

Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)

Juni 2021 – AWMF-Registriernummer: 021/016

Autoren

P. Layer¹, V. Andresen¹, H. Allescher², S. C. Bischoff³, M. Claßen⁴, S. Elsenbruch^{5,6}, M. Freitag⁷, T. Frieling⁸, M. Gebhard⁹, M. Goebel-Stengel¹⁰, W. Häuser¹¹, G. Holtmann¹², J. Keller¹, M. E. Kreis¹³, W. Kruis¹⁴, J. Langhorst¹⁵, P. Lynen Jansen¹⁶, A. Madisch¹⁷, H. Mönnikes¹⁸, S. Müller-Lissner¹⁹, B. Niesler²⁰, C. Pehl²¹, D. Pohl²², M. Raithel²³, G. Röhrig-Herzog²⁴, M. Schemann²⁵, S. Schmiedel²⁶, J. Schulle-Kiuntke^{27,28}, M. Storr²⁹, J. C. Preiß³⁰

Collaborators:

T. Andus, S. Buderus, U. Ehlert, M. Engel, A. Enninger, W. Fischbach, A. Gillessen, J. Gschossmann, F. Gundling, S. Haag, U. Helwig, S. Hollerbach, M. Karaus, M. Katschinski, H. Krammer, R. Kuhlbusch-Zicklam, H. Matthes, D. Menge, S. Miehke, M. C. Posovszky, R. Schaefert, A. Schmidt-Choudhury, O. Schwandner, A. Schweinlin, H. Seidl, A. Stengel, J. Tesarz, I. van der Voort, W. Voderholzer, G. von Boyen, J. von Schönfeld, T. Wedel

in Zusammenarbeit mit:

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde (DGNHK), Deutsche Gesellschaft für Pathologie und Bundesverband deutscher Pathologen e. V. (DGP/BDP), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation (DGVM), Deutsche Schmerzgesellschaft e. V., Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM), Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Swiss Society of Neurogastroenterology and Motility (SwissNGM), Informationsforum für Patient:innen mit Magen-Darm-Erkrankungen (MAGDA)

Institute

- 1 Medizinische Klinik, Israelitisches Krankenhaus, Hamburg, Deutschland
- 2 Zentrum für Innere Medizin, Gastroent., Hepatologie u. Stoffwechsel, Klinikum Garmisch-Partenkirchen, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland
- 3 Institut für Ernährungsmedizin, Universität Hohenheim, Stuttgart, Deutschland
- 4 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Links der Weser, Bremen, Deutschland
- 5 Klinik für Neurologie, Translational Pain Research Unit, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland
- 6 Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland
- 7 Abteilung Allgemeinmedizin Department für Versorgungsforschung, Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland
- 8 Medizinische Klinik II, Helios Klinikum Krefeld, Krefeld, Deutschland
- 9 Gemeinschaftspraxis Pathologie-Hamburg, Hamburg, Deutschland

- 10 Innere Medizin II, Helios Klinik Rottweil, Rottweil, und Innere Medizin VI, Psychosomat. Medizin u. Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 11 Innere Medizin I mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Klinikum Saarbrücken, Saarbrücken, Deutschland
- 12 Faculty of Medicine & Faculty of Health & Behavioural Sciences, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australien
- 13 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland
- 14 Pulheim, Deutschland
- 15 Klinik für Integrative Medizin und Naturheilkunde, Sozialstiftung Bamberg, Klinikum am Bruderwald, Bamberg, Deutschland
- 16 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Berlin, Deutschland
- 17 Klinik für Gastroenterologie, interventionelle Endoskopie und Diabetologie, Klinikum Siloah, Klinikum Region Hannover, Hannover, Deutschland
- 18 Klinik für Innere Medizin, Martin-Luther-Krankenhaus, Berlin, Deutschland

- 19 Berlin, Deutschland
 20 Abteilung Molekulare Humangenetik Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
 21 Medizinische Klinik, Krankenhaus Vilsbiburg, Vilsbiburg, Deutschland
 22 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz
 23 Medizinische Klinik II m.S. Gastroenterologie und Onkologie, Waldkrankenhaus St. Marien, Erlangen, Deutschland
 24 Geriatrie, St. Marien-Hospital, Köln, Deutschland
 25 Lehrstuhl für Humanbiologie, TU München, Deutschland
 26 I. Medizinische Klinik und Poliklinik Gastroenterologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland
 27 Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland
 28 Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
 29 Zentrum für Endoskopie, Gesundheitszentrum Starnberger See, Starnberg, Deutschland
 30 Klinik für Innere Medizin – Gastroenterologie, Diabetologie und Hepatologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Deutschland

Bibliografie

Z Gastroenterol 2021; 59: 1323–1415
 DOI 10.1055/a-1591-4794
 ISSN 0044-2771
 © 2021. Thieme. All rights reserved.
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Peter Layer
 Medizinische Klinik
 Israelitisches Krankenhaus, Orchideenstieg 14,
 22297 Hamburg
 Tel.: +49/40/5 11 25 50 01
 p.layer@ik-h.de

PD Dr. med. Viola Andresen
 Medizinische Klinik
 Israelitisches Krankenhaus, Orchideenstieg 14,
 22297 Hamburg
 Tel.: +49/40/5 11 25 50 01
 v.andresen@ik-h.de

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungsverzeichnis	1325
Teil I – EINFÜHRUNG UND METHODIK	1325
Hintergrund und Ziele	1325
Grundlagen der Methodik	1328
Teil II – EPIDEMIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE	1330
Kapitel 1: Definition und Epidemiologie	1330
Kapitel 2 – Pathophysiologie	1335
Molekulare und zelluläre Mechanismen	1335
Pathophysiologische Rolle des Darm-Mikrobioms	1343
Pathophysiologische Rolle psychischer Faktoren	1343
Teil III – Diagnosesicherung	1346
Kapitel 3 – Diagnostisches Vorgehen bei V. a. RDS	1346
Allgemeine Diagnostik	1346
Diagnostik Mikrobiom	1350
Diagnostik Ernährung	1350
Diagnostik Psyche	1353
Diagnostik: Abgrenzung des RDS von spezifischen Motilitätsstörungen des Dün- und Dickdarms	1354
Teil IV – Allgemeine Therapieverfahren	1356
Vorbemerkungen	1356

Inhaltsverzeichnis	Seite
Kapitel 4: Allgemeine Therapieprinzipien und Allgemeinmaßnahmen	1357
Allgemeine Grundsätze in der Therapie des RDS	1357
Allgemeinmaßnahmen in der Therapie des RDS	1359
Kapitel 5: Ernährung in der Therapie des Reizdarmsyndroms	1361
Kapitel 6: Psyche in der Therapie des Reizdarmsyndroms	1363
Kapitel 7: Mikrobiom in der Therapie des Reizdarmsyndroms: Präbiotika, Probiotika, Antibiotika, Fäkaler Mikrobiomtransfer	1365
Kapitel 8: Nicht-symptomspezifische medikamentöse Therapie	1368
Kapitel 9: Komplementäre Therapie	1369
Kapitel 10: Chirurgische Therapie	1373
Teil V – Gezielte, symptomorientierte medikamentöse Therapie	1373
Kapitel 11 – Symptom Diarrhoe	1373
Kapitel 12 – Symptom Obstipation	1374
Kapitel 13 – Symptome Bauchschmerzen/Bauchkrämpfe	1377
Kapitel 14 – Symptom Blähungen/abdominell Distension/Flatulenz	1379
Teil VI – Reizdarmsyndrom bei Kindern	1380
Kapitel 15 – Definition, Epidemiologie bei Kindern	1380

Inhaltsverzeichnis	Seite
Kapitel 16 – Pathophysiologie bei Kindern	1383
Kapitel 17 – Diagnostik bei Kindern	1384
Kapitel 18: Therapie bei Kindern	1386
Appendix I: Beispiele für gebräuchliche Therapieschemata von pharmakologischen Behandlungen des Reizdarmsyndroms bei Erwachsenen	1389
Appendix II: Diagnose-Kriterien des RDS in historischer Reihenfolge	1389
Appendix III: Beispiele von Substanzen in der Entwicklung oder für Substanzen aus anderen Indikationen zum potenziellen Einsatz bei RDS	1391
Literatur	1393

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACPO	akute colonische Pseudoobstruktion, syn. Ogilvie-Syndrom
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CI	Confidence Interval, engl.
CIPO	chronische intestinale Pseudoobstruktion
CMV	Cytomegalie-Virus
ENS	enterisches Nervensystem
FBDSI	Functional Bowel Disorder Severity Index
FBS	Funktionelle Bauchschmerzen (engl. FAB, functional abdominal pain)
FD	Funktionelle Dyspepsie
GSRs-IBS	Gastrointestinal Symptom Rating Score
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale, engl.
H&E	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
IBS	Irritable Bowel Syndrome, engl.
IBS-IS	Irritable Bowel Syndrome Impact scale, engl.
IBS-SSS	IBS-severity scoring system, engl.
ICC	interstitielle Cajal-Zellen (engl. cells)
IMC	idiopathisches Megacolon/-rektum
LGG	Lactobacillus GG
NNT	Number Needed to Treat, engl.
NTC	Normal Transit Constipation, engl.
SERT	Serotoninwiederaufnahme (engl. reuptake)-Transporter
STC	Slow-Transit Constipation, engl.
QOL	Quality of Life, engl.
PBMC	periphere mononukleäre Blutzellen
PHQ	Patient Health Questionnaire
PI-RDS	Postinfektiöses Reizdarmsyndrom
RCT	randomisierte, kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder, engl.
RDS	Reizdarmsyndrom
RDS-A	RDS mit wechselndem (alternierendem) Stuhlverhalten (z. B. Phasen von Diarrhoe im Wechsel mit Phasen von Obstipation)
RDS-D	Reizdarmsyndrom, diarrhoe-prädominant

RDS-O	Reizdarmsyndrom, obstipation-prädominant
RDS-M	Reizdarmsyndrom mit gemischtem Stuhlverhalten (z. B. innerhalb eines Tages sowohl Diarrhoe als auch Obstipation)
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl. reuptake inhibitor)
TCA	Trizyklische Antidepressiva

Teil I – Einführung und Methodik

Hintergrund und Ziele

Das Reizdarmsyndrom (RDS) manifestiert sich als ein heterogenes Krankheitsbild in Bezug auf Art und Ausprägung der Symptome, klinischen Verlauf und Beeinträchtigung im Alltag. Es ist die gemeinsame klinische Endstrecke unterschiedlicher ätiopathogenetischer und pathophysiologischer Prozesse, wobei interagierende somatische und psychosoziale Faktoren zu Prädisposition, Auslösung und Schweregrad beitragen können.

Seit Formulierung der ersten deutschen S3-Leitlinie [1], die die Grundlage der vorliegenden Arbeit darstellt, haben sich das Verständnis der Grundlagen ebenso wie Konzepte des praktischen Managements vielfach weiterentwickelt. Verantwortlich dafür sind insbesondere Fortschritte bei der Entschlüsselung von Pathomechanismen sowie ein Spektrum prospektiver, randomisierter, kontrollierter Studien unterschiedlicher Therapieansätze.

Die vorliegende, aktualisierte S3-Leitlinie steht daher ebenso wie ihre Vorgängerin auf einer breiten interdisziplinären Basis: Zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS, Federführung) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) sowie dem Patientenforum MAGDA wirkten unter Beteiligung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) insgesamt 20 wissenschaftliche Fachgesellschaften bzw. nationale Organisationen aktiv bei der Vorbereitung und Formulierung mit (► **Tab. E-1**).

Auch wurden ähnlich wie bei der Vorgängerleitlinie die Empfehlungen zum kindlichen Reizdarmsyndrom und Empfehlungen zur Abgrenzung intestinaler Motilitätsstörungen einbezogen. Erneut wurde die Gliederung der Behandlungsempfehlungen nicht anhand von Therapiemodalitäten, sondern nach dominanten Beschwerden beibehalten; dieser Aufbau hatte sich wegen seiner effektiveren Anwendbarkeit in der Praxis bewährt, weil er für den einzelnen Patienten und sein spezifisches Symptomprofil eine bessere Integration verschiedener Methoden in ein individualisiertes Managementkonzept ermöglicht.

Ziel dieser Leitlinienaktualisierung war es, den gegenwärtigen Kenntnisstand zu Grundlagen, Diagnostik und Therapie aller Formen des Reizdarmsyndroms bei Erwachsenen und Kindern zusammenzufassen, zu bewerten und in praxisrelevante Empfehlungen zu übertragen. Diese richten sich an das gesamte Spektrum der an der Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen (Allgemeinmediziner, Internisten, Kinder- und Jugendmediziner, Psychologen, Psychiater, Psychosomatiker etc.) ebenso wie an Betroffene und Leistungserbringer (Krankenkassen,

► **Tab. E-1** Repräsentativität der Leitliniengruppe:
Beteiligte Fachgesellschaften.

- Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
(Peter Layer, Viola Andresen)
- Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie & Motilität (DGNM)
(Viola Andresen, Sigrid Elsenbruch, Jutta Keller, Christian Pehl, Martin Storr)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
(Michael Freitag)
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)
(Martin Raithel)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
(Martin E. Kreis, Oliver Schwandner)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)
(Stephan C. Bischoff)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
(Gabriele Röhrig-Herzog)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
(Hans-Dieter Allescher, Peter Layer)
- Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde (DGNHK)
(Jost Langhorst)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie/Bundesverband deutscher Pathologen e. V. (DGP/BDP)
(Maximilian Gebhard)
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)
(Ulrich Cuntz, Hubert Mönnikes)
- Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation (DGVM)
(Hubert Mönnikes)
- Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.
(Winfried Häuser)
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)
(Juliane Schwille-Kiuntke, Jonas Tesarz)
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)
(Stefan Schmiedel)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)
(Stephan Buderus, Martin Claßen, Anjona Schmidt Choudhury)
- in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Swiss Society of Neurogastroenterology and Motility (SwissNGM)
(Daniel Pohl)

Rentenversicherungsträger). Die Leitlinie soll der evidenzbasierten Fort- und Weiterbildung dienen und auf dieser Basis eine Verbesserung der medizinischen Versorgung dieser Patienten in der ambulanten und stationären Versorgung erreichen. Die Empfehlungen beschränken sich auf das RDS als Krankheitsgeschehen im eigentlichen Sinne, denn nur dieses indiziert durch relevante subjektive Schwere, Häufigkeit und Chronizität der Beschwerden und damit verbundene Minderung der Lebensqualität eine systematische und evidenzbasierte Diagnostik und Behandlung.

► **Tab. E-2** Repräsentativität der Leitliniengruppe:
Beteiligung von Patienten.

- MAGDA Patientenforum, Arbeitskreis der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität e. V.
(Miriam Goebel-Stengel)

Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS),

Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie & Motilität (DGNM)

Versorgungsbereich

Die Leitlinie gilt für Kinder und erwachsene Patienten mit Reizdarmsyndrom für die ambulante ebenso wie die stationäre medizinische Versorgung. Sie behandelt Diagnostik und Therapie in der hausärztlichen und der spezialfachärztlichen Versorgung.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle Ärzte, die Patienten mit Reizdarmsyndrom versorgen oder an der Versorgung dieser Patienten beteiligt sind, insbesondere an Allgemeinmediziner, Internisten, Gastroenterologen, Chirurgen, Kinderärzte und Pathologen.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie & Motilität (DGNM) erstellt, die als Koordinatoren Frau PD Dr. Viola Andresen, Hamburg, und Herrn Prof. Dr. Peter Layer, Hamburg, beauftragten. Methodisch verantwortlich waren Herr Dr. Jan Preiß, Berlin. Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen und Frau Pia van Leeuwen, DGVS-Geschäftsstelle, unterstützten die Leitlinienerstellung organisatorisch. Frau Dr. Nothacker, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Berlin, stand zur methodischen Beratung zur Seite und moderierte als neutrale Leitlinienexpertin die Konsensuskonferenz. Eric Wohlfarth, Torsten Karge und Paul Freudenberger standen für das Leitlinienportal zur Verfügung.

Das Leitlinienvorhaben wurde in der Zeitschrift für Gastroenterologie ausgeschrieben und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, sodass weitere Fachgesellschaften/Vertreter sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Patientengruppen wurden angeschrieben und um die Nennung von Mandatsträgern gebeten (► **Tab. E-1, E-2**).

Bei der personellen Besetzung der einzelnen Arbeitsgruppen wurden, wenn möglich, Fachkompetenz, eine interdisziplinäre Verteilung und der jeweilige Tätigkeitsbereich (niedergelassen und stationär) berücksichtigt (s. ► **Tab. E-3**).

► **Tab. E-3** Mitglieder der Leitliniengruppe.

