 ± 2,1	-0,025	0,692
Vitaminstoffwechsel:						
Vitamin B12, pg/mL	399,5 ± 146,5	397,9 ± 116,7	424,4 ± 170,5	417,5 ± 132,7	0,063	0,316
FolicAcid, ng/mL, MW±SD	8,37 ± 6,87	8,63 ± 6,21	9,16 ± 9,07	14,75 ± 57,4	0,075	0,234
FolicAcid, ng/mL Median (25,75)	6,3 (4,5; 11,4)	7,0 (5,0; 11,3)	7,1 (5,5; 9,5)	5,7 (4; 10)	0,075	0,234
25OH Vitamin D3, ng/mL	25,9 ± 9,1	25,4 ± 9,7	28,9 ± 11,6	21,5 ± 9,6	-0,103	0,104
Entzündungsparameter:						
LBP, µg/mL	6,18 ± 2,12	6,21 ± 1,77	7,05 ± 2,50	6,53 ± 2,28	0,098	0,123
Nierenstoffwechsel:						
Kreatinin, mg/dL	0,76 ± 0,13	0,75 ± 0,18	0,70 ± 0,15	0,76 ± 0,16	-0,039	0,536
GFR, mL/min/1,73m ²	108,4 ± 14,7	105,6 ± 16,5	109,4 ± 19,4	105,3 ± 17,4	-0,036	0,575

Fortsetzung Tabelle 5: Patientencharakteristik in Abhängigkeit des Beck Depressions Scores (BDI) unter besonderer Berücksichtigung von Symptomen der depressiven Verstimmung (niedriger BDI Score).

N=251	BDI ≤ 3 N = 64	BDI 4-10 N = 65	BDI 11-20 N = 61	BDI ≥ 21 N = 61	K ^a	p ^b
Tryptophanstoffwechsel und verknüpfte Aminosäuren						
Tryptophan (Trp), µmol/L	60,9 ± 7,9	60,7 ± 10,5	58,7 ± 11,9	56,9 ± 11,2	-0,147	0,020
Kynurenin (Kyn), µmol/L	2,39 ± 0,47	2,38 ± 0,51	2,32 ± 0,53	2,36 ± 0,62	-0,028	0,656
Kynurensäure (KS), nmol/L	34,1 ± 10,9	33,7 ± 13,3	33,5 ± 13,2	33,8 ± 13,7	-0,008	0,898
Ratio Kyn/Trp	0,0398 ± 0,0088	0,0399 ± 0,0093	0,0404 ± 0,0121	0,0426 ± 0,0103	0,097	0,127
Ratio KS/Kyn	14,41 ± 4,01	14,09 ± 4,12	14,71 ± 5,42	14,37 ± 4,80	0,012	0,850
Quinolinsäure, µmol/L, MW±SD	390,6 ± 134,6	375,0 ± 158,8	380,1 ± 160,3	364,2 ± 160,3	-0,054	0,407
Quinolinsäure, µmol/L, Median (25,75)	356 (305; 476)	351 (260; 439)	348 (275; 428)	321 (263; 427)	-0,054	0,407
Valin, µmol/L	199,0 ± 31,1	196,1 ± 38,8	201,2 ± 55,0	197,7 ± 36,3	0,003	0,957
Leucin, µmol/L	115,7 ± 21,6	112,6 ± 26,7	115,6 ± 40,9	116,9 ± 26,6	0,025	0,690
Isoleucin, µmol/L	52,5 ± 9,3	50,9 ± 12,0	53,8 ± 16,7	55,2 ± 12,5	0,095	0,131
Phenylalanin, µmol/L	66,5 ± 9,9	63,4 ± 9,8	65,0 ± 13,3	65,9 ± 11,9	-0,001	0,989
Tyrosin, µmol/L	54,1 ± 10,9	55,3 ± 10,9	54,9 ± 20,4	55,6 ± 13,1	0,033	0,608
Ratio Trp/Summe CAAs x1000	124,7 ± 22,2	126,4 ± 24,5	122,8 ± 16,8	122,2 ± 20,7	-0,057	0,365
Vasodilatation regulierende Aminosäuren						
Arginin, µmol/L	108,7 ± 15,5	115,2 ± 18,3	111,9 ± 23,5	116,3 ± 21,7	0,109	0,085
ADMA, µmol/L	0,63 ± 0,08	0,63 ± 0,09	0,64 ± 0,08	0,66 ± 0,10	0,129	0,041
SDMA, µmol/L	0,67 ± 0,15	0,70 ± 0,14	0,67 ± 0,16	0,66 ± 0,11	-0,060	0,345
Homoarginin, µmol/L	1,96 ± 0,72	1,95 ± 0,74	1,88 ± 0,65	1,78 ± 0,69	-0,095	0,135
Citrullin, µmol/L	25,7 ± 9,8	24,9 ± 6,6	23,4 ± 8,0	27,7 ± 11,0	0,054	0,391
Ornithin, µmol/L	109,6 ± 66,1	105,6 ± 60,3	97,1 ± 60,0	116,8 ± 63,2	0,022	0,724
GABR	1,055 ± 0,543	1,070 ± 0,435	1,131 0 ± 469	0,962 ± 0,397	-0,024	0,707

Fortsetzung Tabelle 5: Patientencharakteristik in Abhängigkeit des Beck Depressions Scores (BDI) unter besonderer Berücksichtigung von Symptomen der depressiven Verstimmung (niedriger BDI Score).

N=251	BDI ≤ 3 N = 64	BDI 4-10 N = 65	BDI 11-20 N = 61	BDI ≥ 21 N = 61	K ^a	p ^b
Weitere Aminosäuren						
Asparagin, µmol/L	50,7 ± 7,2	51,2 ± 7,9	50,0 ± 10,5	49,5 ± 7,1	-0,064	0,313
Aparaginsäure, µmol/L	27,2 ± 8,5	26,3 ± 8,2	29,5 ± 9,4	28,8 ± 7,9	0,102	0,106
Glutaminsäure, µmol/L	70,3 ± 15,8	68,6 ± 18,3	76,0 ± 20,6	77,8 ± 17,7	0,181	0,004
Glycin, µmol/L	268,2 ± 66,9	279,3 ± 73,0	262,9 ± 64,1	286,7 ± 65,0	0,064	0,311
Histidin, µmol/L	79,0 ± 11,3	79,2 ± 11,3	78,6 ± 15,6	77,1 ± 10,2	-0,057	0,366
Homocystein, µmol/L	10,23 ± 5,69	9,78 ± 4,25	9,25 ± 2,35	10,62 ± 4,20	0,016	0,806
Lysin, µmol/L	170,0 ± 28,4	167,4 ± 31,7	167,8 ± 48,3	171,3 ± 34,4	0,013	0,837
Methionin, µmol/L	20,6 ± 4,6	20,9 ± 3,8	20,9 ± 7,3	20,8 ± 6,3	0,009	0,887
Serin, µmol/L	133,7 ± 22,5	131,9 ± 22,9	131,6 ± 22,1	132,6 ± 23,2	-0,019	0,764
Threonin, µmol/L	128,8 ± 30,4	128,7 ± 26,1	126,0 ± 37,5	129,7 ± 28,2	0,000	0,998
Intestinale Biomarker						
Zonulin, ng/mL, MW±SD	41,7 ± 12,2	51,3 ± 40,9	46,3 ± 20,1	44,9 ± 17,9	0,021	0,739
Zonulin, ng/mL, Median (25,75)	40,8 (34; 47)	40,6 (35; 50)	41,6 (35; 52)	39,5 (36; 49)	0,021	0,739
TMAO, µmol/L, MW±SD	3,08 ± 3,90	5,12 ± 10,30	3,78 ± 3,91	3,87 ± 3,18	0,019	0,763
TMAO, µmol/L, Median (25,75)	2,6 (1,5; 3,3)	2,5 (1,9; 4,8)	2,6 (2,0; 4,5)	3,0 (2,2; 4,2)	0,019	0,763

Mittelwert und Standardabweichung der Messwerte (bei kontinuierlichen Variablen) bzw. Anzahl der Fälle bei Kategorievariablen ^aK = Korrelation. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Spearman Rho* bei kontinuierlichen Variablen bzw. Chi quadrat Test⁺ bei Kategorievariablen zwischen dem Beck-Depression Scores (BDI) der Gruppen und den verschiedenen Biomarkern des Stoffwechsels. ^bp = Signifikanz in der Gesamtkohorte. Bei starken Abweichungen von der Normalverteilung bzw. bei Parametern mit hoher physiologischer Schwankungsbreite die Werte mit vielfacher Standardabweichung beinhalten, d.h. die keine Ausreißer darstellen, d.s. Triglyceride, Ferritin, TSAT, Folsäure, Quinolinsäure, Zonulin und TMAO wurden Median und die 25igste und 75igste Perzentilen angegeben. Abkürzungen: BMI, Body Mass Index; LDL, Low Density Lipoprotein; HDL, High Density Lipoprotein; MCV, mittleres Zellvolumen der Erythrocythen; MCH, mittleres zelluläres Hämoglobin; sTFR, löslicher Transferrin Rezeptor; LPB, Lipopolysaccharid bindendes Protein; GFR, glomeruläre Filtrationsrate berechnet mittels der CKD EPI Formel; CAAs, Competing Amino Acids (Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin); ADMA, asymmetrisches Dimethylarginin; SDMA, symmetrisches Dimethylarginin; GABR, Global Arginin Bioavailability (Arginin/Ornithin + Citrullin); TMAO, Trimethylaminoxid

Tabelle 6: Geschlechtsspezifische Korrelation des Beck Depression Score (BDI) bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Malabsorption, in Verbindung mit anthropometrischen Merkmalen und Biomarkern des Lipidstoffwechsels, des Eisenstoffwechsels, des Vitaminstatus, der Entzündung, der Nierenfunktion, des Aminosäuremetabolismus und des Intestinums.

	Gesamte Kohorte			mit MA		ohne MA	
	N = 251 Frauen+ Männer	Frauen N = 160	Männer N = 91	Frauen N = 73	Männer N = 42	Frauen N = 87	Männer N = 49
Anthropometrische Daten:							
Alter, Jahre	0,023 ^a 0,712 ^b	0,022 0,784	0,101 0,342	-0,016 0,892	0,141 0,372	0,052 0,634	0,135 0,353
Größe, (m)	-0,037 0,563	0,000 0,998	0,151 0,153	0,088 0,457	0,114 0,471	-0,087 0,422	0,237 0,102
Gewicht, (kg)	0,050 0,426	0,091 0,252	0,091 0,391	0,122 0,305	-0,010 0,952	0,070 0,522	0,211 0,145
BMI, kg/m ²	0,067 0,288	0,104 0,191	0,028 0,795	0,103 0,385	-0,039 0,806	0,104 0,337	0,114 0,435
Lipidstoffwechsel:							
Cholesterin, mg/dL	0,086 0,173	0,125 0,116	0,015 0,887	0,005 0,969	0,138 0,383	0,239 0,026	-0,087 0,554
LDL, mg/dL	0,121 0,055	0,180 0,022	0,030 0,781	0,128 0,279	0,120 0,447	0,225 0,036	0,005 0,970
HDL, mg/dL	-0,116 0,066	-0,179 0,024	-0,093 0,381	-0,253 0,031	-0,236 0,133	-0,114 0,293	0,000 0,998
Triglyceride, mg/dL	0,148 0,019	0,178 0,025	0,132 0,213	0,183 0,121	0,412 0,007	0,212 0,049	-0,068 0,642
Eisenstoffwechsel:							
Hämoglobin (Hb), g/dL	-0,114 0,071	-0,059 0,458	-0,124 0,242	0,024 0,842	-0,097 0,543	-0,129 0,235	-0,116 0,427
MCV, fl	0,097 0,125	0,108 0,172	0,098 0,356	0,178 0,132	0,123 0,438	0,050 0,647	0,066 0,652
MCH, pg	0,044 0,484	0,036 0,648	0,114 0,284	0,104 0,381	0,071 0,656	-0,017 0,873	0,063 0,666
Ferritin, ng/mL	-0,076 0,232	-0,081 0,306	0,059 0,577	-0,163 0,168	0,145 0,359	-0,031 0,778	0,095 0,518
Transferrin Sättigung (TSAT), %	-0,107 0,092	-0,076 0,339	-0,130 0,218	-0,106 0,373	-0,055 0,729	-0,042 0,702	-0,322 0,024
Eisen, µg/dL	-0,113 0,075	-0,084 0,291	-0,138 0,191	-0,050 0,672	-0,039 0,805	-0,094 0,386	-0,304 0,034
Transferrin, mg/dL	-0,038 0,546	-0,005 0,947	-0,163 0,123	0,068 0,566	-0,110 0,489	-0,069 0,525	-0,178 0,221
sTFR, mg/L	-0,031 0,627	-0,009 0,908	-0,051 0,629	0,007 0,956	-0,024 0,881	-0,011 0,922	0,060 0,681
Ferritin Index sTFR/log ferritin	0,028 0,661	0,054 0,495	-0,075 0,480	0,118 0,322	-0,156 0,325	0,023 0,831	0,011 0,940
Retikulozytenhämoglobin (CHR), pg	-0,008 0,901	0,045 0,574	-0,046 0,662	0,175 0,138	-0,195 0,217	-0,069 0,527	-0,006 0,967

Fortsetzung Tabelle 7: Geschlechtsspezifische Korrelation des Beck Depression Score (BDI) bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Malabsorption