AG 1: Pathophysiologie und Genetik (ohne Psyche, ohne Ernährung, ohne Mikrobiom)	AG-Leiter	Beate Niesler (DGVS) Michael Schemann (DGVS)
	AG-Mitglieder	Ulrike Ehlert (Experte) Matthias Engel (DGVS)
AG 2: Epidemiologie und Definition	AG-Leiter	Thomas Frieling (DGVS)
	AG-Mitglieder	Michael Freitag (DEGAM) Rita Kuhlbusch-Zicklam (DGVS)
AG 3: Abgrenzung Reizdarmsyndrom/Motilitätsstörungen (und separate Motilitätsleitlinie)	AG-Leiter	Jutta Keller (DGVS, DGNM)
	AG-Mitglieder	Maximilian Gebhard (DGP/BDP) Martin E. Kreis (DGAV) Jost Langhorst (DGNHK) Holger Seidl (DGVS) Martin Alexander Storr (DGNM) Thilo Wedel (Experte) Ivo van der Voort (DGVS)
AG 4: Diagnostik (ohne Psyche, ohne Ernährung, ohne Mikrobiom)	AG-Leiter	Peter Layer (DGIM, DGVS)
	AG-Mitglieder	Wolfgang Fischbach (DGVS) Stephan Hollerbach (DGVS)
AG 5: Allgemeinmaßnahmen	AG-Leiter	Hubert Mönnikes (DGVM/DGPM)
	AG-Mitglieder	Ulrich Cuntz (DGPM) Miriam Goebel-Stengel (MAGDA) Jonas Tesarz (DKPM)
AG 6: Psychologie: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie (ohne Medikamente)	AG-Leiter	Sigrid Elsenbruch (DGNM) Gerald Holtmann (DGVS) Juliane Schwille-Kiuntke (DKPM)
AG 7: Mikrobiom: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie (Probiotika, Antibiotika, ggf. FMT, Darmlavage)	AG-Leiter	Stephan C. Bischoff (DGEM) Wolfgang Kruis (DGVS)
	AG-Mitglieder	Tilo Andus (DGVS) Stefan Schmiedel (DTG) Anna Schweinlin (Expertin) Georg von Boyen (DGVS)
AG 8: Ernährung: Pathophysiologie + DD Nahrungsmittelallergie, Diagnostik, Therapie (Diäten und Ballaststoffe)	AG-Leiter	Martin Alexander Storr (DGNM)
	AG-Mitglieder	Jürgen Gschoßmann (DGVS) Martin Katschinski (DGVS) Martin Raithel (DGVS, DGAKI) Andreas Stengel (DGVS)
AG 9: Laxantien	AG-Leiter	Stefan A. Müller-Lissner (DGVS)
	AG-Mitglied	Winfried Voderholzer (DGVS)
AG 10: Antidiarrhoika (Loperamid, Colestyramin, Racecadotril) und Eluxadolin	AG-Leiter	Daniel Pohl (SwissNGM)
	AG-Mitglied	Ulf Helwig (DGVS)
AG 11: Spasmolytika, Analgetika	AG-Leiter	Ahmed Madisch (DGVS)
	AG-Mitglieder	Heiner Krammer (DGVS) Jürgen von Schönfeld (DGVS)
AG 12: Serotoninerge Medikamente	AG-Leiter	Viola Andresen (DGVS, DGNM)
	AG-Mitglied	Stephan Miehke (DGVS)
AG 13: Sekretagoga	AG-Leiter	Christian Pehl (DGNM)
	AG-Mitglied	Felix Gundling (DGVS)
AG 14: Antidepressiva	AG-Leiter	Winfried Häuser (Dt.Schmerzgesellschaft)
	AG-Mitglieder	Sebastian Haag (DGVS) Rainer Schaefer (Experte)
AG 15: Sonstige: Entschäumer, Pregabalin, 5-ASA, Ketotifen	AG-Leiter	Hans-Dieter Allescher (DGIM)
	AG-Mitglied	Michael Karaus (DGVS)

► **Tab. E-3** (Fortsetzung)

AG 16: Pädiatrische Aspekte (Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie)	AG-Leiter	Martin Claßen (GPGE)
	AG-Mitglieder	Stephan Buderus (GPGE) Axel Enninger (Experte) Carsten Posovszky (DGVS) Anjona Schmidt-Choudhury (GPGE)
AG 17: Komplementär- und Alternativmedizin, Phytotherapie (inklusive Pfefferminzöl)	AG-Leiter	Jost Langhorst (DGNHK)
	AG-Mitglieder	Anton Gillessen (DGVS) Harald Matthes (DGVS)
AG 18: Geriatrische Aspekte	AG-Leiter	Gabriele Röhrig-Herzog (DGG)
AG 19: Chirurgie: Briden, SNS etc.	AG-Leiter	Martin E. Kreis (DGAV)
	AG-Mitglied	Oliver Schwandner (DGAV)
Patientenvertretung		Miriam Goebel-Stengel (MAGDA)
Methodik		Jan Preiß (DGVS) Petra Lynen Jansen (DGVS)
Methodische Unterstützung		Pia van Leeuwen (DGVS) Daniela Menge, Hamburg (redaktionelle Unterstützung) Monika Nothacker (AWMF) Paul Freudenberger (CGS-Leitlinien-Plattform) Torsten Karge (CGS-Leitlinien-Plattform) Erik Wohlfarth (CGS-Leitlinien-Plattform)

Grundlagen der Methodik

Das methodologische Vorgehen ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. unter <https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/reizdarmsyndrom/> frei verfügbar.

Schema der Evidenzbewertung

Die Literaturbewertung wurde nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009 durchgeführt [2]. Die Details zur Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz sind im Leitlinienreport dargestellt.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Bei der Überführung der Evidenzstärke in die Empfehlungsstärke konnte der Empfehlungsgrad gegenüber dem Evidenzgrad aus den in ► **Abb. E-1** angegebenen Gründen auf- oder abgewertet werden. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte außerdem über die Bezeichnungen soll, sollte, kann (► **Tab. E-4**). Die Konsensusstärke wurde gemäß ► **Tab. E-5** festgelegt.

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

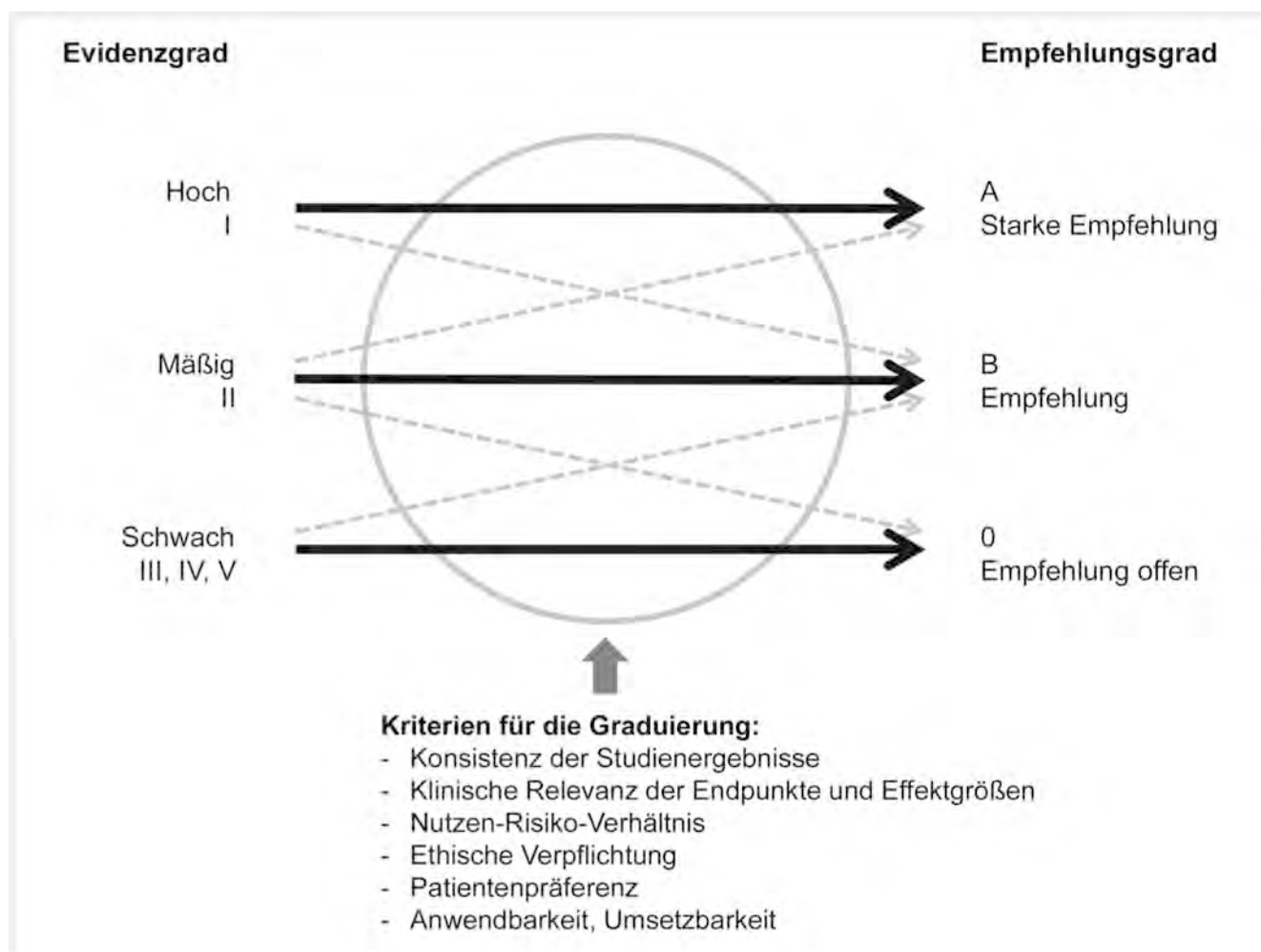
Expertenkonsens

Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine systematische Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. Teilweise wurde der Expertenkonsens auch angewandt, wenn nach ausführlicher Recherche keine Literatur vorlag. Diese Empfehlungen adressieren z. T. Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in ► **Tab. E-4**.

Externe Begutachtung und Verabschiedung Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die Leitlinie wurde von allen beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert. Durch die AWMF erfolgte eine externe formale Beurteilung.

Darüber hinaus stand die Leitlinie als Konsultationsfassung zur Kommentierung auf der DGVS- und AWMF-Website zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Die eingegangenen Anmerkungen bzw. Änderungsvorschläge betrafen mehrere thematische Aspekte (insbesondere Epidemiologie, Pathophysiologie, Differenzialdiagnostik, Ernährung, Probiotikatherapie, interventionelle Therapieansätze). Sie wurden ausnahmslos geprüft und konnten zum Teil mit in die Endfassung aufgenommen werden. Einzelne besonders umfangreiche Vorschläge werden für die nächste Aktualisierung vorgeplant. Nach der Überarbeitung wurde die Leitlinie erneut durch die beteiligten Fachgesellschaften freigegeben. Alle Änderungsvorschläge sind im Supplement dargestellt.



► **Abb. E-1** Schema der Empfehlungsgraduierung.

► **Tab. E-4** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad (nur S3)	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	offen	kann

► **Tab. E-5** Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	>95
Konsens	>75–95
Mehrheitliche Zustimmung	>50–75
Kein Konsens	<50

Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation, der DGVS. Die Mittel der DGVS wurden für das CGS-Leitlinienportal zur Durchführung der Delphirunde, Erfassung der Interessenkonflikte und Literatursammlung und -bewertung sowie die Konsensuskonferenzen eingesetzt.

Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Mandatsträger und Experten arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenkonflikten gaben alle Teilnehmer ihre Interessenkonflikterklärung auf dem entsprechenden AWMF-Formular vor Beginn der Konsensuskonferenz (Formblatt 2010) und erneut im März 2021 (Formblatt 2018) ab (siehe Leitlinienreport, Anhang D). Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinatoren der Leitlinie und Frau Nothacker und Frau Lynen gesichtet und nach den Kategorien geringfügig, moderat und hoch bewertet. Hohe Interessenkonflikte

mit Bezug zur Leitlinie bestanden bei keinem der Teilnehmer. Als moderat wurden folgende Interessenkonflikte eingestuft:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
- Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

Die Leitliniengruppe entschied einstimmig, dass die von dieser Einschätzung betroffenen Personen sich bei Abstimmungen über ausgewählte Empfehlungen, die von diesen Interessenkonflikten direkt berührt werden könnten, enthalten. Zusätzlich wurden Doppelabstimmungen durchgeführt, die nicht zu einer Veränderung des Ergebnisses führten. Enthaltungen und Doppelabstimmungen sind im Leitlinienreport dargestellt.

Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde auch durch die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung zur Reduktion von Verzerrungen und unangemessener Einflussnahme geschützt.

Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird in der Zeitschrift für Gastroenterologie, im AWMF-Leitlinienportal (www.awmf.de) und auf der Homepage der DGVS (www.dgvs.de) veröffentlicht. Auch eine weitere digitale Verbreitung über Wissensdatenbanken wird angestrebt.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die letzte Überarbeitung dieser Leitlinienaktualisierung erfolgte im März 2021. Die Gültigkeit wird auf 5 Jahre geschätzt (2026). Die Überarbeitung wird durch den Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden.

Sollte es zwischenzeitlich wichtige Neuerungen in der Diagnostik und Therapie des Reizdarmsyndroms geben, die eine kurzfristige Aktualisierung notwendig erscheinen lassen, entscheiden die Leitlinienkoordinatoren gemeinsam mit einer Steuergruppe über die Notwendigkeit und die evtl. Inhalte einer Aktualisierung. Diese sollen dann online im Leitlinienportal der AWMF und auf der Homepage der DGVS veröffentlicht werden.

Redaktioneller Hinweis

Geschlechtsneutrale Formulierung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient und ggf. der Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmungen des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werks darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Teil II – Epidemiologie und Pathophysiologie

Kapitel 1: Definition und Epidemiologie

STATEMENT 1-1: DEFINITION

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

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

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

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

Die bisherigen Definitionen (Manning [4], Kruis [5], Rom I [6], Rom II [7], Rom III [8], Rom IV [9] siehe auch *Appendix*) weisen grundlegende Schwächen auf und bilden die klinische Realität in mehrfacher Hinsicht nicht ausreichend ab:

- Sie sind allenfalls unvollständig validiert.
- Sie basieren teilweise auf dem Postulat einer (rein) symptom-basierten Diagnosestellung (d. h. ohne zusätzliche Ausschlussdiagnostik). Tatsächlich sind die Symptome des RDS unspezifisch, zeigen eine zeitliche Variabilität und überlappen mit anderen organischen oder funktionellen Erkrankungen. Entsprechend konnte bisher keine einheitliche Pathophysiologie des RDS nachgewiesen werden [4, 10–16].
- Das generell als obligat geforderte typische Symptom-Cluster „Bauchschmerzen plus Stuhlgangveränderungen“ findet sich nur bei Untergruppen der Reizdarmpatienten. Im Gegensatz dazu steht bei vielen Patienten der Symptomkomplex „Blähungen/abdominelle Distension“ als belastend im Vordergrund, wurde aber von bisherigen Definitionen nicht ausreichend abgebildet.
- Der Schweregrad der Symptome wurde in keiner Definition berücksichtigt. Somit konnte das Reizdarmsyndrom bisher nur ungenügend von banalen Verdauungssymptomen abgegrenzt werden. Es ist davon auszugehen, dass daraus u. a. überschätzte Prävalenzraten resultierten.
- Auffällige Untersuchungsergebnisse schlossen ein Reizdarmsyndrom generell aus. Dieses Vorgehen ist angesichts der sich mehrenden Nachweise von verschiedenen pathophysiologischen Veränderungen des Reizdarmsyndroms nicht mehr haltbar (z. B. Vermehrung intraepithelialer Lymphozyten oder Mastzellen, Alterationen der Cytokin-Expression etc. siehe Kapitel 2 und ► **Tab. 2-1**). Vielmehr sollten nur solche Auffälligkeiten zum Ausschluss eines Reizdarmsyndroms führen, die bereits klar einer anderen Erkrankung zugeordnet sind und die gleichzeitig auch die Symptome erklären können (z. B. Granulome mit der Folge einer M.-Crohn-Diagnose als wahrscheinliche Ursache der Beschwerden).

Diese Kritikpunkte bestehen weiterhin, auch wenn die Rom-IV-Konsensuskonferenz diesen Einschränkungen Rechnung getragen und versucht hat, die Kriterien durch empirische Grundlagen zu stützen. So wurde die Schwelle der relevanten Symptome durch eine Studie in den USA an durch Alter, Geschlecht und Rasse stratifizierten 1665 Normalpersonen durch eine Internetbefragung überprüft. Diese Studie lieferte die Informationen über die Frequenz der relevanten Symptome in der Normalbevölkerung [17]. Ziel war, dass durch die Rom-IV-Kriterien weniger als 10 % der Normalpopulation eingeschlossen werden. Diese Kriterien wurden dann prospektiv in 9 Zentren mit Expertise für funktionelle

► **Tab. 2-1** Pathophysiologisch relevante molekulare und zelluläre Faktoren, die bei RDS auftreten können (zur pathophysiologischen Rolle des Mikrobioms und der Psyche: siehe ab Statement 2-6).

1. Motilitätsstörungen sowie veränderte intestino-intestinale Reflexe
2. Gestörter Gallensäuremetabolismus
3. Veränderte Schleimhautfunktionen, die sich in einer gestörten intestinalen Barriere und Sekretion äußern
4. Viszerale Hypersensitivität
5. Enterale Infekte können RDS Symptome triggern
6. Veränderte enterale Immunantworten
7. Veränderte Innervation der Darmwand auf anatomisch-morphologischer und neurophysiologischer Ebene
8. Veränderte Dichte enteroendokriner Zellen und veränderte Ausschüttung ihrer Botenstoffe
9. Änderungen der proteasevermittelten Funktionen
10. Verändertes Fettsäuremuster im Stuhl
11. Mikrostrukturelle Auffälligkeiten sowie veränderte Signalverarbeitung in verschiedenen Hirnarealen
12. Reduzierte parasymphatische Aktivität
13. Hormoneller Status kann Einfluss auf RDS-Symptomatik haben
14. Es kann eine genetische Prädisposition existieren
15. Epigenetische Faktoren können in die Genese von RDS involviert sein

Magendarmkrankungen in den USA, Kanada und Großbritannien an 843 erwachsenen Patienten mit funktionellen Magendarmkrankungen überprüft [18]. Dabei lag die Sensitivität für das Reizdarmsyndrom nur bei 62,7 %. Eine parallel in denselben Ländern durchgeführte populationsbasierte Studie an 5931 Erwachsenen ergab nach den Rom-IV-Kriterien eine Spezifität für das IBS von 97,1 %.

Aufgrund der zunehmenden Hinweise auf zahlreiche unterschiedliche pathophysiologisch charakterisierte Untergruppen bei funktionellen Magendarmkrankungen versuchte die Rom-IV-Konsensuskonferenz jetzt den Begriff „funktionell“ schrittweise zu verlassen und die Erkrankungen durch den Terminus „Störungen der Darm-Hirn-Interaktionen“ zu ersetzen. Aufgrund der großen Überlappung zwischen verschiedenen funktionellen Magendarmkrankungen und ihrem gegenseitigen Übergang, auch zwischen den Reizdarmuntergruppen, geht die Rom-IV-Konsensuskonferenz jetzt auch eher von einem Spektrum unterschiedlicher Erkrankungen als von isolierten Entitäten aus. Diese Interpretation der Rom-IV-Konsensuskonferenz ist neu und entspricht jetzt mehr der Sichtweise anderer Gruppen [19].

Die Rom-IV-Konsensuskonferenz hat 2 grundsätzliche Änderungen bei der Definition des Reizdarmsyndroms im Vergleich zum Rom-III-Konsensus ergeben. Zum ersten sind jetzt nur Bauchschmerzen in Assoziation mit dem Stuhlgang relevant, während das Symptom Unwohlsein („discomfort“) als zu unspezifisches Kriterium weggelassen wurde. Die zweite Änderung betrifft die Symptomfrequenz, die jetzt mindestens 1 Tag/Woche und nicht mehr 3 Tage/Monat (Rom III) betragen muss. Diese Änderungen der Definition werden die Prävalenz des Reizdarmsyndroms in

populationsbasierten Studien verringern. Ebenfalls geändert wurde die Assoziation mit dem Stuhlgang (Rom IV), die nicht mit einer Symptomverbesserung verbunden sein muss (Rom III). Modifiziert wurden auch die Kriterien für die Reizdarmuntergruppen IBS-C, IBS-D, IBS-M und IBS-U (unklassifiziert) anhand der Bristol-Stool-Form(BSF)-Skala. So sind jetzt die Tage während eines 2-wöchigen Stuhltagebuchs mit mindestens einer abnormen Stuhlentleerung (BSF 1–2 oder 6–7) entscheidend, während Tage mit normaler Stuhlkonsistenz bzw. Stuhl BSF 3–5 nicht gewertet werden. Die Cut-off-Werte sind: IBS-C: > 25 % harte Stühle und < 25 % dünnflüssige Stühle; IBS-D: > 25 % dünnflüssige Stühle und < 25 % harte Stühle; IBS-M: > 25 % dünnflüssige Stühle und > 25 % harte Stühle; und IBS-U: < 25 % dünnflüssige Stühle und < 25 % harte Stühle. Diese Veränderung wird die Prävalenz der IBS-U Gruppe verringern und die der IBS-M Gruppe erhöhen.

Aus diesem Grunde empfiehlt die Deutsche Leitliniengruppe bei der Definition des Reizdarmsyndroms,

1. sämtliche auf den Darm bezogene Beschwerden einzubeziehen und dabei auf eine obligate Symptomkombination zu verzichten,
2. eine relevante Beeinträchtigung durch die Beschwerden zu fordern,
3. definierte andere Erkrankungen, die sich mit einem ähnlichen Beschwerdebild manifestieren können, möglichst verlässlich auszuschließen. Umgekehrt ist die Diagnose RDS nur bei solchen Befundauffälligkeiten zu verlassen, wenn diese offensichtlich Ausdruck einer anderen definierten Erkrankung sind.

STATEMENT 1-2: GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG

Der Begriff des Reizdarmsyndroms hat sich aus anekdotischen, symptombezogenen Berichten über Patienten mit chronisch wiederkehrenden Abdominalbeschwerden assoziiert mit verändertem Stuhlverhalten entwickelt.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Bereits vor 3000 Jahren beschrieb Hippokrates einen Patienten mit Abdominalbeschwerden, verändertem Stuhlverhalten, Blähungen und Stuhldrang [20]. Unter den nachfolgenden Berichten [20–24] beschrieben Osler und Hurst [23] 1892 eine „Muköse Colitis“ (mucous colitis) mit Abgang von Schleim (Mukorrhoe), Zelldebris und „Intestinalem Sand“. Viele dieser Patienten wurden als hysterisch, hypochondrisch oder depressiv charakterisiert und litten unter Bauchkoliken. Der Begriff „spastisches Colon“ bzw. „irritables Colon“ wurde 1928 von Ryle [25] bzw. 1929 von Jordan und Kiefer [23] benutzt, die eine muskuloneurale Störung des Dickdarms bei 30 % von gastroenterologischen ambulanten Patienten (outpatients) mit Bauchschmerzen und gestörter Defäkation beschrieben. In der Literatur wurden seitdem verschiedene Begriffe benutzt (funktionelle Diarrhoe, nervöse Diarrhoe, vegetative Neurose, Dyssnergie des Colons, Colonspasmen, spastisches Colon, Enterospasmus, muköse Colitis, mukomembranöse Colitis, irritables Colonsyndrom) [26]. Chaudhary und Truelove [27] beschrieben 2 unterschiedliche klinische Subtypen, nämlich ein

spastisches Colon mit Abdominalschmerzen und Wechsel von Obstipation und Diarrhoe bzw. eine schmerzlose Diarrhoe.

In neuerer Zeit wurde durch Clusteranalysen versucht, diese Patienten näher zu charakterisieren. Grundlage dafür waren u. a. große postalische Befragungen, in denen Patienten mit Symptomkombinationen („Cluster“) charakterisiert wurden. Für das Reizdarmsyndrom galten die überzufällige Häufung von Bauchbeschwerden in Zusammenhang mit Stuhl(gang)veränderungen als charakteristisch. In der Literatur liegen dafür Arbeiten an selektierten und unterschiedlichen Patientenkollektiven vor, in denen durch Clusteranalyse eine überzufällige Assoziation verschiedener funktioneller Beschwerden zu teilweise unterschiedlichen Symptom-Clustern beschrieben wurden [28]. Dieses Symptom-Clustering konnte allerdings in anderen Arbeiten nicht bestätigt werden [29].

STATEMENT 1-3: NATÜRLICHER VERLAUF UND PROGNOSE

Das Reizdarmsyndrom ist bei einem Teil der Patienten spontan rückläufig, häufig aber auch chronisch verlaufend.

Es besteht keine gesteigerte Koprävalenz mit anderen schwerwiegenden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Es findet sich aber eine Assoziation mit psychischen Störungen, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Die Untersuchungsdauer über den natürlichen Verlauf des Reizdarmsyndroms umfassen 5, 11 bzw. 13 Jahre [30]. Danach haben nach 7 Jahren 55 % der Reizdarmpatienten weiterhin RDS-Beschwerden, 13 % werden beschwerdefrei, und 21 % zeigen eine Symptomminderung, die dann nicht mehr den Rom-I-Kriterien entsprach. Die Prognose des Reizdarmsyndroms ist abhängig von der Länge der Krankengeschichte. Patienten mit einer langen Krankengeschichte weisen eine geringere Wahrscheinlichkeit der Besserung auf. Dabei ist ein permanenter Lebensstress prognose-relevant. So zeigen Patienten mit permanentem Lebensstress keine Besserung ihrer Beschwerden über 6 Monate im Vergleich zu 44 % der Patienten ohne Lebensstress. Das Reizdarmsyndrom ist nicht mit der Entwicklung anderer gastrointestinaler oder anderer schwerwiegender Erkrankungen assoziiert und weist keine erhöhte Mortalität auf. Reizdarmpatienten haben ein höheres Risiko, operiert zu werden (Hysterektomie, Cholecystektomie) als Nicht-Reizdarmpatienten. Es findet sich eine Assoziation mit psychischen Störungen, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können. Diese Störungen finden sich besonders bei Patienten, die ärztliche Hilfe suchen. Davon unabhängige psychologische Einflüsse sind psychischer Stress, Schlafstörungen, emotionale Labilität und eine starke Anpassung an die Umgebung [31–33].

STATEMENT 1-4: INZIDENZ UND PRÄVALENZ

Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz des Reizdarmsyndroms sind variabel, definitionsabhängig und werden von zahlreichen Faktoren beeinflusst.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Die Literaturdaten über die Inzidenz und Prävalenz des Reizdarmsyndroms beruhen überwiegend auf postalisch erhobenen Daten an der Allgemeinbevölkerung, sog. „community based samples“. Dies zeigt, dass diese Gruppe insgesamt häufiger zum Arzt geht und nicht nur die Subgruppe von Reizdarmpatienten mit schweren und lang anhaltenden Beschwerden. Prävalenz und Inzidenz sind abhängig von den benutzten Definitionen (Manning, Kruis, Rom I, II, III), der Zahl der verwendeten Kriterien innerhalb der Definitionen, dem Vorhandensein von Arztbesuchen (33–90 % der Patienten nehmen keine Arztbesuche wahr, Hauptgründe für den Arztbesuch sind Bauchschmerzen, Distension, Schmerzintensität, Symptome nach den Rom-II-Kriterien, psychologische und soziale Faktoren [31, 33–36], von der Identifizierung als Reizdarmpatienten durch den Arzt (höchste Rate von diagnostizierten Fällen mit ca. 50 % in Italien und USA) und von den untersuchten Kollektiven (primary vs. secondary care). Dabei ist die Wahrscheinlichkeit eines Arztbesuchs bei Reizdarmpatienten höher als bei Nicht-Reizdarmpatienten [37–43].

Es liegen mehrere epidemiologische Studien vor [30, 44–46]. Weltweit wird die Prävalenz auf 11,2 % (9,8–12,8 %) geschätzt [44]. Dabei ist die Inzidenz in vielen Ländern trotz unterschiedlicher Lebensstile vergleichbar. Nach diesen Studien liegt die Prävalenz zwischen 2,5–25 % (Manning), 5,5–13,6 % (Rom I) und 2,5–19,1 % (Rom II) und zeigt eine höhere Prävalenz und Variabilität nach den Manning- im Vergleich zu Rom-I- und -II-Kriterien. Dabei beeinflusst die Zahl der verwendeten Manning-Kriterien die Prävalenz von 2,5–37 %, bei Verwendung von 3 Manning-Kriterien liegt die Prävalenz bei ca. 10 %. Die gepoolte Prävalenz liegt bei 7 % [47].

Das Reizdarmsyndrom zeigt eine familiäre Häufung, teilweise über mehrere Generationen, ohne dass eine strenge Ordnung, etwa nach den Mendelschen Regeln besteht. Die Wahrscheinlichkeit eines Reizdarmverwandten ebenfalls ein Reizdarmsyndrom zu entwickeln, ist etwa 2- bis 3-fach erhöht. Der genetische Anteil im Vergleich zu anderen Faktoren wird auf etwa 1–20 % mit einer Erblichkeit von 0–57 % geschätzt.

Die wahre Prävalenz der Reizdarmsubgruppen bleibt unklar. Die bisherigen Daten über Inzidenz, Prävalenz und natürliches Vorkommen des Reizdarmsyndroms haben nicht zwischen den Reizdarmsubgruppen diarrhoe-dominant (RDS-D, 1/3 der Fälle), obstipationsdominant (RDS-O, 1/3 der Fälle) und gemischt bzw. alternierend (RDS-M, 1/3 der Fälle) unterschieden. Insgesamt wird die Inzidenz weltweit auf 1,35–1,5 % geschätzt [45, 46]. In Deutschland wurde anhand von Routine-Kodierungsdaten einer großen deutschen Krankenkasse eine „administrative“ Prävalenz des RDS von 1,34 % (bei einer Inzidenz von 0,34 %/Jahr) berichtet [48].

Die in der Rom-IV-Konsensuskonferenz festgelegte neue Definition, dass nur Bauchschmerzen in Assoziation mit dem Stuhlgang für die Definition des Reizdarmsyndroms relevant sind und dass die Symptomfrequenz auf mindestens 1 Tag/Woche festgelegt wurde, wird zu einer Verringerung der Prävalenz des Reizdarmsyndroms in populationsbasierten Studien führen [17]. Die Modifikation der Kriterien für die Reizdarmuntergruppen IBS-C, IBS-D, IBS-M und IBS-U (unklassifiziert) anhand der Bristol-Stool-Form(BSF)-Skala wird die Prävalenz der IBS-U-Gruppe verringern und die der IBS-M-Gruppe erhöhen [17].

STATEMENT 1-5

Das Reizdarmsyndrom tritt häufiger bei Frauen auf.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Das Reizdarmsyndrom ist häufiger bei Frauen (gepoolte Odds Ratio 1,46 [49–52]). In der zweiten und dritten Lebensdekade überwiegen Frauen im Verhältnis 2:1. Dieses Verhältnis ist im höheren Lebensalter deutlich weniger ersichtlich [53] und bei Patienten unter 50 Jahren deutlicher [49–51]. Das Reizdarmsyndrom kann in allen Altersklassen vorkommen. Die Prävalenz sinkt mit höheren Einkommen [50, 52].

STATEMENT 1-6

Es gibt bisher keine etablierte Konsensusdefinition zum RDS-Schweregrad.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Es gibt 3 verschiedene validierte Schweregrad-Scores mit unterschiedlicher Penetranz. Bei allen wird kritisiert, dass diese Scores vornehmlich die ärztliche Sichtweise des Schweregrads als Maßstab abfragen, während die von den Patienten empfundene Schwere des Krankheitsbildes mit anderen Parametern zusammenhängt. Das am häufigsten verwendete *IBS-SSS* [54] wurde an 141 Patienten und 40 Kontrollen validiert und umfasst Schmerz, Distension, Darmfunktionsfunktion, Quality of Life (QOL)/globales Wohlfühlen und ist das am häufigsten als validierter Score zitierte und in Studien angewendete System. Der IBS-SSS wurde in verschiedenen Studien angewendet [55–59]. Der *Functional Bowel Disorder Severity Index (FBDSI)* [60] ist nicht spezifisch für das Reizdarmsyndrom und umfasst als Hauptkriterien Schmerz, Vorliegen einer funktionellen Erkrankung sowie die Zahl der Arztbesuche. Er wird bei RDS-Studien nicht häufig angewendet [33, 61]. Der *Gastrointestinal Symptom Rating Score (GSRS-IBS)* [62, 63] wurde zunächst nicht nur für das RDS als allgemeiner Schweregrad-Score entwickelt. Wiklund [63] hat ihn für das RDS weiterentwickelt und an 234 Patienten validiert. Er wurde bisher vornehmlich von schwedischen Arbeitsgruppen genutzt [64–66].

Patientenbezogene (vom Patienten empfundene) Schweregradmessungen bzw. Einflüsse:

Eine Konsensus-Definition des RDS-Schweregrads fehlt. Daher wird an den o. g. Scores kritisiert, dass sie zu sehr die Arztsicht zu Schweregradfaktoren in den Fragebogen widerspiegeln und weniger die vom Patienten selbst empfundene Schwere ihrer Symptome [67–69]. Dabei hängt die empfundene Schwere des Krankheitsbildes besonders von den Limitationen im täglichen Leben durch das Reizdarmsyndrom ab [68].

Empfehlungen zur Schweregradmessung in klinischen Studien

Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften legen dennoch den Gebrauch eines der validierten Symptom-Schweregrad-Fragebogen als einen der Outcome-Parameter nahe [70, 71].

STATEMENT 1-7

Patienten mit einem Reizdarmsyndrom erfahren eine deutliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität im Vergleich zur Normalpopulation, und im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen erfahren die Reizdarmpatienten z. T. eine stärkere Beeinträchtigung.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Die publizierten Studien zeigen übereinstimmend eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vergleich zur Normalpopulation [50, 68, 72–78]. Dabei ist jedoch anzumerken, dass in zahlreichen Studien die Rekrutierung der Patienten über Arztpraxen und Spezialzentren erfolgte, sodass Reizdarmpatienten, die keine ärztliche Hilfe suchen, unberücksichtigt bleiben. Ferner wurden häufig nur Patienten mit einer deutlichen Symptomatik einbezogen. Hahn et al. konnten eine enge Assoziation zwischen der Einschränkung der Lebensqualität und der Selbsteinschätzung des Schweregrads des Reizdarmsyndroms zeigen [68]. Eine Studie konnte zeigen, dass Patienten, die einen Arzt aufsuchen, im Vergleich zu sog. Non-Consultern eine stärkere Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität erfahren [72].

Neben allgemeinen Instrumenten (SF-36) zur Erfassung der Lebensqualität werden krankheitsspezifische Instrumente [*Irritable Bowel Syndrome(-)Quality of Life (IBSQOL, IBS-QOL)*, *Functional Digestive Disorder Quality of Life (FDDLQ)*] eingesetzt [79–81], wobei dem IBS-QOL die höchste Validität zugesprochen wird [80, 82]. Ein häufiges, in vielen Studien eingesetztes Erfassungsinstrument ist der SF-36 zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (8 Subskalen, 35 Items) als multidimensionales Konstrukt aus physischen, psychischen und sozialen Dimensionen. Dieses Instrument mit einer hohen Validität und Reliabilität wird vor allem auch zur Überprüfung des Studienoutcomes eingesetzt [83–85].

Bekannte Prädiktoren der Lebensqualität von Reizdarmpatienten umfassen physische Symptome wie Schmerz und Blähungen sowie psychosoziale Variablen wie Achtsamkeit, Katastrophengefühle, Ängstlichkeit, Depression und krankheitsbezogene Angst. Die Schwere der gastrointestinalen Symptome und deren Häufig-

keit sind relevant, aber nicht der wesentlichste Prädiktor. Insbesondere hat die gastrointestinale Symptomschwere nur einen geringen Effekt auf den mentalen Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [86–89].

Hinsichtlich des Vergleichs der Lebensqualitätsbeeinträchtigung bei Reizdarmpatienten mit anderen Erkrankungen liegen nur wenige Studien vor. Whitehead et al. zeigten beim Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erfasst über den SF-36, eine sich auf mehreren Skalen zeigende deutlich stärkere Beeinträchtigung bei Reizdarmpatienten im Vergleich zu Patienten mit einer [72] kongestiven Herzinsuffizienz. Gralnek et al. verglichen über den SF-36 die Daten von Reizdarmpatienten mit den zuvor publizierten Daten von Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, Depression und terminalem Nierenversagen [75]. Es zeigte sich bei den Reizdarmpatienten im Vergleich zu den Patienten mit Refluxkrankheit bis auf „Körperliche Funktionsfähigkeit“ in allen Skalen ein verringerter Wert. Auch verglichen mit den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität (Ausnahme: Skala körperliche Funktionsfähigkeit und allgemeine Gesundheitswahrnehmung). Die Reizdarmpatienten zeigten jedoch im Vergleich zu den Patienten mit einer Depression hinsichtlich der psychischen Gesundheit höhere Werte, obwohl den Aspekten Depression und Angst im Rahmen des Reizdarms eine große Rolle zugeschrieben wird. Deutlich eingeschränkter ist die Lebensqualität hinsichtlich der Skala Schmerz, während sich keine Unterschiede hinsichtlich der körperlichen Rollenerfüllung und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zeigten.

Im Vergleich zu den Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wiesen die Reizdarmpatienten geringere Werte hinsichtlich der Skala „Psychisches Wohlbefinden“ auf, während die Werte der anderen Skalen keine signifikanten Unterschiede zeigten.

Frank et al. konnten im Rahmen des Lebensqualitätsvergleichs zwischen Reizdarmpatienten und Patienten mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit, Asthma, Migräne, Panikstörungen und rheumatoider Arthritis zeigen, dass die Reizdarmpatienten im Vergleich mit Patienten mit einer Refluxkrankheit, Asthma und Migräne auf vielen Skalen des SF-36 geringere Werte aufwiesen. Verglichen mit den Patienten mit einer Panikstörung und rheumatoiden Arthritis zeigte sich dagegen eine auf den meisten Skalen deutlich geringere Einschränkung der Lebensqualität. Im Vergleich zu den Patienten mit einer Dyspepsie zeigte sich insgesamt kein wesentlicher Unterschied [76].