	Gesamte Kohorte			mit MA		ohne MA	
	N = 251 Frauen+ Männer	Frauen N = 160	Männer N = 91	Frauen N = 73	Männer N = 42	Frauen N = 87	Männer N = 49
Vitaminstoffwechsel:							
Vitamin B12, pg/mL	0,078 0,221	0,124 0,120	-0,023 0,828	0,164 0,166	0,020 0,899	0,073 0,502	-0,122 0,402
FolicAcid, ng/mL	0,002 0,970	-0,029 0,719	0,054 0,613	-0,152 0,199	0,059 0,710	0,097 0,369	0,027 0,854
25OH Vitamin D3, ng/mL	-0,144 0,023	-0,214 0,007	-0,030 0,780	-0,232 0,048	-0,083 0,602	-0,178 0,098	0,093 0,526
Entzündungsparameter:							
LBP, µg/mL	0,078 0,219	0,057 0,476	0,098 0,357	0,054 0,650	0,153 0,334	0,098 0,368	0,154 0,292
Nierenstoffwechsel:							
Kreatinin, mg/dL	-0,064 0,315	-0,008 0,917	-0,044 0,681	-0,034 0,777	-0,102 0,519	0,024 0,822	0,110 0,453
GFR, mL/min/1,73m²	-0,014 0,823	0,004 0,965	-0,094 0,374	0,020 0,865	0,020 0,902	-0,010 0,928	-0,328 0,021
Tryptophanstoffwechsel und verknüpfte Aminosäuren							
Tryptophan (Trp), µmol/L	0,175 0,006	-0,254 0,001	0,070 0,513	-0,228 0,053	0,115 0,470	-0,273 0,011	-0,018 0,902
Kynurenin (Kyn), µmol/L	-0,058 0,364	-0,071 0,375	0,061 0,568	-0,071 0,549	-0,027 0,867	-0,067 0,535	0,294 0,041
Kynurensäure (KS), nmol/L	-0,030 0,632	-0,020 0,805	-0,001 0,995	-0,008 0,946	-0,208 0,186	-0,055 0,611	0,278 0,053
Ratio Kyn/Trp	0,044 0,483	0,072 0,366	-0,038 0,720	0,078 0,514	-0,085 0,592	0,074 0,495	0,173 0,236
Ratio KS/Kyn	-0,019 0,769	0,012 0,877	-0,048 0,648	0,012 0,917	-0,163 0,304	-0,006 0,958	0,116 0,426
QuinolinicAcid (QA), µmol/L	-0,097 0,137	-0,147 0,065	-0,006 0,957	-0,177 0,137	0,087 0,603	-0,130 0,233	0,075 0,640
Valin, µmol/L	-0,004 0,956	0,034 0,667	0,056 0,600	0,013 0,911	0,071 0,653	0,075 0,488	0,204 0,161
Leucin, µmol/L	0,002 0,975	0,053 0,508	0,020 0,854	0,089 0,455	0,089 0,573	0,042 0,699	0,100 0,494
Isoleucin, µmol/L	0,084 0,187	0,049 0,536	0,263 0,012	-0,105 0,379	0,225 0,152	0,188 0,082	0,315 0,028
Phenylalanin, µmol/L	-0,019 0,762	0,014 0,860	0,019 0,854	-0,036 0,760	0,139 0,380	0,052 0,634	-0,033 0,824
Tyrosin, µmol/L	0,010 0,875	0,025 0,757	0,042 0,692	0,006 0,958	-0,115 0,468	0,010 0,926	0,165 0,258
Ratio Trp/Summe CAAs x1000	-0,052 0,409	-0,092 0,245	0,040 0,705	-0,124 0,295	-0,037 0,814	-0,028 0,796	0,228 0,116

Fortsetzung Tabelle 8: Geschlechtsspezifische Korrelation des Beck Depression Score (BDI) bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Malabsorption

	Gesamte Kohorte			mit MA		ohne MA	
	N = 251 Frauen+ Männer	Frauen N = 160	Männer N = 91	Frauen N = 73	Männer N = 42	Frauen N = 87	Männer N = 49
Vasodilatation regulierende Aminosäuren							
Arginin, µmol/L	0,078 0,217	0,089 0,263	0,098 0,353	0,038 0,747	0,082 0,605	0,101 0,353	0,196 0,177
ADMA, µmol/L	0,119 0,059	0,145 0,067	0,031 0,769	0,268 0,022	0,107 0,501	0,042 0,701	-0,076 0,604
SDMA, µmol/L	-0,064 0,314	-0,035 0,657	-0,096 0,366	-0,024 0,840	-0,059 0,713	-0,036 0,744	0,007 0,960
Homoarginin, µmol/L	-0,091 0,152	-0,134 0,091	0,054 0,612	-0,220 0,061	-0,020 0,899	-0,067 0,535	0,180 0,217
Citrullin, µmol/L	0,041 0,517	0,015 0,853	0,156 0,141	-0,065 0,583	0,147 0,352	0,097 0,371	0,174 0,231
Ornithin, µmol/L	0,052 0,412	0,186 0,019	-0,128 0,226	,265* 0,024	-0,018 0,911	0,132 0,223	-0,088 0,546
GABR	-0,034 0,589	-0,154 0,067	0,143 0,147	-0,241 0,040	0,029 0,858	-0,099 0,361	0,167 0,253
Weitere Aminosäuren							
Asparagin, µmol/L	-0,059 0,350	-0,091 0,255	0,035 0,745	0,013 0,914	-0,037 0,814	-0,194 0,072	-0,017 0,906
Aparaginsäure, µmol/L	0,107 0,090	0,080 0,313	0,155 0,142	0,068 0,568	0,144 0,364	0,069 0,526	0,124 0,397
Glutaminsäure, µmol/L	0,167 0,008	0,200 0,011	0,177 0,092	0,152 0,198	0,218 0,166	0,230 0,032	0,219 0,131
Glycin, µmol/L	0,117 0,064	0,170 0,032	-0,017 0,870	0,259 0,027	-0,025 0,877	0,084 0,437	-0,023 0,873
Histidin, µmol/L	-0,061 0,332	-0,078 0,330	-0,005 0,961	-0,033 0,785	-0,144 0,364	-0,146 0,176	-0,066 0,651
Homocystein, µmol/L	0,082 0,194	0,146 0,066	0,021 0,845	0,305 0,009	0,098 0,537	-0,005 0,965	0,084 0,566
Lysin, µmol/L	-0,016 0,795	0,006 0,940	0,046 0,666	-0,073 0,538	0,156 0,324	0,080 0,464	-0,061 0,676
Methionin, µmol/L	-0,046 0,471	-0,109 0,172	0,174 0,100	-0,117 0,323	0,108 0,494	-0,115 0,288	-0,001 0,996
Serin, µmol/L	0,001 0,987	0,008 0,925	-0,085 0,424	0,056 0,637	-0,029 0,858	-0,065 0,549	-0,139 0,342
Threonin, µmol/L	0,003 0,962	-0,082 0,304	0,158 0,135	-0,054 0,649	-0,010 0,948	-0,144 0,184	0,204 0,160
Intestinale Biomarker							
Zonulin, ng/mL	0,012 0,854	0,089 0,261	-0,145 0,170	0,029 0,810	0,043 0,785	0,191 0,077	-0,269 0,062
TMAO, µmol/L	0,160 0,011	0,136 0,086	0,222 0,034	0,009 0,941	0,128 0,417	0,274 0,010	0,315 0,027

Fortsetzung Tabelle 9: Geschlechtsspezifische Korrelation des Beck Depression Score (BDI) bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Malabsorption

	Gesamte Kohorte			mit MA		ohne MA	
	N = 251 Frauen+ Männer	Frauen N = 160	Männer N = 91	Frauen N = 73	Männer N = 42	Frauen N = 87	Männer N = 49
Intestinale Biomarker							
Zonulin, ng/mL	0,012 0,854	0,089 0,261	-0,145 0,170	0,029 0,810	0,043 0,785	0,191 0,077	-0,269 0,062
TMAO, μ mol/L	0,160 0,011	0,136 0,086	0,222 0,034	0,009 0,941	0,128 0,417	0,274 0,010	0,315 0,027

Nichtparametrischer Korrelationstest nach Spearman-Rho mit dem Beck Depressionsscore (BDI) als kontinuierliche Variable und Biomarkern des Stoffwechsels. In der ersten Zeile ist die Korrelation nach Spearman Rho^a angeführt, in der zweiten Zeile p^b der Signifikanzwert. Abkürzungen: BMI, Body Mass Index; LDL, Low Density Lipoprotein; HDL, High Density Lipoprotein; MCV, mittleres Zellvolumen der Erythrocythen; MCH, mittleres zelluläres Hämoglobin; sTFR, löslicher Transferrin Rezeptor; LPB, Lipopolysaccharid bindendes Protein; GFR, glomeruläre Filtrationsrate berechnet mittels der CKD EPI Formel; CAAs, Competing Amino Acids (Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin); ADMA, asymmetrisches Dimethylarginin; SDMA, symmetrisches Dimethylarginin; GABR, Global Arginin Bioavailability (Arginin/Ornithin + Citrullin); TMAO, Trimethylaminoxid

4.2. Korrelation von depressiven Symptomen und Kohlenhydratmalabsorptionen mit Biomarkern

4.2.1. Korrelation mit anthropometrischen Daten

Zwischen den einzelnen Gruppen ($BDI \leq 3$; $BDI 4-10$; $BDI 11-20$, $BDI \geq 21$) zeigten sich bei Alter, Geschlechterverteilung, Größe, Gewicht und BMI weder signifikante Unterschiede, noch konnten Trends festgestellt werden.

In der Literatur werden sowohl Zusammenhänge zwischen Adipositas und Depressionen als auch zwischen Untergewicht und Depressionen beschrieben. (Luppino, de Wit, & Bouvy, 2010; (Jung, et al., 2017)). In der vorliegenden Kohorte befanden sich 38 Personen (15% der Gesamtkohorte) mit einem adipösen $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$. Signifikantes Untergewicht ($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$) hatten 11 Personen. Hier konnte jedoch in beiden Gewichtsgruppen zwischen dem BMI und den BDI Scores keine Signifikanz und auch keine Tendenz erkannt werden.

4.2.2. Korrelation depressiver Symptome mit der Diagnose Kohlenhydratmalabsorption

Bei steigender depressiver Symptomatik steigt der Anteil an Individuen mit positiver Kohlenhydratmalabsorptionsdiagnose signifikant an ($\chi^2 \text{ Test} = 0,168$, $p = 0,008$). Bei genauerer Differenzierung ist erkennbar, dass vorwiegend die Personen mit Fruktosemalabsorption für diesen Effekt ausschlaggebend sind ($\chi^2 \text{ Test} = 0,270$, $p < 0,001$). In der Gruppe 1 ($BDI \leq 3$) ist der Fruktose-Atemtest bei 8 von 64 Personen positiv, in Gruppe 2 ($BDI 4-10$) sind es 12 von 65, in Gruppe 3 ($BDI 11-20$) 18 von 61 und in Gruppe 4 ($BDI \geq 21$) sind 27 von 61 Personen positiv. Bemerkenswert ist, dass der Anstieg kontinuierlich auch mit zunehmender subdepressiver Verstimmung verläuft. Bei kombinierter Fruktose/Lactosemalabsorption (MA-Typ, Tabelle 5) ist auch eine Steigerung erkennbar.

Dieses Resultat bestätigt die Ergebnisse einer früheren österreichischen Studie, die ebenfalls einen Zusammenhang von Depression mit Fruktose-Malabsorption ergab (Ledochowski et al., 2001). Nicht resorbierbare Fruktose-Tryptophan-Komplexe (Davis, 1995) im Verdauungstrakt könnten eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen Fruktose-Malabsorption und Depressionen sein (Ledochowski et al., 2001).

Aktuelle Ergebnisse zu diesem Thema wurden im Jahr 2018 von Enko in der Zeitschrift *Psychiatry Research* publiziert (Enko, Wagner et al., 2018).