Blagden et al. verglichen die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Reizdarmpatienten mit der von Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung mit dem Ergebnis einer signifikant geringeren Lebensqualität bei den Reizdarmpatienten. Dies zeigte sich vor allem hinsichtlich sozialer und emotionaler Aspekte des Lebens [90].

STATEMENT 1-8

Das Reizdarmsyndrom verursacht erhebliche direkte (Arztbesuche, Medikamente, Diagnostik, Krankenhausaufenthalte, Begleiterkrankungen) und indirekte Kosten (insbesondere Arbeitsausfälle und verminderte Produktivität während der Arbeit).

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Beim Ressourcenverbrauch gibt es eine beträchtliche Inhomogenität: Während dieser bei vielen RDS-Patienten eine durchschnittliche Quote aufweist, ist die Inanspruchnahme bei einer Untergruppe erhöht.

STATEMENT 1-9

Das Reizdarmsyndrom ist gehäuft mit somatoformen* und psychischen Störungen assoziiert.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Bei 15–48 % der Patienten mit RDS sind die Kriterien einer Somatisierungsstörung, der schwersten Ausprägung somatoformer Störungen (neue Definition: „Somatische Belastungsstörung“), erfüllt [91–97]. Umgekehrt nennen praktisch alle Patienten mit der Diagnose „Somatisierungsstörung“ RDS-typische Beschwerden [98]. Entsprechend besteht eine hohe Komorbidität mit sogenannten funktionellen Syndromen, die in vielen Fällen somatoformen Störungen entsprechen, beispielsweise mit Funktioneller Dyspepsie, Chronic Fatigue Syndrom oder Fibromyalgie-Syndrom [99, 100]. Die Subtypen somatoformer Störungen sind beim RDS nicht ausreichend untersucht.

Insgesamt wird die Gesamtlebenszeitprävalenz für mindestens eine kriteriumsgemäße psychische Erkrankung zwischen 38 % und 100 % angegeben; die Mehrzahl der Studien, die Patienten mit psychischen Erkrankungen nicht von vornherein ausschließen, kommen auf eine Rate von über 90 % [91–95, 101–104]. Die Prävalenz steigt mit der Versorgungsstufe [95].

Im Einzelnen schwanken die Angaben für depressive Erkrankungen zwischen 20 % und 70 % und für Angsterkrankungen zwischen 20 % und 50 %. Dabei kommt klinisch der Panikstörung mit den für sie pathognomonischen episodischen vegetativen Beschwerden offenbar eine besondere Bedeutung zu; sie wurde in verschiedenen Studien bei rund 30 % (15–41 %) der untersuchten RDS-Patienten gesehen [93–95, 102, 103, 105, 106]. Umgekehrt ist das Risiko, an einem RDS zu leiden, bei Personen mit Panikstörung mindestens doppelt so hoch wie bei Personen ohne diese Diagnose und liegt bei 17 bis 45 % [107–111]. Patienten mit klinisch relevanten depressiven Erkrankungen leiden in 25–59 %, Patienten mit generalisierter Angststörung zu 26–37 % auch an einem RDS [111, 112].

Erst in den letzten Jahren wird die Assoziation von Traumafolgeerkrankungen und RDS beachtet; in allen außer einer Studie traten Posttraumatische Belastungsstörungen (Posttraumatic Stress Disorder, PTSD) bei Patienten mit RDS gehäuft auf [103, 113–116]. Speziell beim RDS wird darüber hinaus auch über eine Assoziation mit Essstörungen berichtet: Die Hälfte bis 2/3 der Patienten mit einer aktuellen oder früheren Essstörung erfüllten die RDS-Kriterien [117, 118].

Außerdem wurden noch folgende assoziierte Störungen und Erkrankungen bei Patienten mit Reizdarmsyndrom in einem Review beschrieben: Stressinkontinenz, Übergewicht, Diabetes und allergische Erkrankungen [119].

Kapitel 2 – Pathophysiologie

Molekulare und zelluläre Mechanismen

Vorbemerkungen

Für die Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms relevant sind diverse molekulare und zelluläre Mechanismen, einzeln und in Kombination, wobei deren Häufigkeiten und Spezifität zum Teil ungeklärt sind [120].

Die im Folgenden beschriebenen Faktoren sind zwar mit RDS assoziiert, jedoch können daraus nur in wenigen Fällen kausale Zusammenhänge abgeleitet werden. Dies liegt wahrscheinlich an dem Dilemma, dass die nach den Rom-Kriterien erhobenen Symptome wie Stuhlnunregelmäßigkeiten und viszeraler Schmerz nicht immer mit den Pathomechanismen korrelieren. Darüber hinaus muss festgehalten werden, dass diese Problematik für viele Erkrankungen gilt und nicht RDS-spezifisch ist. In den meisten Fällen ist unbekannt, ob die Faktoren gemeinsam und welche getrennt auftreten oder sich sogar ausschließen.

Eine Reihe von Studien identifizierte vielversprechende Biomarker [121, 122]. Allerdings existieren momentan keine Biomarker, die generell eine Positivdiagnose „Reizdarmsyndrom“ ermöglichen. Die Kolontransitzeit kombiniert mit der Gallensäurekonzentration im Stuhl gilt als beispielhafter Biomarker für einen behandelbaren RDS-D [123]. Streng genommen dürften diese Patienten nicht mehr die Diagnose RDS-D erhalten, da damit eine organische Ursache gefunden wurde.

Mit den aktuellen Rom-IV-Kriterien wurde erstmals eine pathophysiologisch definierte Beschreibung eingeführt. Danach wird RDS als Störung der Darm-Hirn-Achse angesehen [124]. Diese Störungen haben demnach ihre Ursachen zentralnervös (Hirn), peripher (Darm), in der Darm-Hirn-Kommunikation (Achse) oder in unterschiedlichen Kombinationen der 3 Komponenten. Dabei verwirrt häufig die Gewichtung der 3 Komponenten. Streng genommen sollte man von Störung der Darm-Hirn-Achse nur bei Fehlfunktion im Darm oder in den sensorischen Signalwegen vom Darm zum Gehirn sprechen. Falls primär eine zentralnervöse Störung oder Fehlfunktionen motorischer Signalwege vom ZNS zum Darm (Gehirn und/oder Rückenmark) vorliegen, sollte der Begriff Hirn-Darm-Achse präferiert werden.

STATEMENT 2-1

Das Reizdarmsyndrom kann mit organischen, zellulären, molekularen und/oder genetischen Veränderungen auf allen Ebenen und in allen Komponenten der Darm-Hirn-Achse assoziiert sein. Die pathophysiologisch relevanten Faktoren sind in

► **Tab. 2-1** zusammengefasst.

[Expertenkonsens, Konsens]

Nachfolgend werden die verschiedenen pathophysiologisch relevanten Faktoren erläutert.

a1.) Motilitätsstörungen sowie veränderte intestino-intestinale Reflexe**Kommentar:**

Bei Reizdarmpatienten wurden Störungen der Dünndarm- und Dickdarmmotilität beschrieben [125]. Die Kolontransitzeit ist bei Reizdarmpatienten verändert [126]: Bei RDS-D ist der Transit beschleunigt, bei RDS-O dagegen verlangsamt [127].

RDS-Patienten haben veränderte kolorektale Reflexe, genauer gesagt eine geringere Antwort distaler Regionen auf proximale Dehnung. Bei weiblichen RDS-D- und RDS-O-Patienten zeigte sich nach einer 2-minütigen Dehnung des Kolon eine gegenüber Gesunden geringere Erhöhung des Muskeltonus im Rektum [128].

Auf der anderen Seite werden Antworten proximaler Segmente auf distale Dehnung verstärkt. Bei RDS-A- und RDS-C-Patienten führen 100 Dehnungszyklen innerhalb von 30 min des Sigmas (35 cm vor Anus) zu einem gegenüber Gesunden stärkeren Anstieg der Motilität im distalen Kolon (60 cm vor Anus) [129]. Dies stimmt mit Befunden überein, dass die Relaxation im Kolon nach Rektumdehnung bei RDS geringer ist als bei Gesunden [130].

Eine einmalige Dehnung des Sigmas führte bei RDS (alle Subtypen) zu einer gegenüber Gesunden massiv verringerten rezeptiven Relaxation der gedehnten Region [131]. Die rezeptive Relaxation im Rektum nach Rektumdehnung war dagegen nicht verändert.

Während Dehnung des *Colon descendens* zeigten Reizdarmpatienten gegenüber Gesunden eine erhöhte Kolonmotilität [56]. Gleichzeitig war der Ruhetonus der Kolonmuskulatur bei RDS-D geringer als bei RDS-O. Zusätzlich hatten RDS-D-Patienten einen höheren basalen Motilitätsindex (Kontraktionen pro Minute) als solche mit RDS-O.

Der Transit intestinaler Gase ist bei RDS-Patienten wahrscheinlich aufgrund einer Motilitätsstörung erschwert [132].

a2.) Gestörter Gallensäuremetabolismus**Kommentar:**

Bei bis zu 50 % der RDS-D Patienten liegt die Ursache für den schnellen Kolontransit in einem gestörten Gallensäuremetabolismus, der mit Polymorphismen für mehrere Gene assoziiert ist. Die Gallensäurekonzentration im Ileum übersteigt dadurch die Kapazität für die Rückresorption, wodurch zu viele Gallensäuren ins Kolon gelangen. Ein Polymorphismus im Klotho-Gen führt zusammen mit einer zu geringen Sekretion des Fibroblasten-

Wachstumsfaktors 19 im Ileum zu einer Hyperproduktion und -sekretion von Gallensäuren in der Leber. Ein weiterer Polymorphismus im G-Protein-gekoppelten Gallensäure-Rezeptor 1 führt zu einer überschießenden Aktivität von Epithel- und wahrscheinlich auch Nervenzellen. Letzteres hängt wahrscheinlich mit der sensibilisierenden Wirkung von Gallensäuren auf viszerale Stimuli zusammen. Die Messung der Gallensäurekonzentration im Stuhl kombiniert mit der 48-h-Kolontransitzeit erlaubt mit einer Spezifität von 75–90 % und einer Sensitivität von 60 % die Differenzierung zwischen RDS-D, RDS-O und Gesunden. Selbst bei RDS-Patienten ohne Gallensäuremalabsorption ist der relative Anteil der Gallensäuren im Stuhl höher als bei Gesunden [133].

Bis zu 15 % der RDS-O-Patienten haben im Stuhl eine geringere Konzentration an Gesamtgallensäuren und eine reduzierte Desoxycholsäurekonzentration [134].

a3.) Veränderte Schleimhautfunktionen, die sich in einer gestörten intestinalen Barriere und Sekretion äußern**Kommentar:**

Als Hinweis auf eine verringerte Barrierefunktion zeigte sich eine erhöhte Permeabilität in RDS Dickdarmbiopsien und in *In-vivo*-Studien [135, 136]. Jüngste Studien belegen molekulare Veränderungen im Expressionsprofil oder der zellulären Lokalisation von *Tight-Junction-Proteinen* (Occludin, Zonula occludens 1–3 (ZO-1, 2, 3), Claudin 1–4, Cingulin), was mit einer gestörten intestinalen Barrierefunktion bei RDS einherzugehen scheint. Darüber hinaus konnte neben strukturellen Veränderungen des Darmepithels auch eine mukosale Immunaktivierung gepaart mit einer Dysbiose der Mikrobiota detektiert werden [137]. Des Weiteren erhöhten Schleimhautbiopsie-Überstände von Reizdarmpatienten die Permeabilität in einem Zellrasen der Dickdarmzelllinie Caco-2 [135]. Die Kolonschleimhaut von RDS-Patienten zeigt außerdem eine erhöhte Proteasom-Aktivität, die vermutlich auf eine Aktivierung von Trypsin zurückzuführen ist. Dies führt zu einer beschleunigten Degradation des *Tight-Junction*-Proteins Occludin und wäre damit eine mögliche Erklärung für die erhöhte Schleimhautpermeabilität bei RDS [138].

Eine erhöhte intestinale Permeabilität ist assoziiert mit einer viszeralen Hypersensitivität [139]. Als Folge der erhöhten Permeabilität können nun hochmolekulare Antigene die Schleimhaut passieren und eine Aktivierung des enterischen Immunsystems auslösen. Eine Immunaktivierung kann aber auch ihrerseits Ursache für die Abnahme der Epithelbarriere sein. TNF α , Interferon γ sowie Serin und Cystein-Proteasen erhöhen die Permeabilität der Darmschleimhaut. Diese scheint permanent diesem Cocktail ausgesetzt, da erhöhte Konzentrationen dieser „barrierebrechenden“ Substanzen in Schleimhautbiopsie- oder Stuhlüberständen von RDS-Patienten vorkommen [120].

RDS-D- und RDS-O-Patienten zeigen eine erhöhte Ionensekretion im Jejunum während der Phase III der interdigestiven Motorik [140]. Bei RDS-D zeigte sich zusätzlich eine erhöhte Sekretion im Duodenum. In einem Tiermodell, das gastrointestinale Störungen durch frühkindlichen Stress induziert, kam es ebenfalls zu einer lang anhaltenden, cholinerg vermittelten Erhöhung der Sekretion im Ileum [141].

a4.) Veränderte viszerale Sensibilität, in den meisten Fällen eine viszerale Hypersensitivität

Kommentar:

Die Magen-Darm-Wand wird von sensorischen Nerven des enterischen und extrinsischen Nervensystems versorgt. Die Endungen dieser sensorischen Nervenfasern bilden ein dichtes Netzwerk in der Lamina propria und den ENS-Ganglien und sind so in der Lage, auf mechanische Reize und Änderungen des Milieus in der Darmwand zu reagieren. Schmerzen entstehen dann, wenn Endungen spinaler Sensoren aktiviert werden oder es zu einer zentralen Sensibilisierung nozizeptiver Signalwege kommt. In den meisten Fällen sind dies hochschwellige Sensoren, die nur auf starke mechanische Reize oder bestimmte noxische Substanzen reagieren. Allerdings können Änderungen im Mikromilieu die Aktivierungsschwelle so weit senken, dass selbst physiologische Reize als noxisch interpretiert werden. Sensitivitätsänderungen können aber auch Sensoren betreffen, die physiologische mechanische oder chemische Reize verarbeiten. Dazu zählen Sensoren des ENS, des Parasympathikus und enteroendokrine Zellen im Epithel des Magen-Darm-Kanals. Nervale Mechanosensoren im Gastrointestinaltrakt reagieren auf Deformation durch Kompression, Dehnung oder Spannung, endokrine Zellen kodieren zusätzlich Scherreize. Nervale und enteroendokrine Chemosensoren reagieren auf Lipide, Proteine, Kohlenhydrate, pH, Fettsäuren, Aminosäuren, Gallensäuren oder osmotischen Druck [142].

Unabhängig vom Subtyp spüren fast alle RDS-Patienten (94 %) einen im Rektum geblähten Ballon früher, d. h. bei geringeren Volumina, und empfinden die Dehnung früher als schmerzhaft [143]. Die möglichen Ursachen dieser viszeralen Hypersensitivität können auf verschiedenen Ebenen (Darmwand, Rückenmark oder Gehirn) liegen. In jüngeren Studien scheint sich dieses Bild zu relativieren, da gut ein Drittel der RDS-Patienten normosensitiv oder sogar hyposensitiv auf Rektumdehnung reagiert [126]. Bei der Interpretation dieser scheinbar widersprüchlichen Befunde spielen unterschiedliche Stimulationsprotokolle eine Rolle. In der Studie von Mertz et al. löste schnelle Dehnung, die eher phasische Muskelaktivität widerspiegelt, eine Hypersensitivität aus, während langsame, rampenförmige Dehnung von RDS-Patienten toleriert wurde. Kolon- und Rektumsensitivität korrelieren mit der phasischen, nicht aber mit der rampenförmigen Dehnung [144].

Es liegt auf der Hand, dass unterschiedliche Mechanosensoren für die differenzierte Wahrnehmung der Dehnungsreize verantwortlich sind. In der Darmwand aller RDS-Subtypen wurde eine erhöhte nervale Expression der Cav3.2-Calcium-Kanäle (T-Typ-Calcium-Kanal) gefunden [145]. In einem Tiermodell verhinderte ein Cav3.2-Knock-out die Entstehung der viszeralen Hypersensitivität nach einer hapteninduzierten Entzündung [145]. Cav3.2-Kanäle sind auf spinalen Schmerzfasern wie auch auf ENS-Nervenfasern exprimiert. Aktivierung der T-Typ-Calciumkanäle potenziert, Hemmung der Kanäle reduziert die nervale Erregbarkeit. Interessanterweise vermittelt der T-Typ-Calciumkanal in Hinterwurzelganglien eine schnelle Antwort auf mechanische Reize. Diese Eigenschaft verbunden mit einer erhöhten Expression des Cav3.2-Kanals in der Darmwand von RDS-Patienten könnte die Sensibilisierung auf schnelle Rektumdehnung erklären.

Die viszerale Sensitivität wird häufig nach Dehnung nur einer Region beurteilt. Bei RDS-Patienten kommt es jedoch zu einer Sensibilisierung benachbarter Regionen. Nach mehrfacher Sigma-Dehnung trat bei 100 % der RDS-Patienten eine Hyperalgesie nach Rektumdehnung auf, auch wenn sie vorher eher normosensitiv waren [146]. Diese konditionierte Sensibilisierung scheint ein generelles Phänomen bei RDS zu sein. Auch Dehnung im Jejunum führt zur Hypersensitivität benachbarter Regionen [147]. Im Gegensatz dazu führte wiederholte Dehnung desselben Segments zu einer Abnahme der Perzeption und damit zu einer Habituation als Ausdruck einer physiologischen Akkomodation.