4.2.3. Korrelation mit Parametern des Lipidstoffwechsels

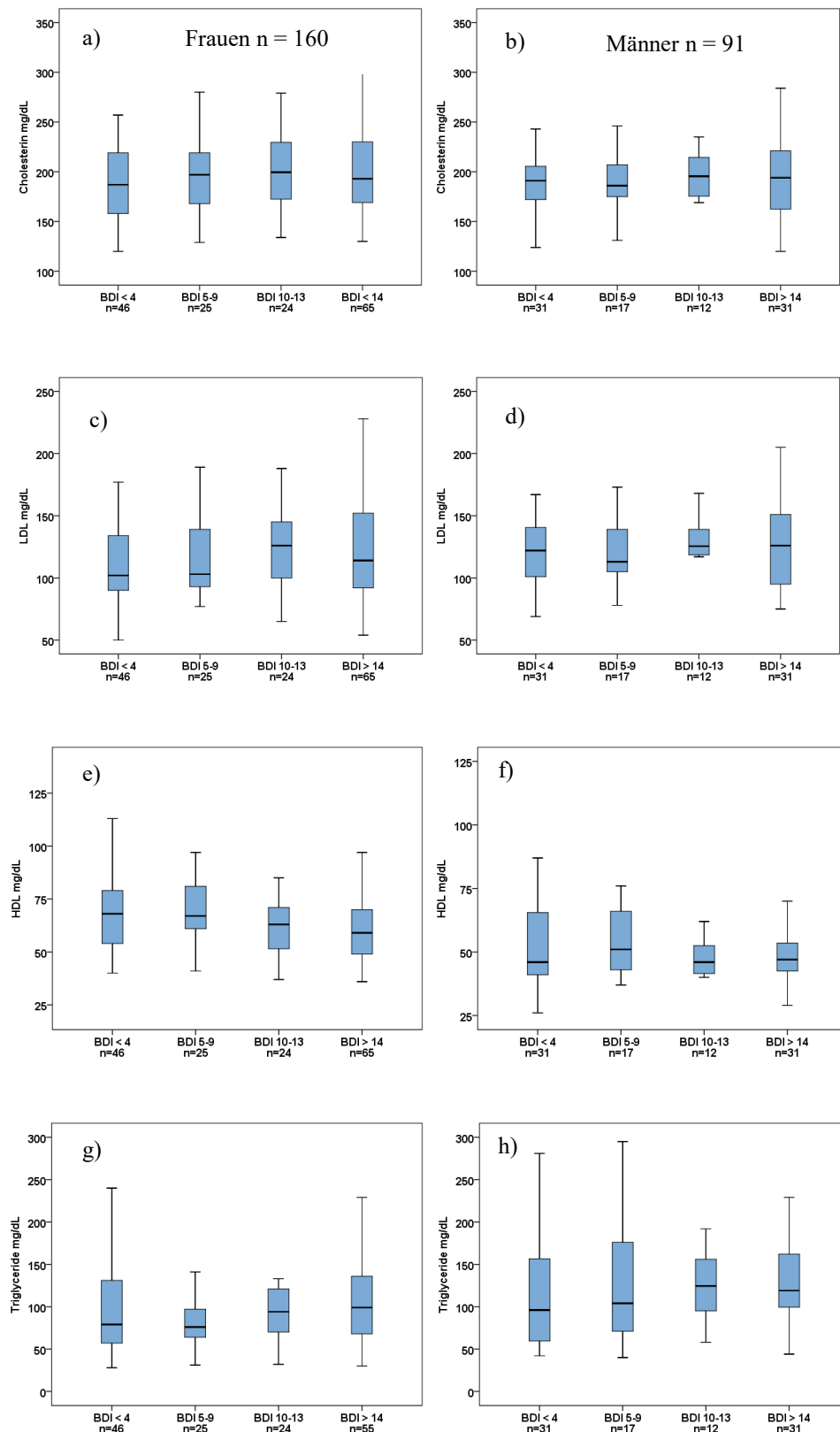
Bei globaler Betrachtung der Mittelwerte der 4 Gruppen ist ein stetiger Anstieg von Cholesterin, LDL und Triglyceriden sowie eine fallende Tendenz des HDL bei steigendem BDI Score erkennbar (Tabelle 5). Bedingt durch die hohen Standardabweichungen ist statistisch nur ein Trend erkennbar (p Werte zwischen 0,071 und 0,129), die Signifikanzschranke von 0,05 wird aber nicht unterschritten. Wesentliche Erweiterungen der Zusammenhänge ergeben sich bei getrennter Auswertung nach dem Geschlecht. Frauen in der Gesamtkohorte zeigen einen signifikanten positiven korrelativen Zusammenhang des LDLs und der Triglyceride mit dem BDI und einen signifikanten negativen korrelativen Zusammenhang des HDLs mit dem BDI (Tab.6; Abb.9). Im Gegensatz dazu sind bei den Männern weder Trends noch signifikante Korrelationen zu erkennen. Werden die Frauen mit diagnostizierter Malabsorption exkludiert, wird der korrelative Zusammenhang von Cholesterin und dem BDI signifikant und beim HDL verliert sich der signifikante Zusammenhang.

Die sehr eindeutigen geschlechtsspezifischen Unterschiede sind wesentliche Erkenntnisse in der Auswertung. Dieses Resultat steht teilweise im Gegensatz zu einer Studie mit 300 schwedischen Frauen im Alter von 35-65 Jahren (Horsten et al., 1997) bei der eine ausgeprägte Depression mit einem niedrigen Serum-Cholesterinspiegel (< 183 mg/dL) assoziiert waren. Darüber hinaus war, gleich wie in der vorliegenden Studie, eine signifikante inverse Assoziation der Depression mit HDL zu verzeichnen. In multivariaten Modellen, die an Rauchen, Alkoholkonsum, Aktivität, Body-Mass-Index, Menopausalstatus, Alter und Bildungsniveau adjustiert wurden, blieben diese Assoziationen signifikant.

Niedrige HDL-Werte wurden wiederholt auch in gemischten Kohorten als Risikofaktor für Depressionen und Stimmungsstörungen identifiziert (Chen et al., 2001). Eine wesentliche Stärke der vorliegenden Studienkohorte ist die hohe Fallzahl im Bereich der subdepressiven Verstimmungen (von Psychiatern als geringfügig und klinisch eher unbedeutende eingestufte Verstimmungen bezeichnet) gepaart mit einer Gruppe von

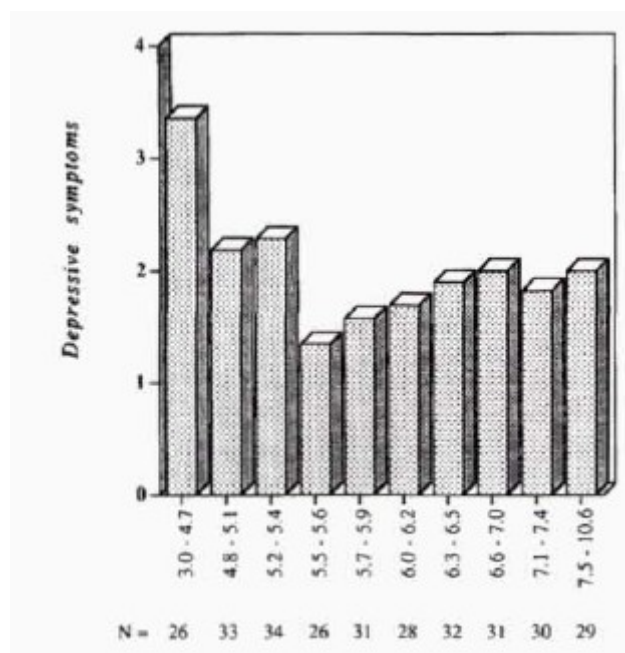
Personen mit ausgeprägter Depression. Dieser Umstand ermöglichte auch eine verfeinerte Auswertung im Bereich eines niedrigen BDI Scores von 0- 13. In Abbildung 9a bis 9f sind Boxplots mit BDI Score Einteilungen von ≤ 4 , 5-9; 10-13; ≥ 14 und den Lipidparametern dargestellt. Bei den Frauen ist eine Zunahme der Serumcholesterinkonzentration und des LDLs bis zum BDI Cut-off von 13 erkennbar (Abb. 9a, 9b), statistisch jedoch nicht beweisbar. Ebenso auffällig statistisch jedoch nicht beweisbar ist der Abfall der Konzentration über dem Cut-off von 13 sowie eine kontinuierliche Erniedrigung des HDLs mit zunehmenden BDI (Abb. 9c). Die Boxplots lassen zwar optisch vermuten, dass bei Erhöhung der Fallzahl entsprechende Signifikanzen entstehen könnten, doch die Streuung der in dieser Studie erhobenen Werte ist hierfür zu hoch. Bei den Männern hingegen ist weder bei der optischen Betrachtung der Boxplots noch statistisch ein markanter Verlauf festzustellen (Abb. 9b,d,f,h). Naheliegend ist, dass bei Frauen eher ein Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und dem Lipidprofil bestehen dürfte während bei Männern kein oder nur geringerer Einfluss gegeben ist.

Abbildung 9a bis 9f: Geschlechtergetrennte Darstellung der Werte des Lipidstoffwechsels in Abhängigkeit des BDI Scores



Wie können diese Befunde physiologisch erklärt werden? Grundsätzlich sind mehrere biologische Mechanismen zwischen Lipiden und psychischer Gesundheit denkbar. Cholesterin ist Teil der Zellmembranen und wesentlicher Bestandteil von Myelin. Die Entwicklung, Funktion und Stabilität von Synapsen wird auch durch Cholesterin beeinflusst (Elovainio et al., 2010) (Chattopadhyay et al., 2007). Serumcholesterin kann die Hirnfette und die Fluidität der Zellmembran beeinflussen, mit Auswirkungen auf die serotonerge Neurotransmission (Engelberg, 1992). Über die biologische Rolle von Triglyceriden ist nur wenig bekannt. Es gibt Vermutungen, die darauf hindeuten, dass genetischen Faktoren (z.B. Polymorphismen von APOE-Promotoren und Serotonin-Transportern) zu einem veränderten Fettstoffwechsel und zur psychiatrischen Verletzlichkeit beiträgt (Elovainio et al., 2008; Fischer, Gruenblatt, & Petschmann, 2006). Eine Abbildung von Horsten (Horsten et al., 1997) zeigt ähnlich wie in den vorliegenden Resultaten keinen konsistent verlaufenden Zusammenhang von Cholesterin mit depressiven Symptomen bei Frauen. Die Abbildung 10 zeigt, dass sowohl normale ($< 5,2$ mmol/L bzw. < 200 mg/dL) als auch höhere Cholesterinkonzentrationen ($> 6,2$ mmol/L bzw. > 240 mg/dL) mit ähnlich vielen depressiven Symptomen gemeinsam auftreten können.

Abbildung 10: Depressive symptoms and lipidprofile in women (Horsten et al., 1997)



Auf der x-Achse ist die Cholesterinkonzentration in mmol/L aufgetragen. Auf der y-Achse sind die depressiven Symptome nach einem 10 Fragekatalog nach Pearlin (Pearlin et al., 1981). aufgetragen.

4.2.4. Korrelation mit Parametern des Eisenstoffwechsels

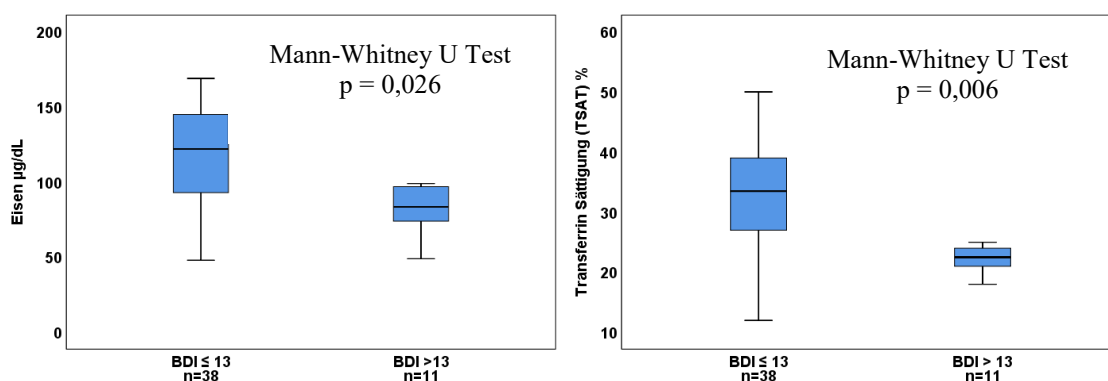
Mögliche Zusammenhänge zwischen Eisenstatus und dem BDI Score bei Auswertung der Gesamtkohorte sind auf den ersten Blick nur in geringem Maße erkennbar. Einzig beim mittleren Zellvolumen der Erythrocythen (MCV) ist eine signifikante positive Korrelation mit dem BDI Score erkennbar (Tab. 5). Diese positive Korrelation des Markers für die mikrozytäre Anämie steht im Widerspruch zum negativen Trend der Eisenkonzentration ($p = 0.057$), der mit der Literatur konform ist. Patienten mit einem BDI Score > 20 (mittelschwere bis schwere Depression) haben mit $96,4 \mu\text{g/dL}$ eine deutlich niedrigere Eisenkonzentration als Patienten mit niedrigeren BDI Werten (BDI ≤ 3 , $113,7 \mu\text{g/dL}$; BDI 4-10, $110,6 \mu\text{g/dL}$; BDI 11-20, $117,2 \mu\text{g/dL}$). Werden nur die Personen mit einer mittelschweren und schweren Depression (BDI Score von ≥ 20) zusammengefasst und gegen die Personen mit einem BDI Score < 20 verglichen, ist die Erniedrigung sogar auch statistisch nachweisbar. (Mann-Whitney-U Test, $n = 251$; BDI < 20 [$n = 160$] Median (25. und 75. Perzentile) $110,5$ ($81,8$, $137,3$) Eisen $\mu\text{g/dL}$ versus BDI ≥ 20 [$n = 61$, $95,0$ ($70,5$, $124,0$) $\mu\text{g/dL}$; $p = 0,007$).

Auch beim Ferritin-Index (Ratio zwischen löslichem Transferrinrezeptor und logarithmiertem Ferritin) der Akutphasenzustände in der Bewertung der Eisenversorgung beinhaltet, ist ein markanter Trend eines positiven Zusammenhanges ersichtlich ($p = 0,070$). Bei Patienten/Patientinnen mit einem BDI Score > 20 ist er mit $0,81$ hoch im Vergleich zu Patienten/PatientInnen mit niedrigeren BDI Werten (BDI ≤ 3 , $0,68$; BDI 4-10, $0,65$; BDI 11-20, $0,65$). Werden wie beim Eisen nur die Personen mit einer mittelschweren und schweren Depression (BDI Score von ≥ 20) zusammengefasst und gegen die Personen mit einem BDI Score < 20 verglichen ist eine Erhöhung statistisch nicht nachweisbar. Bei der weiterführenden geschlechtsspezifischen Auswertung (Tab. 6) verliert sich der Zusammenhang mit dem MCV. Allerdings wird bei Männern ohne diagnostizierter Malabsorption, eine signifikant negative Korrelation mit dem Eisenwert (Spearman-Rho $-0,304$, $p = 0,034$) und der Transferrinsättigung (Spearman-Rho $-0,322$, $p = 0,024$) festgestellt.

Auch geschlechtsspezifische Unterschiede wurden bereits publiziert. Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie (Hibbeln et al., 2018) fand, dass Männer mit einer vegetarischen Ernährung vermehrt depressive Symptome aufwiesen. Eine grafische Darstellung unter

Berücksichtigung des Depressionscutoffs von $BDI > 13$ veranschaulicht diesen geschlechtsspezifischen Unterschied (Abb. 11). Diese Ergebnisse werden von früheren Studien gestützt. Eisenmangel tritt oft zusammen mit Müdigkeit, Lethargie und Depressionen auf (Lomagno et al., 2014; Verdon et al., 2003).