Scharfe chilihaltige Mahlzeiten sowie das darin enthaltene Capsaicin verstärken RDS-Symptome wie viszeralen Schmerz, Stuhldrang oder Blähungen [148]. In RDS-Schleimhautbiopsien wurde eine erhöhte Dichte von Nervenfasern, insbesondere solchen, die das sensorische Neuropeptid Substanz P exprimieren, beschrieben [149]. Substanz P wird von enterischen Nervenzellen und von Schmerzfasern ausgeschüttet, die den Transienten Rezeptor-Potenzial-Kationenkanal Vanilloid Typ 1 – kurz TRPV1 – exprimieren. Es gibt Hinweise auf eine erhöhte Sensitivität des TRPV1-Rezeptors bei RDS. So ist die Schmerzsensitivität von RDS-Patienten mit viszeraler Hypersensitivität auf intrarektale Applikation des TRPV1-Aktivators Capsaicin oder nach 7-tägiger chilireicher Diät stärker als die von gesunden Probanden [150]. Diese Befunde könnten die erhöhte Sensitivität von RDS-Patienten auf Chili erklären. Frühere Befunde, dass RDS-Patienten eine höhere Dichte von TRPV1 in der Schleimhaut aufweisen [149], konnten nicht bestätigt werden [150], unter anderem da der verwendete TRPV1-Antikörper unspezifisch alle Nerven färbt. Epigenetische Daten zeigen reduzierte Mengen der microRNAs hsa-miR-199a und b, die mit einer Hochregulation des Zielgens *TRPV1* und erhöhter viszeraler Sensitivität bei RDS korrelieren.

Der akuten TRPV1-vermittelten Sensibilisierung von „Schmerzfasern“ steht das Phänomen der chronischen Desensibilisierung gegenüber, das therapeutisch genutzt werden kann. So reduzierte eine 6-wöchige Therapie mit Chili-Kapseln die rektale Hypersensitivität und postprandiale abdominale Beschwerden bei RDS-D-Patienten.

Zunehmend werden auch der Rezeptor TRPV4, TRPA (ankyrin) 1 und TRPM (melastatin) 8 als pathogenetisch relevant bei RDS erachtet. Die Expression des Arachidonsäuremetabolits 5,6 Epoxyeicosanotriensäure (5,6 EET) ist in RDS-Schleimhautbiopsien erhöht [151]. 5,6 EET ist ein TRPV4-Agonist und vermittelt über diesen Rezeptor im Tiermodell viszerale Hypersensitivität.

Überstände aus peripheren Monozyten von RDS-Patienten induzierten eine mechanische Überempfindlichkeit viszeraler Afferenzen via TNF- α und TRPA1 [152]. TRP-Kanäle sind durch PAR(protease-activated receptor)-Aktivierung sensibilisierbar und könnten daher eine entscheidende Rolle bei durch Proteasen vermittelter viszeraler Sensibilisierung spielen.

TRPM8-Genpolymorphismen sind mit einem erhöhten Risiko für RDS-O und RDS-M assoziiert. Verkomplizierend in der Interpretation der pathogenetischen Relevanz der genannten TRP-Rezeptoren kommt hinzu, dass sie in der Lage sind, sich gegenseitig zu desensibilisieren (sog. „cross-desensitization“). Ebenso gilt für alle genannten TRP-Rezeptoren, dass sie auch extraneuronal exprimiert sind und durch Expression z. B. im intestinalen Epithel,

aber auch in Immunzellen des Darms potenzielle pathogenetische Relevanz entfalten.

a5.) Die RDS-Symptomatik kann durch einen enteralen Infekt ausgelöst werden und kann über Wochen, Monate und Jahre persistieren

Kommentar:

Dieser epidemiologische Zusammenhang wurde in mehreren Studien belegt [120]. Histologisches Korrelat ist eine vermehrte Infiltration der Submucosa mit ECL-Zellen und CD8-Lymphozyten [153].

Bakterielle und virale Gastroenteritis spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese von RDS [154, 155]. Symptome treten Monate nach einer überstandenen Infektion auf. Selbst 6 Jahre nach einer Gastroenteritis liegt die Prävalenz für RDS bei etwas über 20 % [156]. Auf diesem Phänomen basiert die Bezeichnung PI-RDS (PI für postinfektiös). Das Risiko, nach einer Infektion funktionelle Magen-Darmstörungen zu entwickeln, steigt mit der Schwere der Infektion und der damit einhergehenden Symptome.

Zunächst wurde bei PI-RDS-Patienten auch postinfektiös eine erhöhte Zahl epithelialer Immunzellen gefunden. Inzwischen ist die Beziehung zwischen der Zahl epithelialer Immunzellen und den postinfektiös auftretenden RDS-Symptomen nicht mehr so eindeutig [157]. Dies mag an der begrenzten Aussagekraft der ausschließlichen Erhebung der Immunzellendichte liegen. Selbst bei normaler Dichte scheinen die Immunzellen eine erhöhte Reaktivität aufzuweisen. Daher sind Faktoren im Serum, die eine Immunaktivierung widerspiegeln, vielversprechende Biomarker [158]. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen haben manche RDS-Patienten erhöhte Spiegel von Interleukin 6, 8 und 1 β sowie Macrophage Inflammatory Protein 1 β . Der IgA-Antikörper-Spiegel gegen *E.coli*-OmpC-Protein ist bei RDS 3,5-mal höher als bei Kontrollen. Serologische Marker unterscheiden auch zwischen RDS und PI-RDS. PI-RDS-Patienten haben erhöhte Antikörper-Spiegel gegen *Flavonifactor-plautii*-Flagellin-IgG (MDR254), *Tannerella*-sp.-Elongationsfaktor-IgA (CBir8), *E.-faecalis*-Sal-A IgG (EF20), *F.-plautii*-Pyruvatsynthase-IgG (rIB16), *Bacteroides-fragilis*-HSP90-IgG (P3) und *B.-vulgatus*-ABC-Transporter-ATP-Bindungsprotein-IgG (rIB19 [158]. Darüber hinaus fanden sich abhängig von einem durch *Campylobacter*-, *Salmonellen*- oder *Shigellen*-Infektion ausgelösten PI-RDS pathogenspezifische IgA- und IgG-Profile.

Die PI-RDS-Patienten gehören fast ausschließlich zur RDS-D-Gruppe. Über alle Studien gemittelt haben Patienten mit einer infektiösen Gastroenteritis ein 6,5-fach höheres Risiko, ein RDS-D zu entwickeln. Die EC-Zelldichte scheint ein Hinweis für PI-RDS zu sein, da bei RDS ohne vorangegangene gastrointestinale Infektion die EC-Zellzahl normal ist. Erreger, die zu einem PI-RDS führen, sind *Campylobacter*, *E. coli*, *Salmonellen* und *Shigellen* [155]. Diese Bakterien produzieren das CdT (cytolethal distending Toxin), das zu einer Autoimmunantwort und als Folge davon zu Motilitätsstörungen und anderen RDS-Symptomen führt. Allerdings kann das CdT nicht die alleinige Erklärung für die Symptome sein. Giardiasis hervorgerufen durch *Giardia lamblia* erhöht ebenfalls das Risiko für PI-RDS; dieser Erreger produziert aber kein CdT. Um in dem doch eher lebensfeindlichen Kosmos Darm zu überleben, bilden Bakteriengemeinschaften einen protektiven Schutzfilm. Pathogene

Erreger wie *Giardia lamblia* und *Campylobacter* zerstören diesen Schutzfilm und verändern das Expressionsmuster der kommensalen Mikrobiota [155]. Die vorher nützlichen Keime der Mikrobiota mutieren dann zu sogenannten Pathobionten, die massiven Schaden anrichten können. Unter anderem führt die andauernde Immunaktivierung zu einer erhöhten Serotoninkonzentration im Darm, da selbst bei geringgradiger Entzündung die Expression des Serotonin-Wiederaufnahmetransporters (SERT) gehemmt wird. Dies könnte erklären, warum fast alle PI-RDS-Patienten über Durchfall klagen.

Der Verlust des Schutzfilms geht auch einher mit einem Ausschwemmen der Bakterien in andere Regionen, was zum Beispiel zur bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms führen könnte. Ob die Wirksamkeit einer Antibiotikatherapie mit der Entwicklung der Pathobiota zusammenhängt, ist noch unklar.

a6) Störung des enteralen Immungleichgewichts

Kommentar:

Es scheint plausibel, im Zusammenhang mit einer Infektion eine Immunaktivierung zu postulieren, und beide gehen auch häufig Hand in Hand. Trotzdem muss das Phänomen der Immunaktivierung separat beschrieben werden, da auch RDS-Patienten ohne eine bekannte infektiöse Gastroenteritis Zeichen einer Immunaktivierung zeigen. So wurde zwar bei PI-RDS eine erhöhte mukosale Infiltration von Immunzellen zusammen mit einer erhöhten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine beschrieben. Jedoch traten diese Änderungen auch in Schleimhautbiopsien von Nicht-PI-RDS-Patienten auf [157]. Auch Stress kann eine chronische Aktivierung des Immunsystems bedingen.

Immunaktivierung bei RDS zeigt sich in einer erhöhten epithelialen oder subepithelialen Immunzellendichte oder als erhöhte Zytokin-, Chemokin- oder Antikörperspiegel im Blut [120, 159, 160]. Daneben kommt es zu einer erhöhten Expression und Aktivierung der zum angeborenen Immunsystem zählenden Toll-like-Rezeptoren, die der Erkennung von pathogenen Molekülstrukturen auf oder in Krankheitserregern dient. Die synonym gebrauchte Bezeichnung einer geringgradigen oder subklinischen Entzündung ist eher verwirrend, da weder endoskopisch noch in der Routinehistologie (H&E Färbung) Anzeichen einer Entzündung gefunden werden.

In RDS-Seren sind Autoantikörper gegen enterische Nervenzellen häufiger als bei Gesunden (78 % versus 59 %) [161].

Die Immunaktivierung unterhält eine nur histopathologisch nachweisbare geringgradige Entzündung, die sich in einer erhöhten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen zeigt. RDS-Patienten zeigen eine Erhöhung einzelner Zytokine oder eines Zytokinpanels [120]. Die Änderungen des Zytokinprofils lassen darauf schließen, dass die Schleimhaut von RDS-Patienten nicht nur primär proinflammatorischen Zytokinen ausgesetzt ist, sondern darüber hinaus noch ein Defizit an Chemokinen hat, die eine kritische Rolle bei mukosalen Abwehrmechanismen spielen. Die Dichte der mukosalen Immunzellen bei RDS ist im Mittel zwar höher als bei gesunden Kontrollen, jedoch signifikant geringer als bei CED-Patienten [162]. Die doch beträchtliche Überlappung mit gesunden Kontrollen macht deutlich, dass nicht bei allen

RDS-Patienten eine Immunaktivierung in Schleimhautbiopsien nachzuweisen ist.

Bei RDS kommt es nicht nur zu einer lokalen, sondern auch zu einer systemischen Immunaktivierung, die sich darin äußert, dass Entzündungsmediatoren im Blut erhöht sind [159]. Überstände der mononukleären Zellen des peripheren Bluts (primär Lymphozyten und Monozyten, PBMC) von RDS-D-, nicht aber von RDS-O-Patienten induzieren eine Sensibilisierung viszeraler Mechanosensoren [152]. Diese Aktivierung beruht auf einer erhöhten TNF α - und IL1 β -Konzentration in den Überständen. PBMC-Überstände von Gesunden hemmen die Aktivierung viszeraler Mechanosensoren, wahrscheinlich über die Freisetzung endogener Opiode [152].

Bei RDS-Patienten ist eine erhöhte Mastzellendichte auch damit verbunden, dass sich Mastzellen in unmittelbarer Nähe von Nervenfasern befinden. Diese anatomische Assoziation korreliert mit der viszeralen Schmerzintensität und Schmerzfrequenz [163]. Eine erhöhte Mastzellzahl konnte nicht in allen Studien gezeigt werden. Konzeptionell ist entscheidend, dass selbst bei einer normalen Mastzellendichte eine erhöhte Freisetzung der Mastzellmediatoren, insbesondere Proteasen und Histamin, beschrieben wurde [151]. Aber auch dieser Befund gilt nicht für alle RDS-Patienten [164]. Histologische Befundung der Mastzellendichte oder Messung der Mastzellemediatorfreisetzung ist also kein Surrogatmarker für Immunaktivierung.

Bei RDS-Patienten ist das antimikrobiell wirkende Protein Humanes beta-Defensin-2 erhöht [165]. Dieses Ergebnis führt zu der spekulativen Hypothese, dass bei RDS-Patienten eine Aktivierung des mukosalen angeborenen Immunsystems gegen eine proinflammatorische Antwort vorliegen könnte.

a7) Veränderte Innervation der Darmwand auf anatomisch-morphologischer und funktioneller Ebene

Kommentar:

In der Darmwand befinden sich intrinsische Nerven des enterischen Nervensystems sowie Terminale der sensorischen sowie der motorischen Nerven, die zur extrinsischen Innervation gehören. Sowohl intrinsische als auch extrinsische Nerven registrieren kontinuierlich das Mikromilieu, d. h., sie reagieren auf Änderungen der Muskelspannung, der Aktivitäten der Epithelzellen, der Immunzellen, Mediatoren im Blut sowie luminaler Faktoren.

In Rektumschleimhautbiopsien und im Plasma von RDS-Patienten wurden erhöhte Spiegel des Neuropeptids Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP) gefunden [166].

In Rektumschleimhautbiopsien wurde eine erhöhte Expression des sensorischen Neuropeptids Substanz P gefunden [149].

Eine ausgeprägte nervale Plastizität bei allen RDS-Subtypen zeigt sich durch eine erhöhte Nervendichte (sehr wahrscheinlich enterische Nerven) und eine stärkere Verzweigung der Nervenfortsätze zusammen mit einer erhöhten Expression des Nervenwachstumsfaktors (NGF) und seines Rezeptors NTRK1 [167]. Bei RDS-D korreliert die NGF-Genexpression in Biopsien der Rektosigmoidregion mit der viszeralen Hypersensitivität [168]. Schleimhautbiopsieüberstände von RDS-Patienten erhöhten die Neuritogenese in einem Zellkulturmodell, ein Effekt, der durch einen NGF-Antikörper verhindert wurde [167]. Neben anderen

Funktionen verstärkt NGF die Degranulation von Mastzellen und trägt somit auch zu einer chronischen Immunaktivierung bei [169].

In RDS-Biopsien wurde bisher keine morphologische Schädigung von Nervenzellen beobachtet. Unabhängig vom RDS-Subtyp scheinen allerdings Schleimhautbiopsie-Überstände Muskeln durch oxidativen Stress zu schädigen, sodass ihre Kontraktilität abnimmt [170]. Es bleibt zu klären, ob die kontraktile Beeinträchtigung bei RDS wirklich durch Zellschädigung oder vielmehr durch Rezeptordesensibilisierung als Ausdruck einer funktionellen Adaptation hervorgerufen wird.

Bei schweren Formen von RDS wurde eine enterische Ganglionitis beschrieben [171].

Kurze, akute Applikationen von Schleimhautbiopsie-Überständen von RDS-Patienten aller Subtypen für wenige Sekunden aktivieren enterische Nervenzellen sowie viszerale Mechanosensoren und Schmerzfasern [152, 172, 173]. An der nervalen Stimulation sind neben Histamin und Serotonin besonders Proteasen beteiligt. Die Aktivierung im ENS ist im *Plexus submucosus*, der primär für die Regulation mukosaler Funktionen verantwortlich ist, wesentlich stärker ausgeprägt als im *Plexus myentericus*, der hauptsächlich die Muskelaktivität steuert [174]. Die Aktivierung enterischer Nerven und spinaler Schmerzfasern korreliert mit der viszeralen Sensitivität [175]. Immunzell-Überstände (mononukleäre Zellen des peripheren Bluts) von RDS-D-Patienten aktivieren mechanosensitive extrinsische Nerven (vermutlich spinale) über TNF α und IL1 β [152]. An dieser Aktivierung sind TRPA1-Rezeptoren beteiligt.

Da RDS-Schleimhautbiopsie- sowie Immunzell-Überstände enterische Nervenzellen und viszerale Schmerzsensoren aktivieren, wurde die Hypothese aufgestellt, dass RDS mit einer erhöhten Erregbarkeit von Nerven assoziiert ist. Diese hat sich jedoch nicht bestätigt, da eine nervale Hyperreaktivität in Schleimhautbiopsien von RDS-Patienten nicht nachweisbar ist [176]. Nervenzellen von RDS-Patienten sind normal erregbar, wenn sie synaptisch oder durch Nikotin als neuronalen Aktivator stimuliert werden. Sie zeigen sogar im Vergleich zu Nervenzellen in Biopsien von gesunden Probanden eine geringere Antwort auf einen RDS-Cocktail; dieser Cocktail enthält Histamin, Serotonin, Tryptase und TNF α in den Konzentrationen, die auch in Schleimhautbiopsie- beziehungsweise PBMC-Überständen von RDS-Patienten gemessen wurden. Eine Erklärung liegt darin, dass durch die chronische Aktivierung im Darm von RDS-Patienten Rezeptoren, insbesondere PAR, desensibilisieren [176]. Jede Desensibilisierung setzt eine Sensibilisierung voraus, wie sie nach kurzer, akuter Gabe der Schleimhautbiopsie-Überstände auch erfolgt. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass enterische Nerven von RDS-Patienten Phasen der Sensibilisierung und Desensibilisierung durchmachen.

Hinweise für eine nervale Sensibilisierung in RDS-Biopsien basieren auf der Potenzierung von TRPV1-vermittelten Antworten durch Histamin [177]. Die klinische Relevanz bleibt unklar, da die in der Studie verwendeten Histamin-Konzentrationen wesentlich über den tatsächlich gemessenen Spiegeln liegen und die Potenzierung nur bei einer bestimmten Konzentration von Capsaicin gemessen wurde (nicht aber bei geringeren oder höheren Konzentrationen).

a8.) Alterationen enteroendokriner Botenstoffe

Kommentar:

Enteroendokrine, insbesondere enterochromaffine (EC-) und neuroendokrine Zellen des Gastrointestinaltrakts, nehmen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des RDS ein. Ähnlich wie sensorische Neuronen fungieren sie als polymodale Sensoren, da sie mechanische und chemische Reize kodieren und somit auf fundamentale Reize, die die gastrointestinale Homöostase bestimmen, antworten können: auf Deformation durch Kompression, Dehnung, Spannung, Scherreize, Lipide, Proteine, Kohlenhydrate, pH-Wert-Veränderungen, Fettsäuren, Aminosäuren, Gallensäuren oder osmotischen Druck [122].