Abbildung 11: Männer ohne diagnostizierter Malabsorption zeigen signifikante BDI Score abhängige Unterschiede mit der Eisenkonzentration im Serum und der Transferrinsättigung.

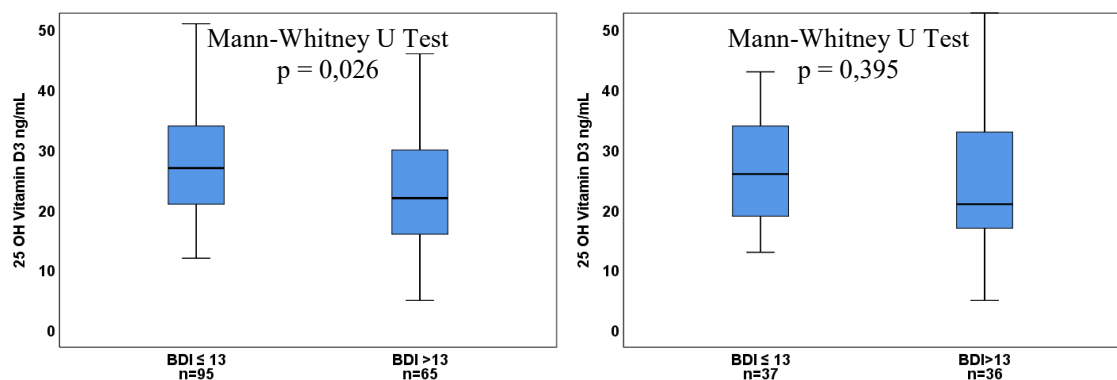


4.2.5. Korrelation mit dem Vitaminstatus

Die beiden wichtigsten Co-Faktoren im Methylierungszyklus, Vitamin B12 und Folsäure zeigen keinen Zusammenhang mit dem BDI Score. Auch die geschlechtsspezifische Auswertung bringt hier keine neuen Erkenntnisse. Beim Vitamin D in der Gesamtkohorte (Tabelle 5) ist ähnlich wie beim Eisen ein starker Abfall auf 21,5 ng/mL bei Patienten/PatientInnen mit BDI Score > 20 im Vergleich zu den anderen Gruppen (BDI ≤ 3 , 25,9 ng/mL; BDI 4-10, 25,4 ng/mL; BDI 11-20, 28,9 ng/mL) zu beobachten. Der mittlere Vitamin-D-Spiegel liegt damit nahe an der unteren Grenze eines Vitamin D Mangels (Werte unter 20 ng/mL). Werden (wie beim Eisen) nur die Personen mit einer mittelschweren und schweren Depression (BDI Score von ≥ 20) zusammengefasst und gegen die Personen mit einem BDI Score < 20 verglichen ist die Erniedrigung auch statistisch nachweisbar. (Mann-Whitney-U Test, $n = 251$; BDI < 20 [$n=160$] Median (25. und 75. Perzentile) 26,0 (20,0; 31,3) 25OH Vitamin D3, ng/mL versus BDI ≥ 20 [$n=61$, 20,0 (16,0, 25,0) 25OH Vitamin D3, ng/mL; $p \leq 0,001$). Das ist konform mit Ergebnissen

aus der Literatur (Parker et al., 2017). Die Ähnlichkeit von Eisenstoffwechsel und Vitamin D sind auch in der Literatur zu finden (Azizi-Soleiman et al., 2016). Die Analyse des Vitamin D Status bei Frauen zeigt eine signifikante negative Korrelation mit dem BDI Wert. Abb. 12 verdeutlicht dieses Ergebnis.

Abbildung 12: Frauen in der Gesamtkohorte zeigen signifikante depressionsabhängige Unterschiede mit der 25 OH Vitamin D3 Konzentration im Serum.



Bei exklusiver Auswertung der Frauen mit diagnostizierter Malabsorption ist zwar ein Zusammenhang mit dem BDI Score gegeben, bei Anwendung des Depressionsscore cut-offs ist dieser Unterschied nicht signifikant.

4.2.6. Korrelation mit dem Entzündungsparamter

Bei den Entzündungsparametern konnten nur das Lipopolysacharid bindende Protein (LBP) statistisch beurteilt werden. Andere Parameter wie das C-reaktive Protein (CRP) und das Interleukin 6 (IL-6) konnten nicht ausgewertet werden. Vom CRP waren 197 von 251 Werten nicht messbar, d.h. die Werte waren unter 0,3 mg/dL und beim IL-6 waren 202 Ergebnisse nicht auswertbar (< 2 pg/mL). Das LBP, ein Glykoprotein, das als Akut-Phase-Protein eine zentrale Rolle in der Abwehr von Infektionen spielt, zeigte keine Auffälligkeiten mit dem BDI Score. Die Messungen beim CRP und IL-6 müssten mit empfindlicheren Methoden wiederholt werden.

4.2.7. Korrelation mit Parametern des Nierenstoffwechsels

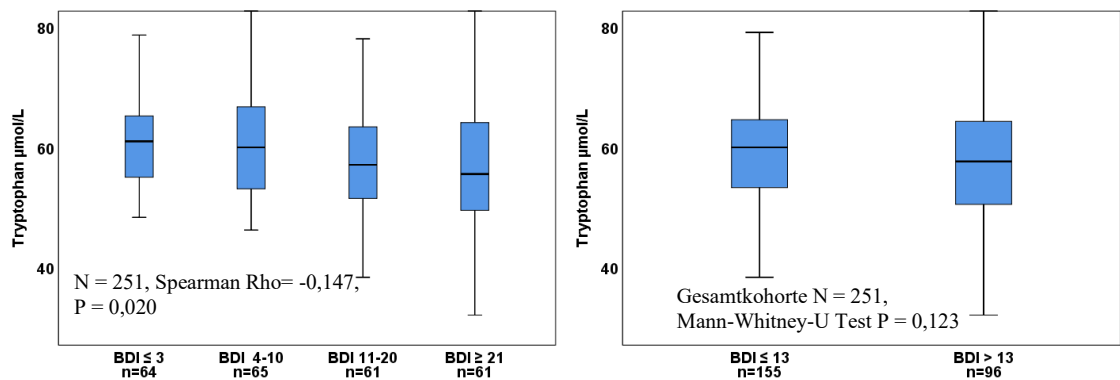
Korrelationen des BDI mit der Nierenfunktion konnten global nicht erkannt werden. Bei den Männern ohne Diagnose Malabsorption ergab sich ein Zusammenhang mit der GFR der aber nicht bewertet werden kann.

4.2.8. Korrelation mit Parametern des Aminosäurestoffwechsels

Aminosäuren in Verbindung mit neuropsychiatrischen Symptomen wurden in den letzten Jahrzehnten schon intensiv beforscht. Sich daraus ergebende Verhältniszahlen (Ratios) in sinnvoller Kombination sind in der Tabelle berücksichtigt. An vorderster Stelle ist Tryptophan als Serotoninvorstufe am Besten untersucht. In der Gesamtkohorte wird hier auch der beste Zusammenhang gefunden. Signifikante niedrigere Tryptophankonzentrationen sind mit steigendem BDI Wert feststellbar ($p = 0,020$). (BDI ≤ 3 , 60,9 $\mu\text{mol/L}$, BDI 4-10, 60,7 $\mu\text{mol/L}$ BDI 11-20, 58,7 $\mu\text{mol/L}$, BDI ≥ 21 56,9 $\mu\text{mol/L}$). Dieser Zusammenhang ist auch mit parametrischen statistischen Testverfahren (ANOVA und Pearson, nach der Transformation in eine Normalverteilung durch Logarithmieren) mit stabiler Signifikanz gefunden worden (diese Untersuchungen sind nicht dargestellt).

Dieses Ergebnis ist konform mit zahlreichen anderen Studien, die in der Meta Analyse von Ogawa in der Einleitung zusammengestellt sind (Ogawa et al., 2014). Tryptophan gilt als Bindeglied zwischen Psychopathologie und somatischen Zuständen (Russo et al., 2003). Bei den Metaboliten des Tryptophans (Kynurenin, Kynureninsäure, Quinolinsäure) und auch bei den Ratios Kynurenin/Tryptophan bzw. Kynureninsäure/Kynurenin konnte kein Zusammenhang entdeckt werden. Auch nicht bei der getrennten Bewertung der neutralen Aminosäuren (Valin, Isoleucin, Leucin, Phenylalanin, Tyrosin), die denselben Transporter wie Tryptophan an der Bluthirnschranke benützen, sowie bei Untersuchung der Ratio zwischen Tryptophan und den kompetitiven Aminosäuren (Tryptophan/CAAs) ist keine Korrelation mit dem BDI vorhanden.

Abbildung 13: Korrelation der Serumkonzentrationen von Tryptophan mit steigendem BDI Score



Besonders wichtig ist darauf hinzuweisen, dass der BDI Score als kontinuierliche Variable (und damit mit einem höheren Informationsgehalt behaftet) mit allen statistischen Verfahren Signifikanzen mit dem Tryptophan aufweist. Bei der gruppenspezifischen Auswertung bei Anwendung des anerkannten Depressions Cut-offs von BDI > 13 ist ein signifikanter Zusammenhang **nicht** gegeben (Mann-Whitney-U Test, n = 251; BDI ≤ 13 [n = 155] Median (25. und 75.Percentile) 60,1 (53,2; 64,8) Tryptophan $\mu\text{mol/L}$ versus BDI > 13 [n = 96], 57,8 (50,5; 64,5) $\mu\text{mol/L}$; p = 0,123). Werden Frauen und Männer getrennt ausgewertet wird markant sichtbar, dass der Effekt des Tryptophans in der Gesamtkohorte jedoch ausschließlich von den Frauen stammt.

Sowohl bei der Auswertung mit allen Frauen (Tab. 5, n = 160, Spearman-Rho -0,254, p = 0,001) als auch bei Selektion der Frauen ohne Malabsorptionsdiagnose (Tab. 6, n = 87, Spearman-Rho -0,273, p = 0,011) ist der BDI Score als kontinuierliche Variable signifikant mit dem Tryptophan. In der gruppenspezifischen Auswertung unter Berücksichtigung des Depressions-Cut-offs von BDI > 13 ist bei allen Frauen zwar ein Trend, aber kein signifikanter Zusammenhang gegeben (Mann-Whitney-U Test, n = 160; Gruppe BDI ≤ 13 [n = 95] Median (25. und 75.Percentile) 56,8 (51,4; 63,7) Tryptophan $\mu\text{mol/L}$ versus Gruppe BDI > 13 [n = 65], 54,3 (48,3; 59,8) $\mu\text{mol/L}$; p = 0,053). Auch nicht bei den Frauen ohne Malabsorption (Mann-Whitney-U Test, n = 87; BDI ≤ 13 [n = 58] Median (25. und 75.Percentile) 56,9 (50,8; 64,2) Tryptophan $\mu\text{mol/L}$ versus BDI > 13 [n = 29], 53,4 (57,6; 60,2) $\mu\text{mol/L}$; p = 0,155). Bei Senkung des BDI Cut Offs auf BDI ≤ 8 ist jedoch eine Signifikanz zu verzeichnen (Mann-Whitney-U Test, n = 160; BDI $\leq$

13 [n = 68] Median (25. und 75.Percentile) 58,1 (52,1; 64,1) Tryptophan $\mu\text{mol/L}$ versus BDI >13 [n = 92], 54,3 (48,6; 59,5) $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,003$). Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass es Bereiche des BDI Scores gibt, insbesondere bei leichten depressiven Verstimmungen, die eine bessere Korrelation des BDI mit dem Tryptophan aufweisen könnten als dies bei schweren Depressionsformen der Fall sein könnte.

Interessant ist, dass nur bei den Männern ohne Malabsorption das Kynurenin mit dem BDI signifikant positiv korreliert ($n = 49$, Spearman-Rho 0,294, $p = 0,041$). Im Fall von Kynurenin wären Informationen in Bezug auf die Entzündung wertvoll. Ein höheres Kynurenin weist auf einen erhöhten Abbau des Tryptophans durch das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) hin. Diese könnte durch Entzündungsreaktionen aktiviert worden sein. Diese Befunde sind insofern wertvoll, da sie inkonsistente Ergebnisse der Literatur in einem neuen Licht erscheinen lassen. Die Bedeutung der kompetitiven Aminosäuren speziell der verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAAs) wird kontrovers diskutiert (Wichers et al., 2005). Sie werden in der Depression sowohl hoch als auch niedrig gefunden. Es könnte sich um einen konkurrenzierenden Effekt handeln, der noch dazu geschlechtsspezifisch ist. Auf der einen Seite können hohe BCAA Konzentrationen, wie in der Literatur häufig postuliert, die Aufnahme von Tryptophan in das Gehirn vermindern, auf der anderen Seite kann ein BCAA Mangel zu einer Dysregulierung des mTOR System führen das mit depressiven Symptomen einhergeht (Baranyi et al., 2016).

Vasodilatation regulierende Aminosäuren

Arginin wird durch eine enzymkatalysierte Oxidationsreaktion in Endothelzellen in mehreren Zwischenschritten zu L-Citrullin und zu Stickstoffmonoxid (NO) umgesetzt.