Chromogranin A (CgA) ist ein Marker für enteroendokrine Zellen in der Darmschleimhaut. Die Zahl CgA-positiver Zellen in der Ileum- und Duodenalschleimhaut ist bei allen RDS-Subtypen erniedrigt [178]. Bei allen RDS-Subtypen war in der Rektumschleimhaut die Zahl der Peptid-Y(PYY)-positiven enteroendokrinen Zellen erniedrigt, die Zahl der Somatostatin(SST)-positiven Zellen jedoch erhöht [179, 180]. Kolonbiopsien bei RDS-O-, RDS-D-Patienten und Kontrollen verweisen auf eine erniedrigte Serotonin- und PYY-Zelldichte der beiden Patientengruppen [181].

EC-Zellen des Gastrointestinaltrakts sind der Hauptproduktionsort für Serotonin (5-HT) im menschlichen Körper. Etwa 90 % der gesamten 5HT-Produktion finden dort statt. 5HT aus enteroendokrinen Zellen und enterischen Nervenzellen ist ein Schlüssel-molekül in der gastrointestinalen Motilität und scheint daher eine zentrale Rolle in der Pathogenese des RDS einzunehmen [182].

Die Dichte enterochromaffiner Zellen ist bei RDS-D-, RDS-C- und RDS-M-Patienten im rechten Kolon geringer als bei gesunden Probanden; im linken Kolon ist die Zelldichte vergleichbar. Patienten mit PI-RDS weisen eine Hyperplasie Serotonin produzierender enterochromaffiner Zellen auf [183]. Eine FODMAP-Diät führt zu einer Symptomverbesserung bei RDS-Patienten verbunden mit einer Normalisierung der EC-Zelldichte im Duodenum, nicht aber im Kolon [184]. Ob Saccharide eine direkte Alteration der EC-Zellen bewirken oder ob es sich dabei um sekundäre Effekte handelt durch z. B. Veränderungen im enterischen Nervensystem oder im Mikrobiom, ist Gegenstand der Forschung. Für Letzteres könnte die Tatsache sprechen, dass die Synthese von 5-HT in den enterochromaffinen Zellen durch spezifische Metabolite intestinaler Bakterien stimuliert wird [182, 185].

RDS-Patienten zeigen Änderungen der Serotoninwiederaufnahme-Transporter(SERT)-Expression. Außerdem besteht eine Assoziation zwischen RDS und SERT-Polymorphismen [186]. RDS-Patienten weisen veränderte mukosale Serotoninspiegel auf, ohne dass die Serotonin-Rezeptorexpression verändert ist. Zudem wurden inzwischen mehrere Polymorphismen in Serotoninrezeptoren mit RDS assoziiert gefunden, die von funktioneller Relevanz sind [186]. Es zeigten sich zudem erhöhte 5-HT-Spiegel in RDS-D, die mit dem Auftreten des funktionell relevanten Serotonintransportergen-Promotorpolymorphismus einhergingen [187].

Eine erhöhte Serotoninfreisetzung wurde auch im Zusammenhang mit erhöhter Schmerz Wahrnehmung gefunden [188]. Neben den erhöhten Serotoninspiegeln finden sich auch erhöhte NPY- und Endothelinspiegel nach akutem Stress [189].

Bei RDS wurden prä- und postprandial Änderungen des Serotoninspiegels bzw. der Serotoninmetaboliten im Blut beschrieben. Patienten mit RDS-D haben prä- und postprandial erhöhte Serotoninplasmaspiegel, sehr wahrscheinlich als Konsequenz eines reduzierten Serotoninmetabolismus bzw. einer reduzierten Wiederaufnahme von Serotonin [190]. Dagegen zeigen Patienten mit RDS-O keinen erhöhten 5-HT-Plasma-Spiegel nach einer Mahlzeit, sehr wahrscheinlich als Konsequenz einer reduzierten 5-HT-Freisetzung [190].

RDS-Patienten weisen veränderte mukosale Serotoninspiegel auf, ohne dass die Serotonin-Rezeptorexpression verändert ist [191]. Patienten mit postinfektiösem Reizdarmsyndrom weisen eine Hyperplasie Serotonin produzierender enterochromaffiner Zellen auf [153].

Außerdem wurden neben veränderten 5-HT- und 5-HIAA-Spiegeln inzwischen bei RDS-Patienten verminderte Spiegel von Kynureninsäure (einem alternativen Serotoninabbauprodukt) beschrieben [192]. Weitere Studien weisen darauf hin, dass die Darmbarrierefunktion durch Gabe des Serotoninvorläufers 5-HTP bei Gesunden verbessert werden kann, was jedoch bei RDS-Patienten nicht möglich zu sein scheint und auf Veränderungen im serotonergen System hinweist [193]. Zudem zeigte dieselbe Arbeitsgruppe einen Zusammenhang mit verändertem Serotoninmetabolismus, modifizierten 5-HIAA-Spiegeln und der viszeralen Schmerzverarbeitung von hypersensitiven im Vergleich zu normosensitiven RDS-Patienten [194].

Jüngste Studien belegen außerdem nach Gabe des Serotoninvorläufers 5-HTP verminderte 5-HIAA-Spiegel und ein 5-HIAA/5-HT-Verhältnis in RDS-Patienten, das Veränderungen im Serotoninmetabolismus widerspiegeln zu scheint. Des Weiteren scheint das Geschlecht einen Einfluss auf 5-HIAA-Spiegel zu haben [195].

a9.) Alterationen protease-vermittelter Funktionen

Kommentar:

Proteasen sind nicht nur Verdauungsenzyme, sondern sie spielen eine zentrale Rolle als Signalmoleküle. Sie beeinflussen über die Aktivierung spezifischer Rezeptoren (dies sind 4 protease-aktivierte Rezeptoren oder auch PAR) auf Nerven-, Muskel-, Epithel- und Immunzellen. Proteasen werden von Mikrobiota, Entzündungszellen, Nerven, Epithelzellen oder vom Pankreas freigesetzt. Die Expression der PAR ist zell- und insbesondere speziesspezifisch. Während z. B. in Tiermodellen (insbesondere kleiner Nagetiere) nervale Effekte über PAR2 vermittelt werden, dominiert im humanen System PAR1 [196].

Im Stuhl von RDS-D-Patienten wurden erhöhte Proteasekonzentrationen (Serinproteasen) gemessen [197]. Proteasen in Stuhlüberständen von RDS-Patienten induzieren im Tiermodell viszerale Nozizeption über PAR2-Aktivierung [197, 198]. Die Proteasen in Stuhlüberständen von Patienten mit ruhender *Colitis ulcerosa* (mit RDS-ähnlichen Symptomen) führen im gleichen Tiermodell zu einer PAR4-vermittelten viszeralen Hyposensitivität. Die Proteasen im Stuhl von RDS- und *Colitis-ulcerosa*-Patienten unterscheiden sich also.

Eine erhöhte proteolytische Aktivität zeigte sich in Schleimhautbiopsien von RDS-Patienten [151]. Überstände dieser Schleimhautbiopsien aktivieren sensorische Nervenfasern der

Darm-Hirn-Achse (sehr wahrscheinlich Schmerzfasern) durch PAR-Stimulation. PAR-Aktivierung im Darmepithel könnte durch Permeabilitätserhöhung zu einer Barrieredysfunktion beitragen. Die erhöhte Expression von Trypsinogen IV in der Schleimhaut von RDS-Patienten könnte Grundlage einer vermehrten PAR-Stimulation bei RDS-Patienten sein [199]. Die Schleimhaut bei RDS sezerniert vermehrt den PAR-Aktivator Trypsin 3 [200].

Die Wirkung der RDS-Schleimhautbiopsieüberstände auf humane enterische Nervenzellen wird fast ausschließlich durch Proteasen und Aktivierung von PAR1 vermittelt [201]. Die nervale Stimulation von *Colitis-ulcerosa*-Schleimhautbiopsieüberständen hingegen ist unabhängig von PAR1 [201]. In einer Pilotstudie konnte in Schleimhautbiopsieüberständen ein im Vergleich zu Gesunden und *Colitis-ulcerosa*-Proben RDS-spezifisches Proteaseprofil identifiziert werden: Elastase 3a, Chymotrypsin C, Proteasome subunit type beta-2 und eine nicht weiter spezifizierte Isoform des Complement C3 waren ausschließlich bei RDS erhöht [201]. Mithilfe der Kombination von Elastase 3a, Cathepsin L und Proteasome alpha subunit-4 konnten mit einer Vorhersagegenauigkeit von 98 % RDS und Kontrollen unterschieden werden. Spezifität und Sensitivität in dieser Studie mit einer kleinen Patientenzahl lagen bei jeweils 98 %. Falls dies in größeren Studien bestätigt wird, wäre das Proteaseprofil ein interessanter Biomarkerkandidat. Die zentrale Rolle von Proteasen könnte die molekulare Grundlage für den klinischen Einsatz von Serinprotease-Inhibitoren sein, die unter anderem auch von einigen probiotischen Keimen freigesetzt werden [201].

Auch die Wirkung der RDS-Schleimhautbiopsieüberstände auf humane Schmerzsensoren ist PAR1-abhängig [202].

a10.) Veränderte Muster kurzkettiger Fettsäuren im Stuhl

Kommentar:

Insbesondere die Differenz zwischen Propionsäure und Buttersäure im Stuhl hat mit einer Sensitivität von 92 % und einer Spezifität von 72 % Biomarkerqualität [203]. Mögliche Auffälligkeiten in der Konzentration der kurzkettigen Fettsäuren könnte auf veränderte mikrobielle oder epitheliale Stoffwechsel hinweisen.

a11.) Mikrostrukturelle Auffälligkeiten sowie veränderte Signalverarbeitung in verschiedenen Hirnarealen

Kommentar:

Im Vergleich zu gesunden Probanden zeigte sich bei Patienten mit RDS eine veränderte Signalverarbeitung in Hirnregionen, die für die emotionale oder sensomotorische Verarbeitung viszeraler Signale verantwortlich sind. Ebenfalls betroffen sind präfrontale Hirnregionen, die bei der Regulation emotionaler Prozesse und bei der Handlungsplanung, z. B. Impulskontrolle und emotionale Selbstkontrolle, eine Rolle spielen [204]. Rektale Dehnungsreize aktivieren bei RDS-Patienten vermehrt den anterioren zingulären Cortex [205–207]. Zudem war das im funktionellen MRT aktivierte Areal größer [206]. Auch lassen sich Geschlechtsunterschiede in der Projektion nachweisen [207], was zum Teil die Geschlechtsunterschiede in der Epidemiologie des RDS zu erklären vermag. Die Integration verschiedener, auch nichtviszeraler Stimuli durch diese Hirnregionen erscheint eine plausible Erklärung für die Assoziation zwischen RDS und psychischen Faktoren. Bei

RDS-Patienten wurden darüber hinaus eine verringerte Axonen- und Dendritendichte in kortikolimbischen und thalamokortikalen Schaltkreisen sowie eine erhöhte Konnektivität zwischen Thalamus und präfrontalem Kortex beobachtet; beides war mit viszeralem Schmerz assoziiert [204].

a12.) Reduzierte parasympathische Aktivität

Kommentar:

Eine Vielzahl von Studien belegt eine sympathische Überaktivierung (kardiovaskuläre und endokrine Parameter) bei RDS-Patienten unter verschiedensten standardisierten Provokationsbedingungen [208–211] und in basalen Messungen [212, 213]. Die höhere Aktivität des Sympathikus könnte mit den erhöhten Stresslevels in Zusammenhang stehen [214]. Insbesondere bei RDS-D-Patienten scheint eine reduzierte parasympathische Aktivität nachweisbar zu sein [215]. RDS-Subgruppenunterschiede im Sinne einer reduzierten parasympathischen Aktivierung finden sich auch im Zusammenhang mit dem Beschwerdenausmaß, Missbrauchserfahrungen und Depressionssymptomen [216, 217]. Die beobachtbare reduzierte vagale Aktivität bei RDS-Patienten ist positiv mit dem Alter und höherer postprandialer Darmmotilität assoziiert [218].

a13.) Einfluss des hormonellen Status

Kommentar:

Neuere Studien legen eine Mitbeteiligung von Sexualhormonen aufgrund der Häufung von RDS bei Frauen im gebärfähigen Alter nahe [219, 220]. Höhere Östrogenspiegel sind mit einer reduzierten Darmmotilität assoziiert, und periphere und zentrale Östrogenrezeptoren (ER1 und ER2) begünstigen eine östrogenbedingte Schmerzüberempfindlichkeit [219].

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHNA) ist in die Genese und Aufrechterhaltung des RDS involviert [221]. Einerseits scheint es eine direkte Wirkung von CRH auf Immunzellen des Darms zu geben [222], und andererseits ist die Cortisolantwort bei Patientinnen mit RDS im Vergleich zu gesunden Kontrollen und RDS-Patientinnen mit unerschwelligen psychiatrischen Störungen erniedrigt, wobei die Freisetzung über den Tag normentsprechend ist [189, 223, 224].

a14.) Genetische Prädisposition

Kommentar:

Eine genetische Prädisposition für RDS konnte nachgewiesen werden [225]. Diese ist multifaktoriell, d. h., neben der genetischen Disposition für das RDS spielen Umweltfaktoren eine wichtige Rolle [186]. In den letzten Jahren haben sich Kliniker und Grundlagenwissenschaftler in internationalen Netzwerken organisiert, um genetische Faktoren systematisch und standardisiert zu erheben. GENIEUR (*The Genes in Irritable Bowel Syndrome Research Network Europe*, www.GENIEUR.eu) hat 2016 alle bis dato publizierten genetischen Daten evaluiert. Damit erhärteten sich für das RDS Assoziationen mit Genen unterschiedlicher Signaltransduktionswege und Funktionen/Systeme, die bereits in anderen Statements abgedeckt sind. Dazu zählen die neuronale Funktion im peripheren und zentralen Nervensystem sowie die bidirektionale Kommunikation der Darm-Hirn-Achse, die epitheliale

Barrierefunktion sowie das Immunsystem. Varianten in entsprechenden Genen können neben den gastrointestinalen Symptomen auch komorbid auftretende Erkrankungen wie Angststörung, Depression und Somatisierung begünstigen [186].

SNPs (single nucleotide polymorphism) in folgenden Genen, die gastrointestinale Funktionen regulieren, sind mit RDS assoziiert: HTR2A (Serotoninrezeptor Typ 2A) und HTR3A, HTR3B, HTR3C, HTR3E (Serotoninrezeptoren Typ 3A, 3B, 3C und 3E), SLC6A4 (Serotonintransporter, SERT), SNC5A (Natriumkanal Na (v)1.5), NXPH1 (Neurexophilin1, kodierend für ein Synapsen-Protein), CDH1 (Cadherin 1, kodierend für ein Tight-Junction-Protein) und CDC42 (kodierend für eine GTPase; beteiligt an der Verteilung von Tight-Junction-Proteinen) TNFSF15 (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 15), IL10 (Interleukin 10), IL6 (Interleukin 6), TNFA (Tumornekrosefaktor alpha). Diese Gene sind in unabhängigen Patienten-Kontrollkollektiven bestätigt worden. Des Weiteren zeigten Genotyp-Phänotypkorrelationen einen Zusammenhang der Gene KLB (β -Klotho), FGFR4 (fibroblast growth factor receptor 4 gene) und GPBAR1 (bile acid receptor gene), die in die Synthese, den Transport und die Exkretion von Gallensäure involviert sind, mit beschleunigtem Kolontransit bei RDS-D-Patienten [120]. In einer weiteren Studie konnte erstmals eine Copy-Number-Variante (CNV) im Tryptasegen TPSAB1 mit erhöhtem Serum-Tryptaselevels korreliert werden, die auch mit RDS in Zusammenhang gebracht wurde [226].

Neuere multizentrische Studien zeigten die Relevanz der Gene HTR4 (Serotoninrezeptor Typ 4) und SI (Sucrosismaltase) sowie TRPM8 (Transient receptor potential cation channel subfamily Mmember 8) beim RDS [227–229].

Darüber hinaus erschienen bislang 4 genomweite Assoziationsanalyse-Studien (GWAS). In 3 dieser Studien wurden für das RDS prädisponierende Regionen auf der Basis von populationsbasierten Kohorten im Humangenom identifiziert. Außer in einer Studie wurde die genomweite Signifikanzschwelle von $p = 5 \times 10^{-8}$ in keiner der Studien erreicht. Dennoch konnten teilweise Regionen in Fallkontrollstudien, in denen RDS-Patienten aus neurogastroenterologischen Tertiärzentren verwendet wurden, repliziert werden. Diese enthalten meist mehr als ein potenziell relevantes Gen und müssen deshalb weiteren Analysen unterzogen werden. Bislang wurde von keiner Überlappung der identifizierten Loci der einzelnen Studien berichtet. Interessanterweise konnten in diesen GWAS auch SNPs in früher im Kandidatenansatz identifizierten Genen hinsichtlich ihrer Relevanz zum RDS nominell ($p > 5 \times 10^{-8}$) repliziert werden: Bei diesen handelt es sich um die Gene ADRA2A, CDC42, COMT, HTR2A, HTR3E, IL1R1, IL4, NXPH1, SCN5A, SLC6A4, TNF und TNFSF15 sowie TRPM8, SI, KLB, PRDM1, KDELRL2/GRID2IP, NPSR1, GNB3, CDH1 (REFs) [230–233].

Insbesondere in GWAS detektierte genetische Assoziationen müssen nicht kausal mit dem jeweiligen Phänotyp in Zusammenhang stehen. Genetische Varianten, die mit dem RDS assoziiert sind, markieren vielmehr Loci im Humangenom, in denen krankheitsverursachende Varianten lokalisiert sein können. Dennoch scheinen diese neuesten Daten vielversprechend, weisen sie doch auf eine Relevanz der identifizierten Loci im Magen-Darm-Trakt und der Leber hin, die mit neuronaler Funktion (Ionenkanäle) sowie dem Gallensäuremetabolismus assoziiert scheint, und decken sich

somit auch zumindest teilweise mit den oben aufgeführten Pathomechanismen [232, 233].

a15.) Epigenetische Faktoren

Kommentar:

Neben genetischen Faktoren sind auch Umweltfaktoren in die Genese des RDS involviert. Dazu zählen traumatische Erlebnisse, physischer und psychologischer Stress, der Einfluss von pathogenen Keimen und Veränderungen der Mikrobiota. Epigenetisch relevante Mechanismen, die durch diese Umweltfaktoren moduliert werden, sind direkte Modifikationen der DNA wie die Methylierung und Histon-Deacetylierung [234]. Die Erforschung epigenetischer Veränderungen beim RDS steckt noch in den Kinderschuhen. *Bis dato* wurde lediglich eine Methylierungsstudie zu RDS veröffentlicht, in der sich zeigte, dass Gene, die bei oxidativem Stress und neuronaler Funktion eine Rolle spielen, in Blutzellen differenziell methyliert sind. Dabei handelte es sich um die Gene *SSPO* (subcommissural organ (SCO)-Spondin), *GSTM5* (glutathione-S-transferases mu 5) und *TPPP* (tubulin polymerization promoting protein gene) [235].

Des Weiteren wurden in diesem Kontext regulatorisch wirksame Moleküle wie mikroRNAs (miRNAs) untersucht. All diese Mechanismen schlagen sich in einer veränderten Genexpression nieder. Es zeigte sich, dass RDS-D-Patienten eine veränderte Expression spezifischer miRNAs aufweisen. Eine verstärkte Expression von miR-29a/b in der intestinalen Mukosa der Patienten ging mit einer verminderten Expression an *Glutaminsynthetase* (GLUL) und gestörter Darmbarrierefunktion einher. Bei GLUL handelt es sich um einen wichtigen Regulator intestinaler Permeabilität und Homöostase. Darüber hinaus zeigte sich, dass auch das *Tight-Junction-Protein Claudin-1* (CLDN1) sowie der *NF-kappa-B-Repressing Factor* (NKRf) herunterreguliert wurden [186]. Im Gegensatz dazu korrelierten verminderte miR-199-Spiegel mit einer erhöhten Expression des *Transient Receptor Potenzial Vanilloid Type 1* (TRPV1), die mit einer erhöhten viszeralen Sensitivität einherging [186]. Des Weiteren wurden in einer Studie die erhöhte Expression von hsa-miR-24 und eine verminderte Expression des Zielgens *SLC6A4* in Kolonbiopsien von RDS-D-Patienten beschrieben [236]. Aktuellere Studien beschrieben eine verminderte Expression der miRNAs hsa-miR-16, hsa-miR-103 und hsa-miR-125b in der intestinalen Mukosa des Jejunums von RDS-D-Patienten, die in diesem Fall mit einer erhöhten Expression der *Tight-Junction-Proteine Claudin-2* (CLDN2), *Cingulin* (CGN) sowie vermutlich des Serotoninrezeptors 5-HT₄ einhergeht. Außerdem scheint dies einerseits die Darmbarrierefunktion und andererseits 5-HT₄-Rezeptor-vermittelt Darmperistaltik und Stuhlform zu beeinflussen und so mit RDS-D-Symptomen zu korrelieren [186, 227].

Außerdem konnten RDS-D-assoziierte Genvarianten der Serotoninrezeptorgene *HTR3E* und *HTR4b* mit einer gestörten Regulation der miRNAs hsa-miR-510 und hsa-miR-16 in Zusammenhang gebracht werden. Für beide miRNAs konnten *in vitro* veränderte Bindungseigenschaften für die jeweilige miRNA und somit eine beeinträchtigte Expressionsregulation nachgewiesen werden, die sich in einer erhöhten Expression der Zielgene niederschlägt [186, 227].

Pilotdaten zeigten überdies erhöhte Levels an den zirkulierenden miRNAs hsa-miR-150 und hsa-miR-342-3 p im Blut von RDS-Patienten [186]. hsa-miR-150 scheint mit Schmerz assoziiert zu sein, während hsa-miR-342-3 p Zielgene zu regulieren scheint, die in die Regulation der Schmerzverarbeitung und glatter Muskelfunktion involviert zu sein scheinen [186].

Pathophysiologische Rolle des Darm-Mikrobioms

STATEMENT 2-2

RDS kann mit einem veränderten Darm-Mikrobiom und -Metabolom assoziiert sein.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

STATEMENT 2-3

Vorangegangene Antibiotikatherapien können Auslöser eines RDS sein.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

RDS-Patienten weisen, im Vergleich zu gesunden Kontrollen, sowohl hinsichtlich der Qualität als auch hinsichtlich der Quantität eine andere Zusammensetzung der Darmmikrobiota auf [237–247]. Die quantitative Analyse verschiedener Phylotypen basierend auf der 16s-rRNA-Sequenzanalyse ergab signifikante Unterschiede in der Mikrobiotazusammensetzung insbesondere zwischen Patienten mit RDS-D und Kontrollen [237–247]. Bei Patienten mit RDS-D fanden sich signifikante Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollen hinsichtlich der Zusammensetzung der Darmmikrobiota. Während bei RDS-Patienten die Darmmikrobiota ein erhöhtes Vorkommen an Proteobakterien und *Firmicutes* aufwies, fand sich jedoch eine verringerte Zahl von *Acinetobacter* und *Bacteroides* [239]. Allerdings wurde dieser Befund in einer neueren Studie nicht eindeutig bestätigt [247]. Stuhlproben von RDS-Patienten enthielten mehr Bakterien der Spezies *Veillonella* und *Lactobacillus* mit gleichzeitig erhöhten Konzentrationen von Essigsäure und Propionsäure [241]. Die Spezies *Bifidobacteria* war in Stuhlproben von RDS-Patienten erniedrigt [242]. Patienten mit postinfektiösem RDS zeigen nach qPCR-Analysen eine Dysbiose, die an Befunde bei Patienten mit Gastroenteritis erinnern [245, 246]. Neben einem veränderten Mikrobiom findet sich bei Subgruppen des RDS auch ein verändertes Metabolom. Die wiederholte Verwendung von Breitspektrumantibiotika kann möglicherweise die Entstehung eines RDS begünstigen [248]. Nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch Veränderungen der Motilität (z. B. Transitzeit) bei den beobachteten Unterschieden des Stuhlmikrobioms eine Rolle spielen.

STATEMENT 2-4

Die bei RDS veränderte Darm-Mikrobiota kann mit dem Schweregrad der Erkrankung und mit dem Ansprechen auf Ernährungstherapie assoziiert sein.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

An 149 Patienten mit RDS bzw. Kontrollen wurde mittels 16s rRNA die Mikrobiota analysiert und die Ergebnisse wurden mit klinischen Daten korreliert. Mittels eines „Machine-Learning“-Ansatzes wurden bakterielle Signaturen identifiziert, die eine Diskriminierung zwischen RDS-Patienten mit milder bzw. moderater und schwerer Symptomatik erlauben, wobei die bakterielle Richness mit der Symptomstärke negativ korreliert war [249]. In einer anderen Studie wurden 67 RDS-Patienten, die sich einer konventionellen versus einer FODMAP-Therapie unterzogen, hinsichtlich ihrer intestinalen Dysbiose miteinander verglichen. Auf der Basis von Bakterienprofilanalysen konnten Patienten, die auf FODMAP positiv reagierten, von „Non-Responders“ unterschieden werden. Eine „Low-FODMAP-Diät“ war mit einer reduzierten Häufigkeit von *Bifidobacterium* und *Actinobacteria* assoziiert. Die Daten zeigen, dass eine „Low-FODMAP-Diät“ nicht nur die Darmbakterien verändert, sondern auch, dass Darmbakterienprofile das Ansprechen auf „Low-FODMAP-Diät“ vorhersagen können [250].

STATEMENT 2-5

Ein RDS kann durch (infektiöse oder nichtinfektiöse) intestinale Entzündungen ausgelöst werden.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Der epidemiologische Zusammenhang zwischen enteralem Infekt und RDS wurde in mehreren Studien für Erwachsene belegt [251–253]. Histologisches Korrelat ist eine vermehrte Infiltration der Submukosa mit ECL-Zellen und CD8-Lymphozyten [153].

M. Crohn ist eine transmurale Entzündung mit Degeneration des Plexus submucosus und myentericus. Neben einer direkten Schädigung der enterischen Neurone kommt es zu einer Gliose mit verändertem Muster an neurotrophen Faktoren. Reizdarmbeschwerden treten bei Patienten mit M. Crohn, die sich auch in einer vollständigen Remission befinden, gehäuft auf.

Pathophysiologische Rolle psychischer Faktoren

STATEMENT 2-6

Im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen können RDS-Patienten „normale“ viszerale Stimuli verstärkt wahrnehmen und diese Wahrnehmungen als sehr unangenehm oder als Symptome einer potenziell bedrohlichen Erkrankung bewerten.

[Expertenkonsens, Konsens]

Kommentar:

In Studien tendierten RDS-Patienten im Vergleich zu Gesunden eher dazu, eine intestinale Ballondehnung als unangenehm zu empfinden bzw. ihre Empfindung als „schmerzhaft“ zu berichten [143, 254–256]. Eine im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen erniedrigte viszerale Schmerzschwelle (viszerale Hyperalgesie) weist in Abhängigkeit von methodischen Aspekten und psychischen Kontextfaktoren nur ein Teil der RDS-Patienten auf [257–259]. Die Tendenz, Wahrnehmungen aus dem Gastrointestinaltrakt als schmerzhaft zu bewerten, ist demnach nicht allein durch eine erhöhte Schmerzsensitivität erklärbar [256]. Die Wahrnehmung, Bewertung und das Berichten von gastrointestinalen Symptomen werden stark von psychischen Faktoren wie Stress, Aufmerksamkeit und Erwartungen beeinflusst [260]. Auch komorbide Symptome der Angst und Depression und Persönlichkeitsfaktoren beeinflussen Bewertungsprozesse beim RDS [261–263]. Auch wenn die viszerale Hypersensitivität also kein geeigneter spezifischer „Marker“ für das RDS ist, tragen Veränderungen der viszeralen Sensorik zweifelsohne zur Entstehung und Aufrechterhaltung gastrointestinaler Symptome bei [264] und haben einen hohen Stellenwert im Kontext pathophysiologischer Arbeiten im human- und tierexperimentellen Bereich (siehe Statement 2-10; siehe Kapitel Pathophysiologie).

STATEMENT 2-7

Erlerntes Krankheitsverhalten (learned illness behavior) spielt bei vielen RDS-Patienten eine wichtige Rolle.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Entsprechend dem biopsychosozialen Krankheitsmodell [265] prägen Lern- und Gedächtnisprozesse nicht nur die Wahrnehmung, Bewertung und Erinnerung gastrointestinaler Symptome, sondern beeinflussen auch das Berichten über Symptome sowie das Krankheitsverhalten [266]. Das Krankheitsverhalten wird bereits in der Kindheit durch soziale Lernprozesse (insbesondere Lernen am Modell der Eltern) sowie operantes Lernen (positive und negative Verstärkung, Belohnung) gelernt [267–269]. Auch im Erwachsenenalter prägt das soziale Umfeld den Umgang mit Symptomen, z. B. die Interpretation von Körperwahrnehmungen als „problematische Symptome“, das Berichten über die Häufigkeit und Intensität von Symptomen, die Häufigkeit von Arztbesuchen und maladaptives Vermeidungsverhalten [87]. Aspekte der Krankheitsbewältigung bzw. des Copings, insbesondere das Katastrophisieren, spielen ebenso wie die Hypervigilanz eine wichtige Rolle [266, 270, 271]. Das Krankheitsverhalten ist eng mit dem Schweregrad des RDS sowie der Einschränkung in der Lebensqualität verknüpft [272]. Es beeinflusst offenbar nicht nur den Umgang mit gastrointestinalen Symptomen, denn auch extraintestinale Symptome werden beispielsweise häufiger berichtet [267, 273]. Die Datenlage ist uneindeutig in Bezug auf die Frage, ob Aspekte des Krankheitsverhaltens bei RDS im Vergleich zu anderen chronischen gastrointestinalen Erkrankungen besonders ausgeprägt sind [271, 273].

STATEMENT 2-8

Sowohl akute als auch chronische psychische Faktoren können an der Entstehung und Aufrechterhaltung des Beschwerdebilds beteiligt sein und den Verlauf eines RDS ungünstig beeinflussen.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

In der Literatur werden sehr unterschiedliche psychische Faktoren berücksichtigt: auf der einen Seite in experimentellen Untersuchungen gut standardisierbare akute, situative Aspekte (z. B. negative Emotionen, Aufmerksamkeit, akuter Stress, Anspannung, Erwartung) und andererseits in Kohortenstudien chronische Aspekte (z. B. chronischer Stress, belastende Lebensereignisse, soziale oder berufliche Probleme, Symptome affektiver Erkrankungen). Auch der Einfluss von Persönlichkeitseigenschaften (z. B. Neurotizismus, Hypochondrie) wird in einigen Studien berücksichtigt. Dabei scheint vor allem der Neurotizismus eine gewisse Rolle zu spielen – zum Beispiel hinsichtlich des Berichtens von Schmerzen [274] – Evidenz für eine „Reizdarm-Persönlichkeit“ gibt es allerdings nicht. Die Bedeutung kognitiver Prozesse, insbesondere von durch den psychosozialen Behandlungskontext oder Vorerfahrungen induzierten Erwartungen, wird zunehmend anerkannt, zumal diese (wie durch die Placeboforschung eindrucksvoll illustriert) auch Therapieoutcomes nachhaltig beeinflussen [275]. Bewältigungsstrategien (Coping) im Umgang mit Belastungen und Symptomen gewinnen ebenfalls an Bedeutung [270, 271, 276]. Ausgehend von diesen vielfältigen Vulnerabilitäts- oder Risikofaktoren integrieren jüngste Konzepte Aspekte der Resilienz [277]. Diese verschiedenen psychischen Faktoren können in komplexer Art und Weise untereinander assoziiert sein, was es erschwert, die Rolle sowie die zugrunde liegenden Mechanismen einzelner Faktoren bei der Pathophysiologie und Therapie des RDS abschließend zu verstehen. Man geht davon aus, dass verschiedene Mechanismen der Gehirn-Darm-Achse sowohl in der Peripherie als auch im Gehirn durch akute und chronische psychische Faktoren beeinflusst werden [120, 260, 266]. Die Rolle von Stress illustriert dies (siehe Statement 2-10), es ist jedoch wichtig zu betonen, dass Stress keineswegs der einzige oder nachweislich wichtigste psychologische Einflussfaktor ist, auch wenn er bis dato vermutlich der am besten untersuchte ist.

STATEMENT 2-9

Psychischer Stress sowie Angst- und depressive Störungen können im Rahmen eines biopsychosozialen Krankheitsmodells an der Entstehung und Aufrechterhaltung des RDS beteiligt sein. Symptome der Angst oder Depression können aber auch sekundär als Folge der Belastung durch die chronischen gastrointestinalen Beschwerden auftreten.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Bei RDS-Patienten sind eine erhöhte chronische Stressbelastung sowie eine hohe Komorbidität mit affektiven Störungen, insbesondere Symptome der Angst und Depression, sehr gut belegt [266]. Die Prävalenz belastender Lebensereignisse in der Vorgeschichte, einschließlich Missbrauchserfahrungen bzw. Kindheits-traumata, ist im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen erhöht [36, 269, 278]. Speziell für die posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) ist die Datenlage jedoch uneinheitlich [103, 113].

Chronische Stressbelastung sowie Angst- und depressive Symptome korrelieren mit dem Schweregrad der gastrointestinalen Symptomatik und sind mit reduzierter Lebensqualität und verändertem Krankheitserleben und -verhalten (z. B. häufige Arztbesuche, mangelnde Adhärenz) assoziiert [36, 87, 278–280]. Auch der klinische Outcome ist durch chronische Stressbelastung beeinflusst [281]. Symptome der Angst und Depression korrelieren beim RDS mit der subjektiven Schmerzhaftigkeit viszeraler Schmerzreize sowie mit deren zentralnervöser Verarbeitung [262]. Ein Teil der mittels Hirnbildgebung nachgewiesenen strukturellen und funktionellen Unterschiede zwischen RDS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen ist auf Symptome der Angst, Depression oder frühkindlichen Stress zurückzuführen [204, 260].

Chronische Stressbelastung und psychiatrische Komorbidität finden im biopsychosozialen Krankheitsmodell als Risikofaktoren für die Entstehung und Aufrechterhaltung des RDS Berücksichtigung [265]. Es ist anzumerken, dass chronischer Stress und psychiatrische Komorbidität zwar unabhängig voneinander auftreten können, die Symptome aber zumindest teilweise überlappen und sich zusätzlich häufig gegenseitig bedingen können. Beispielsweise kann chronischer Stress psychiatrische Symptome verstärken; gleichzeitig können psychiatrische Symptome, z. B. Symptome einer Angststörung, als chronischer Stressor wirken bzw. die chronische Stressbelastung von Betroffenen erhöhen.

Anders als korrelative Querschnittstudien erlauben prospektive Studien vorsichtige Schlussfolgerungen zu Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen [280]. So haben sich eine reduzierte Lebensqualität und erhöhte Angst- und depressive Symptome als unabhängige Prädiktoren für die Erstmanifestation des RDS erwiesen [45, 282–284]. Ähnliche Ergebnisse zeigen auch prospektive Daten für das postinfektiöse Reizdarmsyndrom [285, 286], wobei da die psychiatrische Komorbidität bedeutsamer zu sein scheint als die Stressbelastung allein. Gleichzeitig gibt es jedoch auch erste Hinweise aus Langzeitstudien, dass Symptome der Angst und Depression nicht nur vor der (Erst-)Manifestation der RDS-Symptome, sondern auch erst in deren Folge auftreten können [282–284]. Komplexe Wechselwirkungen zwischen psychologischer Stressbelastung, psychiatrischer Komorbidität und gastrointestinaler Symptomatik im Sinne eines Teufelskreises erscheinen vor diesem Hintergrund naheliegend [287]. Indes werden mit der psychiatrischen Komorbidität im Zusammenhang stehende kognitive Funktionen auch durch eine Immunaktivierung beeinflusst [288], die auch bei Patienten mit IBS beobachtet werden kann [152, 159] (siehe auch Kapitel Pathophysiologie).

STATEMENT 2-10

Auch wenn Stress als alleiniger Faktor nicht das RDS verursacht, wurden sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen Einflüsse von akutem und chronischem Stress auf gastrointestinale Funktionen nachgewiesen, die im Zusammenhang mit der Entstehung des RDS stehen könnten.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Akuter Stress verändert die gastrointestinale Motorik, Sekretion und Resorption und beeinflusst sensorische Prozesse, die im Kontext der viszeralen Hypersensitivität beim RDS relevant sind [289–292]. Bei RDS-Patienten führen akuter Stress oder stressassoziierte negative Emotionen zu einer im Vergleich zu Gesunden verstärkten Wahrnehmung [293, 294] und veränderten Hirnverarbeitung rektaler Distensionen [295]. Stresseffekte sind jedoch sehr variabel und können sich in Abhängigkeit vom gastrointestinalen Abschnitt (Ösophagus, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Enddarm) sowie der Art, Intensität und Dauer des Stressors unterscheiden [296]. Die Variabilität der Effekte und die Komplexität der zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht zuletzt dadurch erklärbar, dass Stresseffekte durch Veränderungen in der Aktivität und Funktionalität verschiedener Systeme der Gehirn-Darm-Achse zustande kommen (insbesondere autonomes Nervensystem, Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, Immunsystem) die alle im Zusammenhang mit der Pathophysiologie bzw. Manifestation des RDS stehen [258, 297, 298] (siehe auch

► Tab. 2-1).