Das entstehende NO hat gefäßerweiternde Wirkung und reguliert positiv den Blutdruck. Einschränkungen im Umsatz von NO gehen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. Depressionen sind ein bekannter Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und eine erhöhte Sterblichkeit nach einem Myokardinfarkt. Einige Studien zeigten, dass eine eingeschränkte NO-Bioverfügbarkeit mit Depressionen assoziiert sein kann (Baranyi et al., 2015; Cepeda et al., 2016). Arginin und verknüpfte Metaboliten (SDMA, Citrullin, Ornithin) sowie das Arginin Derivat Homoarginin zeigen keine Assoziationen mit depressiven Symptomen. In bemerkenswerter Weise ist jedoch beim ADMA eine signifikante positive Korrelation mit dem BDI Score zu erkennen. Die Mittelwerte

unterscheiden sich aber nur geringfügig ($\text{BDI} \leq 3$, $0,63 \mu\text{mol/L}$, $\text{BDI } 4-10$, $0,63 \mu\text{mol/L}$, $\text{BDI } 11-20$, $0,64 \mu\text{mol/L}$, $\text{BDI} \geq 21$, $0,66 \mu\text{mol/L}$), aber ADMA ist ein hochgradig potenter Inhibitor der NO-Synthase. Schon geringe Konzentrationsänderungen können auf pathologische Veränderungen hinweisen. Eine Studie bei medikamenteninduzierter Depression mit Hepatitis C Patienten zeigten sich Veränderungen der ADMA Konzentration während der Therapie (Baranyi et al., 2014).

Bei der geschlechtsspezifischen Auswertung wird ersichtlich, dass der ADMA Effekt hauptsächlich von den Frauen mit Diagnose Malabsorption verursacht ist (Spearman Rho $0,268$, $p = 0,022$). Bei den Frauen ist auch eine signifikante positive Korrelation von Ornithin mit dem BDI ersichtlich (Spearman-Rho: $0,186$, $p = 0,019$). Ornithin steht in Konkurrenz mit dem Arginin Transporter (Closs, 2002) und die Reduktion des Arginins zu Ornithin durch die Arginase reduziert die Bioverfügbarkeit von Arginin für die NO-Synthase. Die statistische Analyse der globalen Arginin Bioverfügbarkeit (GABR, Global Arginine Bioavailability Ratio = Arginin/Citrullin + Ornithin) (Sourij et al., 2011) weist selektiv bei den Frauen in der Gesamtkohorte eine negative Tendenz auf (Spearman Rho $0,154$, $p = 0,067$). Diese wird bei den Frauen mit der Diagnose Malabsorption signifikant. In der Literatur ist kürzlich eine signifikante Erniedrigung der GABR bei Patienten/PatientInnen mit schweren depressiven Episoden publiziert worden (Ali-Sisto et al., 2018). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie waren derart starken geschlechtsspezifische Ausformungen nicht erkennbar.

SDMA ist vorwiegend als Risikofaktor der Arteriosklerose bekannt und mit der Carotis-Intima-Mediendicke korreliert (Miyazaki et al., 1999). In der Depression kann ADMA zu einer Verringerung der Menge an NO führen, die von den Endothelien zu den Neuronen diffundiert. Dieses könnte die Erregbarkeit und Neurotransmission negativ beeinflussen, hauptsächlich in der Amygdala, dem Hippocampus, dem Striatum und dem Hypothalamus (Snyder & Ferris, 2000) (Prast & Phillippu, 2001).

Weitere Aminosäuren

Bei den essentiellen Aminosäuren (Lysin, Methionin, Threonin) und den proteinogenen (Glycin, Histidin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Asparagin, Serin) Aminosäuren sticht die Glutaminsäure besonders hervor. In der Gesamtkohorte ist eine deutliche positive Korrelation ($p = 0,004$) mit dem BDI Score ersichtlich ($\text{BDI} \leq 3$, $70,3 \mu\text{mol/L}$, $\text{BDI } 4-10$,

68,6 $\mu\text{mol/L}$ BDI 11-20, 76,0 $\mu\text{mol/L}$, BDI ≥ 21 77,8 $\mu\text{mol/L}$). In der geschlechtsspezifischen Auswertung wird deutlich, dass dieser Zusammenhang ausschließlich bei den Frauen vorhanden ist.

Sowohl bei der Auswertung aller Studienteilnehmerinnen ($n = 160$, Spearman-Rho 0,200, $p = 0,011$) als auch bei Frauen ohne Malabsorption ($n = 87$, Spearman-Rho 0,230, $p = 0,032$) geht diese Korrelation in die gleiche Richtung. Glutaminsäure steht über den Citrat Zyklus in Verbindung zum Kohlenhydratstoffwechsel. Darüber hinaus wird L-Glutaminsäure für die Bildung anderer Aminosäuren herangezogen. Es ist die einzige Aminosäure, welche im Gehirn oxidiert, transaminiert, aminiert und decarboxyliert wird.

Veränderungen im Glutaminsäure/Glutamin Stoffwechsel in Verbindung mit Depression wurden in der Literatur bereits mehrfach berichtet. Eine kürzlich veröffentlichte brasilianische Studie (Madeira et al., 2018) fand erhöhte Glutaminkonzentrationen im Serum und im Liquor von depressiven Alzheimer-Patienten. In der vorliegenden Studie konnte nur Glutaminsäure und nicht Glutamin gemessen werden. Weitere Untersuchungen wären notwendig für Vergleiche mit der Literatur. Auch die Glycinkonzentration ist positiv mit dem BDI korreliert, wenn nur Frauen selektiert werden ($n = 160$, Spearman-Rho 0,170; $p = 0,032$). Der Spearman-Rho-Koeffizient verstärkt sich (0,259, $p = 0,027$) wenn nur Frauen mit Malabsorptionsdiagnose selektiert wird. Veränderungen des Aminosäureprofils speziell bei Glutamin und Glycin werden häufig in der Literatur erwähnt. Der Glutamin-Glutamat-GABA (gamma Aminobuttersäure) Zyklus (Berl, Nicklas, & Clarke, 1970), als Teil der Glia-Neuron-Kommunikation, spielt dabei eine wichtige Rolle. Glutaminwerte korrelieren unter anderem positiv mit der Schwere psychotischer Symptome (Zhao et al., 2016). Auffallend ist der markant und spontan auftretende Zusammenhang mit Homocystein bei Frauen mit der Diagnose Malabsorption ($n = 160$, Spearman-Rho 0,305; $p = 0,009$). Der Zusammenhang zwischen erhöhten Homocystein-Werten, bei Depression in Verbindung mit der primären adulten Lactose Malabsorption (PALM) wurden bereits in einer Subgruppenanalyse von Enko 2018 publiziert (Enko, Wagner et al., 2018).

4.2.9. Korrelation mit intestinalen Biomarker

Zonulin, Marker einer geänderten Darmpermeabilität.

Die sogenannte Darm-Hirnachse (gut-brain-axis), die gastrointestinalen Funktionen mit emotionalen und kognitiven Gehirnzentren in Bezug auf psychiatrische Störungen verbindet, hat in letzter Zeit erhebliche Aufmerksamkeit erhalten (Carabotti et al., 2015). Der bidirektionale Austausch zwischen dem Verdauungssystem und dem Gehirn könnte durch unterschiedliche Darmdurchlässigkeit vermittelt werden. Eine gestörte Darmdurchlässigkeit ist definiert als eine veränderte Permeabilität, die im Vergleich zur normalen Permeabilität zu einem Verlust von Darmhomöostase, Funktionseinschränkungen und Krankheiten führt (Bischoff et al., 2014). Zonulin, erstmals beschrieben im Jahr 2000 von Fasano et al. (Fasano et al., 2000) ist ein Protein mit 47 kilo Dalton, das die Durchlässigkeit des Dünndarms reguliert. Genauer gesagt reguliert Zonulin die „tight junctions“ (Integrale Membranproteine, die reißverschlussartig Plasmamembranen verbinden) im Dünndarm (Fasano, 2011). Hohe Konzentrationen weisen auf eine erhöhte Permeabilität hin. Die Zonulinwerte in der vorliegenden Studie korrelieren nicht mit dem BDI Score. Die Werte erscheinen in den ersten beiden Gruppen höher ($\text{BDI} \leq 3$, 41,7 ng/mL, $\text{BDI} 4-10$, 51,3 ng/mL) und sinken bei weiter steigendem BDI wieder gleichmäßig ab ($\text{BDI} 11-20$, 46,3 ng/mL, $\text{BDI} \geq 21$ 44,9 ng/mL). Durch die hohe Streuung ist jedoch keine Signifikanz feststellbar. Bei getrennter Auswertung von Männern und Frauen ohne Diagnose Malabsorption zeigt sich ein völlig gegenläufiger Trend zwischen den Geschlechtern. Bei Frauen gibt es einen Trend in Richtung positiver Korrelation (Spearman-Rho 0,191, $p = 0,077$), bei den Männern hingegen besteht eine negative Korrelation (Spearman-Rho -0,269, $p = 0,062$). Zonulinkonzentrationen in Verbindung mit neuropsychiatrischen Symptomen wurde bereits untersucht. Eine kürzlich veröffentlichte, schwedische Studie zeigte stark erniedrigte Zonulin Konzentrationen bei Patienten mit einem ausgewogenen Geschlechterverhältnis (30 Frauen, 24 Männer) mit versuchtem Suizid (Ohlsson et al., 2019). In einer weiteren Studie (Stevens et al., 2018) zeigten sich signifikant höhere Werte bei Patienten mit Depression oder Angststörung. Weitere Untersuchungen mit größeren Kohorten sind notwendig um hier kausale Zusammenhänge abzuleiten.

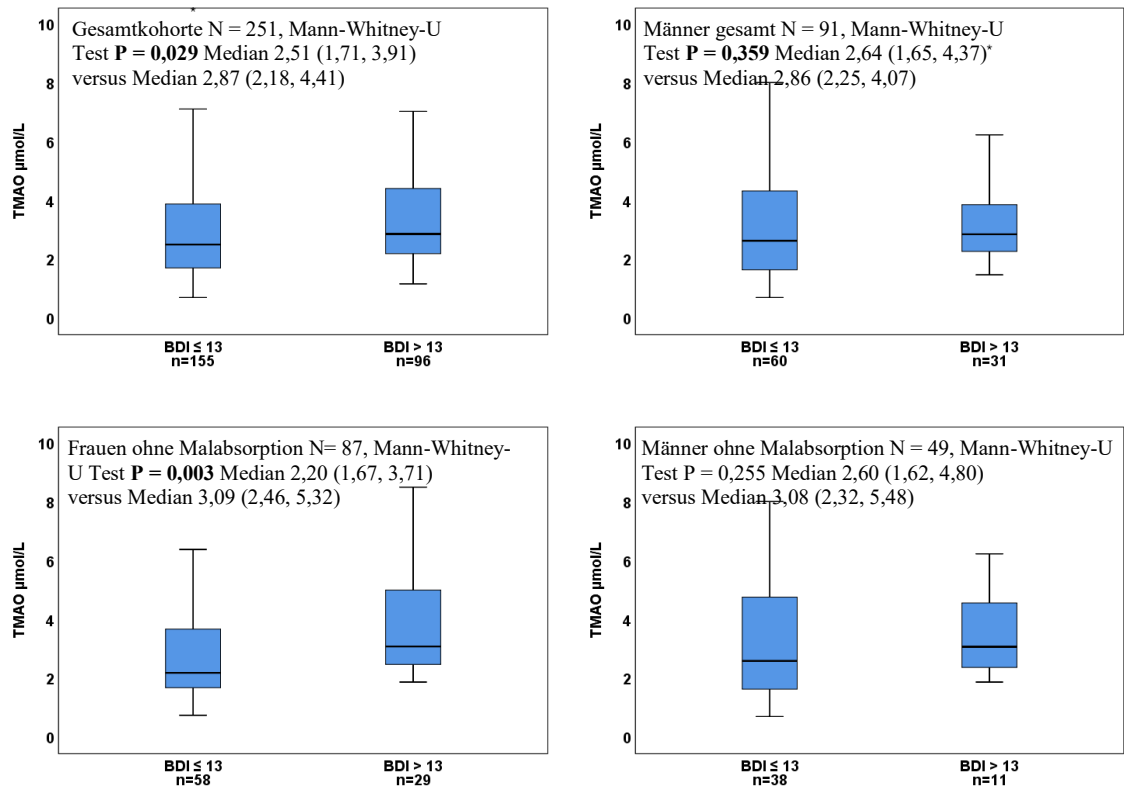
Trimethylaminoxid

Ein Marker für eine bestimmte bakterielle Besiedelung des Darms in Verbindung mit besonderem Resorptionsverhalten des Dünndarms.

TMAO zeigt in der vorliegenden Kohorte eine sehr heterogene Verteilung. 96 % der Werte liegen unter 10 $\mu\text{mol/L}$. 4 % der Patienten haben Werte zwischen 1283 $\mu\text{mol/L}$ und damit sehr hohe Konzentrationen. Die statistische Analyse mit kategorischer Einteilung des BDIs unter Einbeziehung der gesamten Kohorte zeigt keinen direkt ersichtlichen Zusammenhang (Tab.5). Wird TMAO als kontinuierliche Variable eingesetzt (Tab. 6), ist sowohl in der Gesamtkohorte als auch nach Geschlechtern getrennt das TMAO positiv signifikant mit dem BDI Score korreliert. Das ist sowohl bei allen Männern ($n = 91$; Spearman-Rho 0,222, $p = 0,034$) als auch bei Frauen und Männern ohne Diagnose Malabsorption ($n = 87$ Frauen, Spearman-Rho 0,274, $p = 0,010$; bzw. $n = 49$ Männer, Spearman-Rho, 0,315, $p = 0,027$) der Fall.

In der gruppenspezifischen Auswertung mit dem Depressions-Cut-off von $\text{BDI} > 13$ ist bei der Zusammenfassung aller Personen ein signifikanter Zusammenhang gegeben (Mann-Whitney-U Test, $n = 251$; Gruppe $\text{BDI} \leq 13$ [$n = 155$] Median (25. und 75. Percentile) 2,51 (1,71, 3,91) TMAO $\mu\text{mol/L}$ versus Gruppe $\text{BDI} > 13$ [$n = 96$], 2,87 (2,18, 4,41) $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,029$). Diese ist besonders ausgeprägt bei den Frauen ohne Malabsorption (Mann-Whitney-U Test, $n = 87$; Gruppe $\text{BDI} \leq 13$ [$n = 58$] Median (25. und 75. Percentile) 2,20 (1,67, 3,71) TMAO $\mu\text{mol/L}$ versus Gruppe $\text{BDI} > 13$ [$n = 29$], 3,09 (2,46, 5,32) $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,003$). Bei Männern ergibt die Anwendung des Depressions-Cutoffs keinen signifikanten Zusammenhang mehr (Abb. 14).

Abbildung 14: Auswertung der TMAO Konzentrationen bei Anwendung des Depressions Cut Offs BDI >13 mittels Mann-Whitney U Testverfahren.



In einer Studienkohorte von chinesischen Wissenschaftlern, die TMAO in einem metabolomischen Profil einer Gruppe von 32 Patienten mit Depressionen untersucht hat (Liu et al., 2015) konnte ein signifikanter Zusammenhang mit hohem TMAO-Spiegel und Depression festgestellt werden. Zusätzlich war eine deutliche Konzentrationserniedrigung von Cholin, der Vorläufersubstanz von TMAO, nachzuweisen. Die Vielfalt der intestinalen Bakterienflora wird in zahlreichen Publikationen (Winter et al., 2018) mit stimmungsabhängigen Verhaltensweisen in Verbindung gebracht. Diese Assoziation ergibt sich aus dem kürzlich charakterisierten bidirektionalen Kommunikationssystem zwischen Darm und Gehirn, das durch neuroimmune, neuroendokrine und sensorische neuronale Wege vermittelt wird (Dinan & Cryan, 2013) (Dinan et al., 2015). Trimethylamin (TMA) wird von mikrobiomabhängigen Bakterien durch Reduktion von diversen Vorläufern gebildet. Über die Nahrung aufgenommene Phosphatidylcholine werden von Darm lipasen gespalten. Daraus wird eine Vielfalt von Stoffwechselprodukten geformt, wie z.B. Glycerophosphocholin, Phosphocholine und Choline. Phosphatidylcholine (Lecithinen)

sind eine Gruppe von Nährstoffen, welche sich aus Fettsäuren, Glycerin, Phosphorsäure (Phospholipiden) und Cholin zusammensetzen. Sie sind Bestandteile der Zellmembran tierischer und pflanzlicher Lebewesen mit Ausnahme der Bakterienmembranen. Sie sind Begleitstoffe in Fetten und Ölen und besonders reich in Eidotter und Zellen pflanzlicher Samen vorhanden. Cholin enthalten Nährstoffe und Carnitin, die den Blinddarm und den Dickdarm erreichen, dienen als Nährstoffe für die Bakterien in der Darmflora. Bei Patienten mit einer autosomalrezessiv vererbten oder spontan auftretende Stoffwechselerkrankung, sammelt sich TMA, eine flüchtige, nach Fisch riechende Verbindung im Harn aber auch im Schweiß und Atem dieser Betroffenen. Viele Patienten leiden unter schlechtem Körpergeruch oder Mundgeruch. TMA-Patienten stoßen im sozialen Kontext auf ernste Schwierigkeiten, die zu anderen Problemen wie Isolation und Depressionen führen. Bei Menschen, bei denen der Abbau in der Leber durch Flavinmonooxygenasen (FMOs) funktioniert, bildet sich Trimethylaminoxid (TMAO), das wiederum als neuer mikrobiomabhängiger Risiko- und Prognosemarker bei atherosklerotischen Gefäßerkrankungen gilt.

5. Schlussbetrachtung

In dieser bis dato größten Kohortenstudie zur Erkennung von Zusammenhängen zwischen gastrointestinalen Beschwerdeformen und Depressionssymptomen im Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, am Landeskrankenhaus Steyr, wurden 251 Patientinnen und Patienten untersucht. Alle Patienten unterzogen sich dem BDI-Test (Beck Depressions Inventar Test), einem anerkannten psychologischen Fragebogen zur Feststellung von neuropsychiatrischen Erkrankungen. Neben der Abklärung auf Fruktosemalabsorption mittels H₂-Atemtest wurde Blut abgenommen und auf genetische Faktoren zur Erkennung einer Laktoseintoleranz untersucht. Die Blutproben wurden weiters auf Biomarker des Lipidstoffwechsels, des Eisenstoffwechsels, des Vitaminstatus, der Entzündung, der Nierenfunktion, des Aminosäuremetabolismus und des Intestinums untersucht. Alles Faktoren, von denen bereits bekannt oder vermutet wurde, mit depressiven Verstimmungen oder ausgeprägten Depressionen verknüpft zu sein. Der Zusammenhang, dass bei Patienten mit Fruktosemalabsorption gehäuft auch Depressionen auftreten, konnte eindrucksvoll bestätigt werden. Neu und besonders gut sichtbar war die kontinuierliche Steigerung der Häufigkeit bereits bei subklinischen depressiven Symptomen unter dem klinisch wichtigen Cut-off-Wertes des BDI Depressionsscores von ≤ 13 . Bestätigt werden konnte auch die kontinuierliche Erniedrigung der Tryptophankonzentration bei steigender Depressionssymptomatik sowie ein signifikanter Zusammenhang des BDI Scores mit dem endogenen Vasokonstriktor ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin) und der Glutaminsäure, der Vorstufe zum Glutamin bzw. dem Glutamat. Glutamin bzw. Glutamat sind Neurotransmitter, die um den NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptor kompetitieren. Ein besonderer Vorteil der Studie lag in der sehr guten Punkteverteilung des BDI Scores. Durch die Auswahl der Studienteilnehmer (teils aus niedergelassenen Praxen, teils aus der psychiatrischen Abteilung) lagen rund 60 % unter dem klinisch bedeutsamen Cut off der Depression von $\text{BDI} \leq 13$. Dadurch konnte mit hoher statistischer Sicherheit auch der Bereich der subklinischen depressiven Verstimmungen untersucht werden. Die besonderen Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit liegen in der Verbindung von idealer Rekrutierung und der genderspezifischen Analyse. In allen untersuchten Kategorien konnten geschlechtsspezifische Korrelationen identifiziert werden. Bei Frauen sind häufiger gesetzmäßige Beziehungen zu biochemischen Metabolismen beobachtbar,

wobei konsistente lineare Mechanismen mit einer Erhöhung von Depressionssymptomen zwar vorhanden sind, bei schweren Depressionssymptomen aber wieder eine Trendumkehr eintritt. Insbesondere bei Cholesterin, LDL und Triglyceridenkonzentration ist das der Fall. Nur bei Frauen ist ein signifikanter Zusammenhang mit dem Vitamin D, dem Tryptophan, dem Ornithin, dem Glycin und der Glutaminsäure feststellbar. Wobei bei Vitamin D, Ornithin und Glycin bei Reduktion der Kohorte durch Selektion der Patientinnen ohne Diagnose Malabsorption, der Zusammenhang wieder verschwindet. Auffallend ist, dass bei Tryptophan und Glutaminsäure der beobachtete Effekt in der Gesamtkohorte (Männer und Frauen gemischt) ausschließlich von Frauen bestimmt wird. Speziell ist das Ergebnis bei Männern in der Gruppe ohne Diagnose Malabsorption. Hier ist ein bereits durch viele Literaturstellen belegter deutlicher Zusammenhang zwischen niedrigem Eisenspiegel und Depression, sowie ein positiver Bezug mit Kynurenin (erhöhter Tryptophanabbau) und ein ebenfalls positiver Konnex mit dem Isoleucin (kompetiert mit dem Tryptophan um den gleichen Transporter) zu verzeichnen. Alle diese Korrelationen sind in der Literatur, in zumeist kleineren Kohorten beschrieben aber nicht immer konsistent. Eine geschlechtsspezifische Sichtweise würde die Ergebnisse möglicherweise vereinheitlichen. In besonderem Licht sind die intestinalen Marker Zonulin und TMAO zu sehen, bei denen in der Literatur zwar viele Hypothesen aber wenige Studien zu finden sind. Zonulin, ein Marker der intestinalen Permeabilität (ein hoher Wert weist auf eine hohe Durchlässigkeit, ein niedriger Wert weist auf eine geringe Permeabilität hin) zeigt sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen einen Trend, der allerdings gegenläufig ist. Darüber kann nur spekuliert werden. Beim Trimethylaminoxid (TMAO), dass aus einer besonderen Konstellation (nicht absorbierte Vorläufersubstanzen gepaart mit besonderer bakterieller Besiedelung des Dickdarms) stammt, ist ein gleichlaufender Bezug erkennbar. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern ist die Beziehung signifikant, wenn ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Malabsorption ausgewertet werden.

Auf Basis der Auswertung lassen sich wesentliche biochemische und pathophysiologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen in Bezug auf depressive Symptome mit gastrointestinalen Beschwerden erkennen. Die Ergebnisse sollen zu einem besseren Verständnis der Erkrankung und zur verbesserten Diagnose und Therapie dieser Patientengruppe beitragen.

Literaturverzeichnis

- Academic. (o.J.). Anthropometrie. Abgerufen von <http://deacademic.com/dic.nsf/dewiki/85919> (28.01.2019)
- Aghajafari, F., Letourneau, N., Mahinpey, N., Cosic, N., & Giesbrecht, G. (2018). Vitamin D Deficiency and Antenatal and Postpartum Depression. *Nutrients*, 10, 478.
- Ali-Sisto, T., Tolmunen, T., Viinamäki, H., Mäntyselkä, P., Valkonen-Korhonen, M., Koivumaa-Honkanen, H....Lehto, S. M. (2018). Global arginine bioavailability ratio is decreased in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.*, 229, 145–151.
- Almeida, O., Flicker, L., Norman, P., Hankey, G., Vasikaran, S., & van Bockxmeer, F. (2007). Association of cardiovascular risk factors and disease with depression in later life. *Am J Geriatr Psychiatry*, 506–513.
- Avramidou, M., Angst, F., Angst, J., Aeschlimann, A., Rössler, W., & Schnyder, U. (2018). Epidemiology of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged Swiss adults: prevalences and comorbidities in a longitudinal population cohort over 28 years. *BMC Gastroenterology*, 18, 21.
- Azizi-Soleiman, F., Vafa, M., Abiri, B., & Safavi, M. (2016). Effects of Iron on Vitamin D Metabolism: A Systematic Review. *Int J Prev Med*, 7, 126.
- Baranyi, A., Amouzadeh-Ghadikolai, O., Lewinski, D., Rothenhäusler, H., Theokas, S., Robier, C....Meinitzer, A. (2016). Branched-Chain Amino Acids as New Biomarkers of Major Depression - A Novel Neurobiology of Mood Disorder. *PLoS One*, 11, e0160542.
- Baranyi, A., Amouzadeh-Ghadikolai, O., Rothenhäusler, H., Theokas, S., Robier, C., Baranyi, M....Meinitzer, A. (2015). Nitric Oxide-Related Biological Pathways in Patients with Major Depression. *PLoS One*, 10, e0143397.
- Baranyi, A., Meinitzer, A., Putz-Bankuti, C., Stauber, R., Kapfhammer, H., & Rothenhäusler, H. (2014). Asymmetric dimethylarginine responses during interferon- α -induced depression in patients with chronic hepatitis C infection. *Psychosom Med*, 76, 197–207.
- Beck, A., Steer, R., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, 67, 588–597.
- Beck, A., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561–671.

- Beckh, K., Koop, H., Koop, I., Lankisch, P. G., & Pommer, G. (2009). Malabsorptionssyndrom. In I. Koop (Ed.), *Gastroenterologie compact* (2nd ed., p. 145). Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe.
- Beesdo-Baum, K., & Wittchen, H. (2011). Depressive Störungen: Major Depression und Dysthymie. In H. Wittchen & J. Hoyer (Eds.), *Klinische Psychologie & Psychotherapie* (pp. 880–911). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Bender, A., Hagan, K., & Kingston, N. (2017). The association of folate and depression: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.*, 95, 9–18.
- Berl, S., Nicklas, W., & Clarke, D. (1970). Compartmentation of citric acid cycle metabolism in brain: labelling of glutamate, glutamine, aspartate and gaba by several radioactive tracer metabolites. *J Neurochem.*, 17, 1009–1015.
- Berridge, M. (2017). Vitamin D and Depression: Cellular and Regulatory. *Pharmacol Rev*, 69, 80–92.
- Biesalski, H. (2010a). Kohlenhydrate. In H. Biesalski, S. Bischoff, & C. Puchstein (Eds.), *Ernährungsmedizin* (p. 70). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Biesalski, H. (2010b). Malabsorption. In H. Biesalski, S. Bischoff, & C. Puchstein (Eds.), *Ernährungsmedizin* (p. 639). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Bischoff, S. (2012). Nahrungsmittelunverträglichkeiten – Update. *Gastroenterologie*, 02, 143–161.
- Bischoff, S., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J., Serino, M....Wells, M. (2014). Intestinal permeability-a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*, 14, 189.
- Bode-Böger, S., Böger, R., Galland, A., Tsikas, D., & Frölich, J. (1998). L-arginin-induced vasodilation in healthy humans: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Br J Clin Pharmacol*, 46, 489–497.
- Born, P. (2007). Carbohydrate malabsorption in patients with non-specific abdominal complaints. *World J Gastroenterol.*, 13, 5687.
- Bruneel, A., Dehoux, M., Barnier, A., & Boutten, A. (2012). External evaluation of the Dimension Vista 1500® intelligent lab system. *J Clinic Lab Anal*, 26, 384–397.
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.*, 28, 203–209.

- Caviglia, G. P., Dughera, F., Ribaldone, D. G., Rosso, C., Abate, M. L., Pellicano, R....Astegiano, M. (2018). Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Minerva Med.*
- Cepeda, M. S., Stang, P., & Makadia, R. (2016). Depression Is Associated With High Levels of C-Reactive Protein and Low Levels of Fractional Exhaled Nitric Oxide: Results From the 2007-2012 National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Clin Psychiatry.*, 77, 1666–1671.
- Chen, C. C., Lu, F. H., Wu, J. S., & Chang, C. J. (2001). Correlation between serum lipid concentrations and psychological distress. *Psychiatry Res.*, 1, 153–162.
- Closs, E. I. (2002). Expression, regulation and function of carrier proteins for cationic amino acids. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 11, 99–107.
- Coppen, A., & Bolander-Gouaille, C. (2005). Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol.*, 1, 59–65.
- Datta, B., & Ledochowski, M. (2010). Fruktosemalabsorption (intestinale Fruktoseintoleranz). In M. Ledochowski (Ed.), *Klinische Ernährungsmedizin* (pp. 451–459). Vienna: Springer Vienna.
- Davis, E. A. (1995). Functionality of sugars: physicochemical interactions in foods. *AM J Clin Nutr*, 61, 170S-177S.
- DAZ. (2016). Helicobacter-Therapie unter Umständen auch bei Beschwerdefreiheit. Retrieved from www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/03/16/eradikatio
- Dhanakoti, S. N., Brosnan, M. E., Herzberg, G. R., & Brosnan, J. T. (1992). Cellular and subcellular localization of enzymes of arginine metabolism in rat kidney. *Biochem. J.*, 282, 369–375.
- Di Stefano, M., Veneto, G., Malservisi, S., Cecchetti, L., Minguzzi, L....Corazzo, G. R. (2002). Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology*, 122, 1793–1799.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2013). Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil.*, 25, 713–719.
- Dinan, T. G., Stilling, R. M., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2015). Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res.*, 63, 1–9.
- Ditton, H., & Maaz, H. (2011). Sozioökonomischer Status und soziale Ungleichheit. In H. Reinders, H. Ditton, C. Gräsel, & B. Gniewosz (Eds.), *Empirische Bildungsforschung* (pp. 193–208). Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften.

- Domínguez-Jiménez, J., & Fernández-Suárez, A. (2017). Primary hypolactasia diagnosis: Comparison between the gaxilose test, shortened lactose tolerance test, and clinical parameters corresponding to the C/T-13910 polymorphism. *Clin Nutr.*, 36, 471–476.
- Douard, V., Asgerally, A., Sabbagh, Y., Sugiura, S., Shapses, S., Casirola, D., & Ferraris, R. (2010). Dietary Fructose Inhibits Intestinal Calcium Absorption and Induces Vitamin D Insufficiency in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 21, 261–271.
- Ebermann, R., & Elmadfa, I. (2011). *Lehrbuch Lebensmittelchemie und Ernährung*. Wien: Springer Vienna.
- Eisenmann, A., Amann, A., Said, M., Datta, B., & Ledochowski, M. (2008). Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. *J Breath Res*, 2.
- Elmadfa, I. (2015). *Ernährungslehre* (3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). *UTB Ernährungswissenschaften, Diätologie, Ökotrophologie, Biologie, Pharmazie*.
- Elovainio, M., Pulkki-Raback, L., Kivimäki, M., Jokela, M., Raitakari, O., Telama, R., & Keltikangas-Järvinen, L. (2010). Lipid trajectories as predictors of depressive symptoms: the Young Finns Study. *Health Psychol*, 29, 237–245.
- Elovainio, M., Puttonen, S., Pulkki-Raback, L., Kivimaki, M., Le Viiri, Lehtimäki, T....Keltikangas-Jarvinen, L. (2008). Association of the apolipoprotein E gene, its promoter polymorphisms and haplotypes with depressive symptoms. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Neuropsychobiology*, 58, 91–96.
- Engelberg, H. (1992). Low serum cholesterol and suicide. *Lancet*, 339, 727–729.
- Enko, D., Kriegshäuser, G., Kimbacher, C., Stolba, R., Mangge, H., & Halwachs-Baumann, G. (2015). Carbohydrate Malabsorption and Putative Carbohydrate-Specific Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Prevalence and Diagnostic Overlap Observed in an Austrian Outpatient Center. *Digestion*, 92, 32–38.
- Enko, D., Kriegshäuser, G., Stolba, R., Mangge, H., Brandstetter, D., Mayr, N....Halwachs-Baumann, G. (2016). Assessment of vitamin D status and serum CrossLaps levels in adults with primary lactose malabsorption. *Eur J Clin Nutr.*, 70, 1000–1003.
- Enko, D., Meinitzer, A., Brandmayr, W., Halwachs-Baumann, G., Schnedl, W. J., & Kriegshäuser, G. (2018). Association between increased plasma levels of homocysteine and depression observed in individuals with primary lactose malabsorption. *PLoS One*, 13, e0202567.
- Enko, D., Wagner, H., Kriegshäuser, G., Brandmayr, W., Halwachs-Baumann, G., Schnedl, W. J., Zelzer, S....Meinitzer, A. (2018). Assessment of tryptophan metabolism and signs of depression in individuals with carbohydrate malabsorption. *Psychiatry Res.*, 262, 595–599.

- Enko, D., Rezanka, E., Stolba, R., & Halwachs-Baumann, G. (2014). Lactose malabsorption testing in daily clinical practice: a critical retrospective analysis and comparison of the hydrogen/methane breath test and genetic test (c/t-13910 polymorphism) results. *Gastroenterol Res Pract.*, 2014, 464382.
- Fasano, A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.*, 91, 151–175.
- Fasano, A., Not, T., Wang, W., Uzzau, S., Berti, I., Tommasini, A., & Goldblum, S. E. (2000). Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*, 355, 1518–1519.
- Fischer, P., Gruenblatt, E., & Petschmann, P. (2006). Serotonin transporter polymorphism and LDL-cholesterol. *Mol Psychiatry*, 11, 707–709.
- Fritsche, A., & Joost, H.-G. (2010). Zöliakie. In M. Ledochowski (Ed.), *Klinische Ernährungsmedizin* (pp. 651–653). Vienna: Springer Vienna.
- Grant, S. K., Green, B. G., Stiffey-Wilusz, J., Durette, P. L., Sha, S. K., & Kozarich, J. W. (1998). Structural requirements for human inducible nitric oxide synthase substrates and substrate analogue inhibitors. *Biochemistry*, 37, 4174–4180.
- Greenberger, N. (o.J.). Übersicht zu Symptomen des Gastrointestinaltrakts. Abgerufen von <https://www.msdmanuals.com/de/profi/gastrointestinale-erkrankungen/symptome-bei-störungen-des-gastrointestinaltrakts/übersicht-zu-symptomen-des-gastrointestinaltrakts> (12.12.2018)
- Gühne, U., Stein, J., & Riedel-Heller, S. (2016). Depression in Old Age – Challenge of an Ageing Society. *Psychiatrische Praxis*, 43, 107–110.
- Han, Q. Q., & Yu, J. (2014). Inflammation: a mechanism of depression? *Neurosci Bull*, 3, 515–523.
- Härter, M., Bermejo, I., & Niebling, W. (2007). *Praxismanual Depression: Diagnostik und Therapie erfolgreich umsetzen*. Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
- Hautzinger, M. (1998). *Depression*. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2011). BDI-II. In C. Barkmann, M. Schulte-Markwort, & E. Brähler (Eds.), *Klinisch-psychiatrische Ratingskalen für das Kindes- und Jugendalter* (pp. 75–78). Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Herve, C., Beyne, P., Jamault, H., & Delacoux, E. (1996). Determination of tryptophan and its kynurenine pathway metabolites in human serum by high-performance liquid chromatography

- with simultaneous ultraviolet and fluorimetric detection. *J Chromatogr B Biomed Appl*, 675, 157–161.
- Hess, S., Baker, G., Gyenes, G., Tsuyuki, R., Newman, S., & Le Melledo, J.-M. (2017). Decreased serum L-arginine and L-citrulline levels in major depression. *Psychopharmacology*, 234, 3241–3247.
- Heyes, M. P., Saito, K., Crowles, J. S., Le Davis, Demitrack, M. A., Der, M....Lackner, A. (1992). Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain*, 115, 1249–1273.
- Hibbeln, JR, Northstone, K, Evans, J., & Golding, J. (2018). Vegetarian diets and depressive symptoms among men. *J Affect Disorder*, 225, 13–17.
- Horsten, M., Wamala, S. P., Vingerhoets, A., & Orth-Gomer. (1997). Depressive symptoms, social support, and lipid profile in healthy middle-aged women. *Psychosom Med*, 59, 521–528.
- Hotz, J., Madisch, A., Enck, P., Goebell, H., Heymann-Mönnikes, I., Holtmann, G., & Layer, P. (2000). Das Reizdarmsyndrom: Definition, Diagnosesicherung, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten. *Deutsches Ärzteblatt*, 97, A 3263-A 3270.
- Janeiro, M., Ramirez, M., Milagro, F., Martinez, A., & Solas, M. (2018). Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients*, 10, 1398.
- Jarisch, R. (2010). Histaminintoleranz. In M. Ledochowski (Ed.), *Klinische Ernährungsmedizin* (pp. 433–440). Vienna: Springer Vienna.
- Jung, S. J., Woo, H.-t., Cho, S., Park, K., Jeong, S., Lee, Y. J....Shin, A. (2017). Association between body size, weight change and depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 211, 14–21.
- Katsumata, R., Shiotani, A., Murao, T., Ishii, M., Fujita, M., Matsumoto, H., & Haruma, K. (2017). Gender Differences in Serotonin Signaling in Patients with Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *Internal Medicine*, 56, 993–999.
- Keller, J., Franke, A., Storr, M., Wiedbrauck, F., & Schirra, J. (2005). Klinisch relevante Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik - Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. *Z Gastroenterol*, 43, 1071–1090.
- Keller, J., & Layer, P. (2014). Funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen. *Coloproctology*, 36, 221–233.

- Kerber, M., Oberkanins, C., & Ledochowski, M. (2010). Laktoseintoleranz. In M. Ledochowski (Ed.), *Klinische Ernährungsmedizin* (pp. 441–450). Vienna: Springer Vienna.
- Khan, K. M., & Jialal, I. Folic Acid (Folate) Deficiency. *StatPearls*, 2018.
- Kielstein, H., Suntharalingam, M., Perthel, R., Song, R., Schneider, S. M., Martens-Lobenhoffer, J....Kielstein, J. (2015). Role of the endogenous nitric oxide inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depression and behavioural changes: clinical and preclinical data in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 30, 1699–1705.
- Kim, J. M., Stewart, R., Kim, S. W., Yang, S. J., Shin, I. S., & Yoon, J. S. (2006). Vascular risk factors and incident late-life depression in a Korean population. *Br J Psychiatry*, 189, 26–30.
- Klinkenberg, N. (1997). Gastrointestinale Störungen. In F. Petermann (Ed.), *Rehabilitation* (pp. 245–284). Göttinger: Hogrefe-Verlag.
- Komlos, J. (1993). Über die Bedeutung der Anthropometrischen Geschichte. *Historical Social Research*, 18, 4–21.
- Layer, P., Andresen, V., Pehl, C., Allescher, H., Bischoff, S. C., Claßen, M....Preiß, J. C. (2011). S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom. *Z Gastroenterol*, 49, 237–293.
- Ledochowski, M., Bair, H., & Fuchs, D. (2003). Laktoseintoleranz. *Journal Für Ernährungsmedizin*, 7–14.
- Ledochowski, M., Überall, F., Propst T., & Fuchs, D. (1999). Fructose Malabsorption Is Associated with Lower Plasma Folic Acid Concentrations in Middle-Aged Subjects. *Clinical Chemistry*, 45, 2013–2014.
- Ledochowski, M., Widner, B., Murr, C., Sperner-Unterweger, B., Fuchs, & D. (2001). Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Scand J Gastroenterol*, 36, 367–371.
- Ledochowski, M., Widner, B., Sperner-Unterweger, B., Probst, B., Vogel, W., & Fuchs, D. (2000). Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females. *Dig Dis Sci*, 1255–1259.
- Levey, A. S., La Stevens, Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., Feldmann, H. I....Coresh, J. (2009). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*, 150, 604–612.
- Li, Z., Wang, W., Xin, X., Song, X., & Zhang, D. (2017). Association of total zinc, iron, copper and selenium intakes with depression. *J Affect Disord*, 228, 68–74.

- Lintner, F., & Frey, R. (o.J.). Darm-Mikrobiota und Major Depression. Abgerufen von <https://oegpb.at/2018/07/23/darm-mikrobiota-und-major-depression/> (05.02.2019)
- Liu, C., Wu, Y., Feng, G., Gao, X., Zhou, Y., Hou, W....Tian, J. (2015). Plasma-metabolite-biomarkers for the therapeutic response in depressed patients by the traditional Chinese medicine formula Xiaoyaosan: A (1)H NMR-based metabolomics approach. *J Affect Disord.*, 185, 156–163.
- Lomagno, K. A., Hu, F., Riddell, L. J., Booth, A. O., Szymlek-Gay, E. A., Nowson, C. A., & Byrne, L. K. (2014). Increasing iron and zinc in pre-menopausal women and its effects on mood and cognition: a systematic review. *Nutrients*, 6, 5117–5141.
- Lovell, R. M., & Ford, A. C. (2012). Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 10, 712-721.e4.
- Luppa, M., Sikorski, C., Luck, T., Ehreke, K., Konnopka, A., Wiese, B....Riedel-Heller, S. G. (2012). Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life--systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.*, 136, 212–221.
- Luppino, F. S., Wit, L. M. de, Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, Obesity and Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 220.
- Madeira, C., Vargas-Lopes, C., Brandão, C. O., Reis, T., Laks, J., Panizzutti, R., & Ferreira, S. T. (2018). Elevated Glutamate and Glutamine Levels in the Cerebrospinal Fluid of Patients With Probable Alzheimer's Disease and Depression. *Front Psychiatry.*, 9, 561.
- Madsen, C., Varbo, A., & Nordestgaard, B. (2017). Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J.*, 38, 2478–2486.
- Maes, M., Ruyter, M. de, Hobin, P., & Suy, E. (1986). The diagnostic performance of the L-tryptophan/competing amino acids ratio in major depression. *Acta Psychiatr Belg.*, 86, 257–265.
- Maintz, L., & Novak, N. (2011). Ein umstrittenes Krankheitsbild. *HNO Nachrichten*, 41, 4–6.
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet*, 392, 2299–2312.
- Marko, D. (2017). *Lebensmittelchemie*. Wien.
- Mastorakos, G., & Chrousos, GP, Weber, JS. (1993). Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in human. *J Clin Endocrinol Metab*, 6, 1690–1694.
- Meinitzer, A., Puchinger, M., Winkelhofer-Roob, B. M., Rock, E., Roob, J. M., Sundl, I....März, W. (2007). Reference values for plasma concentrations of asymmetrical dimethylarginine

- (ADMA) and other arginine metabolites in men after validation of a chromatographic method. *Clin Chim Acta*, 384, 141–148.
- Meinitzer, A., Tomaschitz, A., Pilz, S., Truber, M., Zechner, G., Gaksch, M....Baranyi, A. (2014). Development of a liquid chromatography-mass spectrometry method for the determination of the neurotoxic quinolinic acid in human serum. *Clin Chim Acta*, 436, 268–272.
- Mikkelsen, K., Stojanovska, L., Prakash, M., & Apostolopoulos, V. (2017). The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas*, 96, 58–71.
- Mills, N., Maier, R., Whitfield, J., Wright, M., Colodro-Conde, L., Byrne, E....Benyamin, B. (2017). Investigating the relationship between iron and depression. *J Psychiatr Res.*, 94, 148–155.
- Miyazaki, H., Matsuoka, H., Cooke, J. P., Usui, M., Ueda, S., Okuda, S., & Imaizumi, T. (1999). Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation.*, 99, 1141–1146.
- Møller, S. E. (1985). Tryptophan to competing amino acids ratio in depressive disorder: relation to efficacy of antidepressive treatments. *Acta Psychiatr Scand Suppl.*, 3–31.
- Morris, C. R., Kato, G. J., Poljakovic, M., Wang, X., Blackwelder, W. C., Sachdev, V....Gladwin, M. T. (2005). Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA*, 294, 81–90.
- Musial, F., & Enck, P. Störungen des gastrointestinalen Systems. In U. Ehlert (Ed.), *Verhaltensmedizin* (pp. 295–325). Berlin: Springer.
- Neidl, D., & Ledochowski, M. (2010). Reizdarmsyndrom. In M. Ledochowski (Ed.), *Klinische Ernährungsmedizin* (pp. 181–194). Vienna: Springer Vienna.
- OEGE. (2006). BMI. Abgerufen von <https://www.oege.at/index.php/bildung-information/ernaehrung-von-a-z/1757-bmi> (18.01.2019)
- OEGE. (2007). Nahrungsmittelintoleranz (bzw. –unverträglichkeit). Abgerufen von <https://www.oege.at/index.php/bildung-information/diaetetik/allergien-unvertraeglichkeiten> (18.02.2019)
- OEGE. (2018). Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente. Abgerufen von <https://www.oege.at/index.php/bildung-information/nahrungsinhaltsstoffe/vitamine-mineralstoffe> (18.02.2019)
- Ogawa, S., Fujii, T., Koga, N., Hori, H., Teraishi, T., Hattori, K....Kunugi, H. (2014). Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.*, 75, 906–915.

- Ogyu, K., Kubo, K., Noda, Y., Iwata, Y., Tsugawa, S., Omura, Y....Nakajima, S. (2018). Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.*, 90, 16–25.
- Oh, J., & TS, K. (2017). Serum lipid levels in depression and suicidality: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2014. *J Affect Disord.*, 213, 51–58.
- Ohlsson, L., Gustafsson, A., Lavant, E., Suneson, K., Brundin, L., Westrin, Å....Lindqvist, D. (2019). Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. *Acta Psychiatr Scand.*, 139, 185–193.
- Parker, G., Brotchie, H., & Graham, R. K. (2017). Vitamin D and depression. *J Affect Disord.*, 208, 56–61.
- Patterson, A. J., Bown, W. J., Powers, JR, & Roberts, D. C. (2000). Iron deficiency, general health and fatigue: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Qual Life Res.*, 9, 491–497.
- Payk, T. (2010). *Depression*. München: Ernst Reinhardt, GmbH & Co KG.
- Pearlin, L. I., Liebermann, M. A., Menaghan, E. G., & Mullan, J. T. (1981). The stress process. *J Health Soc Behav.*, 22, 337–356.
- Persons, J., & Fiedorowicz, J. G. (2016). Depression and serum low-density lipoprotein: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.*, 206, 55–67.
- Porsch, U., & Leibbrand, R. (2002). Das Reizdarmsyndrom. *Psychotherapeut*, 47, 257–268.
- Prast, H., & Phillippu, A. (2001). Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol*, 64, 51–68.
- Pschyrembel, W. (Ed.). (1983). *Pschyrembel klinisches Wörterbuch: Mit klinischen Syndromen und Nomina Anatomica*. Berlin.
- Raijman, L. (1974). Citrulline synthesis in rat tissues and liver content of carbamoyl phosphate and ornithine. *Biochem J.*, 138, 225–232.
- Rassow, J. (2016). Abbau der Kohlenhydrate zu Pyruvat bzw. Lactat. In J. Rassow, K. Hauser, R. Netzker, & R. Deutzmann (Eds.), *Biochemie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Raw, A., Gallaher, M., & Power, R. W. (2014). Arginine and asymmetric dimethylarginine in pregnant women with major depression. *Psychosom Med.*, 76, 430–436.
- Reider, N. (2010). Nahrungsmittelallergien. In M. Ledochowski (Ed.), *Klinische Ernährungsmedizin* (p. 419). Vienna: Springer Vienna.

- Richardson, A., Heath, A., Haszard, J., Polak, M., Houghton, L., & Conner, T. (2015). Higher body iron is associated with greater depression symptoms among young adult men but not women. *Nutrients*, 6055–6072.
- Risch, A., Stangier, U., Heidenreich, T., & Hautzinger, M. (2012). Das Störungsbild der rezidivierenden Depression. In A. Risch, U. Stangier, T. Heidenreich, & M. Hautzinger (Eds.), *Kognitive Erhaltungstherapie bei rezidivierender Depression* (pp. 1–8). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Roth, E., & Oehler, R. (2010). Die Rolle von Glutamin im Aminosäurestoffwechsel. In M. Ledochowski (Ed.), *Klinische Ernährungsmedizin* (pp. 333–343). Vienna: Springer Vienna.
- Roth, M. (1971). Fluorescence reaction for amino acids. *Anal Chem*, 43, 880–882.
- Russo, S., Kema, I. P., Fokkema, Boon, J. C., Willemse, P. H., de Vries, EG, den Boer, JA, & Korf, J. (2003). Tryptophan as a link between psychopathology and somatic states. *Psychosom Med*, 65.
- Salk, R. H., Hyde, J. S., & Abramson, L. Y. (2017). Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull.*, 143, 783–822.
- Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62, 63–77.
- Schäfer, C. (2009). Fruktose: Malabsorption oder Intoleranz? *Ernährungsumschau*, 12, 694–700.
- Schek, A. (2011). *Ernährungslehre kompakt* (4th ed.). Sulzbach im Taunus.: Umschau Zeitschriftenverlag GmbH.
- Schuppan, D., & Zimmer, K.-P. (2013). The diagnosis and treatment of celiac disease. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110, 835–846.
- Schwarz, E. L., Roberts, W. L., & Pasquali, M. (2005). Analysis of plasma amino acids by HPLC with photodiode array and fluorescence detection. *Clin Chim Acta*, 354, 83–90.
- Segal, D. S., Kuczensky, R., & Mandell, A. J. (1974). Theoretical implications of drug-induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorder., 9.
- Selley, M. L. (2004). Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *J Affect Disord.*, 80, 249–256.
- Sizar, O., & Givler, A. (2018). Vitamin D Deficiency. *StatPearls*.

- Snyder, S. H., & Ferris, C. D. (2000). Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. *Am J Psychiatry*, 157, 1738–1751.
- Sourij, H., Meinitzer, A., Pilz, S., Grammer, T. B., Winkelmann, B. R., Boehm, B. O., & März, W. (2011). Arginine bioavailability ratios are associated with cardiovascular mortality in patients referred to coronary angiography. *Atherosclerosis*, 218.
- Speiser, W., & Hirschl, A. (2017). *Helicobacter pylori*.
- Steer, R. A., Ball, R., Ranieri, W., & Beck, A. T. (1999). Dimensions of the Beck Depression Inventory-II in clinically depressed outpatients., 55, 117–128.
- Stevens, B., Goel, R., Seungbum, K., Richards, E., Holbert, R., Pepine, C., & Raizada, M. (2018). Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut*, 67, 1555–1557.
- Strimbu, K., & Tavel, J. (2010). What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*, 5, 463–466.
- Stuppäck, C. (2011). Depression: diagnosis, treatment and course. *Psychiatr Danub.*, 23, 401–405.
- Trullas, R., & Skolnick, P. (1990). Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol.*, 185, 1–10.
- Varea, V., Carpi, J. M., Puig, C., Alda, J. A., Camacho, E., Ormazabal, A....Gomez, L. (2005). Malabsorption of Carbohydrates and Depression in children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 40, 561–565.
- Verdon, F., Burnand, B., Stubi, C.-L. F., Bonard, C., Graff, M., Michaud, A....Favrat, B. (2003). Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*, 326, 1124.
- Voet, D., Voet, J., & Pratt, C. (2010). *Lehrbuch der Biochemie* (2nd ed.). Weinheim: Wiley-VCH Verlag.
- Wang, W., uzzau, S., Goldblum, S., & Fasano, A. (2000). Zonulin as modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci.*, 113, 4435–4440.
- Wang, Y. P., & Gorenstein, C. (2013). Assessment of depression in medical patients: A systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics*, 68, 1274–1287.
- WHO. (2018). Depression. Retrieved from www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression
- Wichers, M., & Maes, M. (2002). The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 5, 375–388.

- Wichers, M. C., Koek, G. H., Robaey, G., Verkerk, R., Scharpé, S., & Maes, M. (2005). Ido and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Molecular Psychiatry*, 10, 538–544.
- Wiesinger, H. (2001). Arginine metabolism and the synthesis of nitric oxide in the nervous system. *Prog Neurobiol*, 64, 365–391.
- Windmueller, H. G., & Spaeth, A. E. (1981). Source and fate of circulating citrulline. *Am J Physiol*, 241, E473-E480.
- Winter, G., Hart, R. A., Charlesworth, R. P.G., & Sharpley, C. F. (2018). Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Rev Neurosci*, 29, 629–643.
- Wit, L. de, Luppino, F., van Straten, A., Penninx, B., Zitman, F., & Cuijpers, P. (2010). Depression and obesity: A meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res.*, 178, 230–235.
- Wolfersdorf, M. (2010). *Depressionen verstehen und bewältigen* (4., neu bearb. Aufl.). Berlin: Springer Berlin.
- Won Jeon, S., & Kim, Y. (2017). Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. *J Neuroimmunol.*, 313, 92–98.
- World Obesity. (o.J.). Abgerufen von <https://www.worldobesity.org> (04.12.2018)
- Wu, G., & Morris, S. M. (1998). Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J.*, 336, 1–17.
- Xiao, L. D., Luo, X. B., Pi, L. G., & Tang, A. G. (2008). Simultaneous determination of kynurenine and kynurenic acid concentrations in human serum by HPLC with dual wavelengths fluorescence detection. *Clin Chim Acta*, 395.
- Xu, H., Zhou, Y., Ko, F., Pig, J., Zhang, C., & Xu, L. (2017). Female gender and gastrointestinal symptoms, not brain-derived neurotrophic factor, are associated with depression and anxiety in cirrhosis. *Hepatol Res*, 47, E64-E73.
- Xu, M. (2015). Laktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption als mögliche Ursachen für rezidivierende Bauchschmerzen im Kindes-Jugendalter (Diplomarbeit). Medizinischen Universität Graz, Graz.
- Yang, J., Fox, M., Cong, Y., Chu, H., Zheng, X., Long, Y...Dai, N. (2014). Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhoea: the roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther.*, 39, 302–311.

- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T, Avezum, A....Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364, 937–952.
- Zhao, J., Verwer, R. W., van Wamelen, D. J., qi, X. R., Gao, S. F., & Lucassen, PJ, Swaab, DF. (2016). Prefrontal changes in the glutamate-glutamine cycle and neuronal/glial glutamate transporters in depression with and without suicide. *J Psychiatr Res.*, 82, 8–15.
- Zimmer, K.-P. (2007). Laktose- und Fruktosemalabsorption. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 155, 565–576.
- Zimmermann, A., & Weber, M. (2010). Hyperlipoproteinämien. In M. Ledochowski (Ed.), *Klinische Ernährungsmedizin* (pp. 521–549). Vienna: Springer Vienna.