Auch chronischer Stress oder frühkindlicher Stress in der Vorgeschichte verändert die Aktivität und Funktionalität der Stress-Achsen, insbesondere die HPA-Achse, und beeinflusst nachweislich zentralnervöse und/oder periphere Prozesse, die für die Pathophysiologie des RDS als zentral erachtet werden [299, 300]. Erkenntnisse aus der tierexperimentellen Forschung liefern fundamentales Wissen zu den Mechanismen, die dem Einfluss akuter und chronischer Stressbelastungen auf Funktionen der Gehirn-Darm-Achse zugrunde liegen [301]. Die Bedeutung von Mediatoren der HPA-Achse, insbesondere des Corticotropin Releasing Hormone (CRH) [297], sowie Studien zu komplexen Wechselwirkungen von Stress(-mediatoren) und der Mikrobiota des Darms sind dafür zukunftsweisend [120, 297, 302–304].

STATEMENT 2-11

Symptome eines Reizdarmsyndroms treten oft in Kombination mit anderen funktionellen gastrointestinalen Beschwerdebildern auf (z. B. funktionelle Dyspepsie). Dabei sind überlappende Symptomkomplexe assoziiert mit einer höheren Beschwerdeintensität und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Häufig finden sich auch somatische Belastungsstörungen nach DSM-V und andere psychische Störungen (Depression, Angststörungen) als Komorbidität.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

RDS und andere funktionelle gastrointestinale Erkrankungen kommen oft gleichzeitig vor, was auf eine mögliche gemeinsame zugrunde liegende Funktionsstörung hinweist [305] (vergleiche auch Kommentar zu Statement 1-9).

Teil III – Diagnosesicherung

Kapitel 3 – Diagnostisches Vorgehen bei V. a. RDS

Allgemeine Diagnostik

EMPFEHLUNG 3-1

Für die positive Diagnosestellung sollen grundsätzlich 2 Komponenten erfüllt sein:

- Anamnese, Muster und Ausmaß der Beschwerden sind mit einem Reizdarmsyndrom vereinbar.
- Andere relevante Krankheiten, die sich ebenfalls mit den Symptomen eines RDS manifestieren können, sind – symptomabhängig gezielt – ausgeschlossen.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar:

Einer sorgfältigen Anamnese kommt der wichtigste Stellenwert bei der Erfassung des typischen Symptomkomplexes zu.

- Ad A) Der Verdacht auf ein Reizdarmsyndrom wird durch eine typische oder kompatible Beschwerdekombination und -schwere (vergl. Definition; 1-1) sowie weitere anamnestische Kriterien (z. B. Dauer und Dynamik der Symptome im Verlauf, Symptomauslösung durch einen Darminfekt etc.) geweckt [306, 307].
- Ad B) Relevante Differenzialdiagnosen in Abhängigkeit vom Leitsymptom sind in ► **Tab. 3-1, 3-2** aufgeführt.

Cave

Konkrete Hinweise auf das Vorliegen einer anderen schwerwiegenden Erkrankung, insbesondere „Alarmsymptome“ (u. a. Fieber und/oder andere Entzündungszeichen, Anämie und/oder andere relevante Laborveränderungen, Gewichtsverlust, sichtbares oder okkultes Blut im Stuhl, stetig progrediente Symptomatik) sowie eine kurze (< 3 Monate) Anamnese schließen die Arbeitsdiagnose eines Reizdarmsyndroms für das praktische diagnostische Management zunächst aus, auch wenn infolge der Häufigkeit des Syndroms eine statistische Koprävalenz mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen angenommen werden kann. Zur differenzialdiagnostischen Wertigkeit des Fehlers solcher Alarmsymptome s. u.

► **Tab. 3-1** Wichtige Beispiele ernsthafter Erkrankungen, die sich (zumindest initial) mit den Symptomen eines RDS (erst-)manifestieren können (Liste unvollständig).

- Kolorektales Karzinom (bei Symptombdauer seit < 1 Jahr)
- Ovarialkarzinom (bei Symptombdauer seit < 2 Jahre)
- CED (insbesondere M. Crohn; auch bei langjähriger Symptombdauer)
- Mikroskopische Kolitis (bei Leitsymptom Diarrhoe; auch bei langjähriger Symptombdauer)
- Zöliakie (auch ohne Diarrhoe; auch bei langjähriger Symptombdauer)

► **Tab. 3-2** Krankheiten und Störungen, die sich ebenfalls mit RDS-Symptomen präsentieren und potenziell kausal therapiert werden können (Liste unvollständig).

- Symptomatische Lactose- oder Fructose-Malabsorption [357–360]
- Bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms (SIBO) [361–363]
- Gallensäuren-Malabsorption (chologene Diarrhoe) [320, 331, 364]
- Nicht-Zöliakie-Weizen-Sensitivität [365]
- Symptomatische unkomplizierte Divertikelkrankheit (SUDD) [366–371]
- Intestinale Ischämien [332]
- Motilitätsstörungen, insbesondere auch Pseudoobstruktionen (Ogilvie-Syndrom), chronische intestinale Pseudoobstruktion (CIPO), idiopathisches Megakolon/-rektum, M. Hirschsprung, Slow Transit Constipation (STC) sowie anorektale Funktionsstörungen (Beckenbodendyssynergie, Anismus, Beckenbodenspastik).
- Gynäkologische Ursachen (insbes. Adnexitiden; Ovarialzysten etc.) [333, 372–378]

EMPFEHLUNG 3-2

Wenn nach sorgfältiger initialer Diagnosestellung im weiteren Management keine neuen Aspekte auftauchen, soll eine erneute Diagnostik („Wiederholungsdiagnostik“) vermieden werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar:

Die Diagnose Reizdarmsyndrom kann als praktisch gesichert betrachtet werden, wenn die relevanten Differenzialdiagnosen ausgeschlossen sind. Dies wurde durch mehrere Studien gezeigt, in denen über Nachbeobachtungszeiträume zwischen 2 und 30 Jahren die Diagnose in mehr als 95 % stabil geblieben war [308–313].

Wenn keine neuen Aspekte auftauchen, ist eine Wiederholungsdiagnostik daher generell unergiebig und somit nicht indiziert, und das Management sollte auf die Therapie konzentriert werden.

EMPFEHLUNG 3-3

Eine möglichst frühe positive Diagnosestellung bzw. ein möglichst verlässlicher Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen sollte angestrebt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Eine rasche Diagnosestellung ist aus folgenden Gründen wichtig:

A) Vermeidung einer Diagnose- und ggf. Therapieverschleppung anderer, womöglich schwerwiegender Ursachen der Symptome. Es wurde gezeigt, dass bei typischen Symptomkonstellationen ein Reizdarmsyndrom als statistisch wahrscheinlich angenommen werden kann. Dabei wurde zwischen funktionellen und „organischen“ Ursachen mit Sensitivitäten und Spezifitäten von jeweils über 80 % diskriminiert. Diese respektable Vorhersagewahrscheinlichkeiten sind aber vor allem Ausdruck der relativ höheren Prävalenz des RDS („Pre-Test-Wahrscheinlichkeit“), nicht der individuellen Treffsicherheit der Methode, und basieren somit zumindest teilweise auf einem statistischen Artefakt [5, 307, 314, 315]. Umgekehrt aber demonstrieren diese Befunde auch, dass ein hinlänglich zuverlässiger Ausschluss anderer Ursachen allein aufgrund anamnestischer Angaben und des Fehlens sogenannter Alarmsymptome grundsätzlich nicht gelingt. Dies ist von großer praktischer Bedeutung im konkreten Einzelfall, weil einem Teil dieser Differenzialdiagnosen beträchtliche Relevanz und therapeutische Dringlichkeit zukommt; würde bei den betreffenden Patienten die für die Beschwerden verantwortliche Grundkrankheit nicht diagnostiziert, würden sie als „typisches“ RDS fehlbehandelt.

So wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten, bei denen klinisch initial ein Reizdarmsyndrom diagnostiziert worden war, im kurz- bis mittelfristigen Verlauf eine „organische“ Erkrankung detektiert werden konnte [316–333].

Insgesamt haben „Alarmsymptome“ zwar eine hohe Spezifität für das Vorliegen entzündlicher oder maligner Grundkrankheiten [334]; für deren Ausschluss spielen sie demgegenüber wegen ihrer sehr geringen Sensitivität [335] eine unmaßgebliche Rolle. Daher hat ihr Fehlen nur einen geringen prädiktiven Wert für das (ausschließliche!) Vorliegen eines Reizdarms [336].

B) Es gibt Hinweise, dass der (Patient und Arzt gleichermaßen überzeugende) Ausschluss relevanter anderer Ursachen das gegenseitige Vertrauensverhältnis verbessert und wegen der damit verbundenen Beruhigung („Reassurance“) auch zum Therapieerfolg beitragen kann [316, 337, 338].

C) Darüber hinaus wird offensichtlich auch die gesundheitsökonomische Effizienz des Langzeitmanagements gestärkt; insbesondere sinkt die Zahl der nachfolgenden Arztbesuche und der diagnostischen Prozeduren [308]. Diesem Effekt dürfte angesichts des chronischen, oft jahrzehntelangen Verlaufs der Erkrankung im langfristigen Management eine beträchtliche Bedeutung im Hinblick auf den Ressourcenverbrauch zukommen.

EMPFEHLUNG 3-4

Zur positiven Diagnosestellung sollen insbesondere schwerwiegende, potenziell bedrohliche Krankheiten ausgeschlossen werden, die sich mit ähnlicher Symptomatik wie ein RDS manifestieren können.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar:

Wichtige schwerwiegende, potenziell bedrohliche Differenzialdiagnosen sind in ► **Tab. 3-1** aufgeführt.

Besteht die RDS-Symptomatik erst seit weniger als 12 (bis 24) Monaten, so sind insbesondere auch maligne Ursachen zu erwägen bzw. aktiv auszuschließen:

- **Kolorektales Karzinom:** Mehrere prospektive Kohortenstudien haben gezeigt, dass sich ein kolorektales Karzinom (CRC) als „neue“ RDS-Symptomatik maskieren kann. So wurde in einer landesweiten Kohorte von 58 000 Reizdarmpatienten (Follow-up: 507 000 Personenjahre) ein 2,5-faches CRC-Risiko demonstriert, wenn die RDS-Anamnese kürzer als 12 Monate war; bei Beschwerden seit ≤ 3 Monaten war das Risiko sogar 8,4-fach erhöht. Ähnliche Daten wurden auch in weiteren Kohortenstudien gewonnen [317–319, 339].
- **Ovarialkarzinom :** Bei mehr als 85 % der betroffenen Patientinnen treten vor der Krebsdiagnose typische Reizdarmbeschwerden neu und meist als erstes Symptom auf, in der Mehrzahl bereits mehr als 6 Monate vor Diagnosestellung. Dies trifft auch für > 50 % der Patientinnen mit Ovarialfrühkarzinomen und Borderline-Karzinomen zu [340–350].

Auch bei u. U. schon jahrelang bestehender RDS-Symptomatik gibt es wichtige Differenzialdiagnosen, die ebenfalls grundsätzlich zu bedenken bzw. auszuschließen sind:

- **CED:** Mehrere Metaanalysen haben belegt, dass Patienten mit (unerkannter) CED auch in entzündlicher Remission in etwa einem Drittel der Fälle das Vollbild eines RDS ohne Alarmzeichen aufweisen. Umgekehrt ist bei Patienten mit initialer Diagnose eines RDS das relative Risiko für die Entdeckung einer CED-Erkrankung (als wahrer Ursache der Beschwerden) im Verlauf der nächsten 5 Jahre konstant deutlich gesteigert. Somit manifestiert sich ein beträchtlicher Teil der CED erstmals klinisch als klassisches RDS, insbesondere bei Patienten ohne fassbare entzündliche Aktivität. Von besonderer Relevanz ist dabei der M. Crohn des Dünndarms [317, 326–329, 339, 351, 352].
- **Mikroskopische Kolitis:** Bei diarrhoe-prädominanter Symptomatik gelingt meist keine sichere Abgrenzung zwischen einem RDS-D und einer mikroskopischen Kolitis nur anhand klinischer Aspekte. Diese ist generell nur endoskopisch-histologisch möglich. Etwa ein Drittel der Patienten mit mikroskopischer Colitis gibt Symptome an, die mit einem Reizdarmsyndrom vereinbar sind [353]. Eine weitere Metaanalyse evaluiert 26 Studien (5100 Patienten). Auch darin wird eine signifikante Symptomüberlappung zwischen mikroskopischer Colitis und RDS-D gefunden. Wichtig ist dabei der Befund, dass 9,8 % [4,4–17,1] der Patienten mit „typischem“ RDS-D in Wahrheit unter einer mikroskopischen Colitis leiden [330].
- **Zöliakie:** In mehreren Metaanalysen und Studien wurde demonstriert, dass bei mehr als 4 % der Patienten mit „typischem“ RDS eine unerkannte Zöliakie zugrunde liegt. Umgekehrt wurde gezeigt, dass vor Diagnosestellung mehr als 75 % von > 1000 Zöliakiepatienten unter Bauchschmerzen und Blähungen gelitten hatten, wovon mehr als die Hälfte langfristig als RDS, ein weiteres Drittel als psychische Störung fehldiagnostiziert und -behandelt worden waren. Bei über 20 % war die

Zöliakie-Diagnose um mehr als 10 Jahre verschleppt worden [317, 321–325, 336, 354–356].

EMPFEHLUNG 3-5

Zusätzlich sollten weitere potenziell kausal therapierbare Krankheiten und Störungen, die sich ebenfalls mit RDS-Symptomen präsentieren können, individuell und gezielt in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. [Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

RDS-ähnliche Symptome charakterisieren auch eine Vielzahl anderer Krankheiten und Störungen, die zwar generell nicht bedrohlich sind, die Lebensqualität der Betroffenen aber (oft erheblich) einschränken und nicht selten jahrelang mit hohem Leidendruck einhergehen. Da viele dieser Ursachen kausal therapierbar sind, sollten sie im Rahmen der Diagnosesicherung eines RDS gezielt in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden; suggestive Hinweise können sich durch anamnestische, oft aktiv zu erfragende Aspekte ergeben (► Tab. 3-2). Die differenzialdiagnostisch ebenfalls wichtigen Motilitätsstörungen im engeren Sinne werden in einer aktuellen S3-Leitlinie abgehandelt (Keller et al., ZfG 2020).

EMPFEHLUNG 3-6A

Vor der Festlegung der Diagnose RDS soll eine gründliche Basisdiagnostik durchgeführt werden (► Tab. 3-3). [Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 3-6B

Anschließend sollten in der Regel noch zusätzliche, individuell ausgewählte Untersuchungen durchgeführt werden (► Tab. 3-4). [Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Die Notwendigkeit der differenzialdiagnostischen Abgrenzung des RDS von Krankheiten des Dünndarms und Kolons, die allein klinisch generell nicht geschlossen werden können, sondern endoskopisch bzw. histologisch nachgewiesen werden müssen, wurde oben dargelegt (siehe Empfehlung 3-4) und begründet den diagnostischen Stellenwert von Ileokoloskopie und ÖGD nebst gezielter Biopsiegewinnung (siehe ► Tab. 4-1) [317, 319, 336, 379, 380].

Der relevante differenzialdiagnostische Wert einer Stuhl-Calprotectin-Bestimmung ist inzwischen gut belegt [381–385]: Deutlich erhöhte Werte weisen mit beträchtlicher Treffsicherheit auf einen (meist) entzündlichen Prozess im Darm hin. Allerdings ist zu bedenken, dass bei isolierten Entzündungen des

► **Tab. 3-3** Untersuchungen, die bei der diagnostischen Erstabklärung einer klinischen RDS-Symptomatik im Rahmen der obligaten, grundsätzlich bei jedem Patienten indizierten Basisdiagnostik durchzuführen sind.

- Detaillierte Anamnese (mit gezieltem Erfragen sog. „Alarmsymptome“)
- Körperliche (mit rektaler) Untersuchung
- Basislabor (inkl. Zöliakie-AK und Stuhluntersuchungen auf intestinale Entzündungsmarker (Calprotectin u. a.) sowie Erreger (u. a. Lamblien).
- Abdomensonografie
- Gynäkologische Vorstellung

► **Tab. 3-4** Zusätzliche Untersuchungen, die bei der diagnostischen Erstabklärung einer klinischen RDS-Symptomatik zur positiven RDS-Diagnosestellung in der Regel erforderlich sind:

- Ileokoloskopie (Stufenbiopsien obligat bei Diarrhoe)
- ÖGD (mit Duodenalbiopsien)
- Individuell Funktionstests (bei entsprechendem klinischem Verdacht; s. ► Tab. 3-1, 3-2)
- Individuell bildgebende Verfahren (bei konkretem klinischem Verdacht; s. ► Tab. 3-1, 3-2)

Dünndarms (insbesondere auch M. Crohn) die Sensitivität nur um 70 % liegt; bei einer Rate von 30 % falsch negativen Befunden kommt also einem „Normalbefund“ kein verlässlicher Ausschlusswert für einen Dünndarm-Crohn zu und umgekehrt kann ein RDS als Ursache von Beschwerden nicht „bewiesen“ werden.

Bei entsprechendem klinischem Verdacht können individuell weiterführende Funktionstests [358–360, 386–388] und/oder (bei Hinweisen auf eine strukturelle Ursache) bildgebende Untersuchungen indiziert sein (s. Empfehlung 3-5).

Der Ablauf des diagnostischen Vorgehens bei V. a. Reizdarmsyndrom ist in ► Abb. 3-1 schematisch skizziert.

EMPFEHLUNG 3-7

Patienten mit typischen RDS-Symptomen ohne Diarrhoe können – nach negativer Basisdiagnostik – probatorisch für maximal 2 Monate symptomatisch behandelt werden, auch ohne dass eine positive Diagnosestellung erfolgt ist. [Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar:

In Abhängigkeit von der individuellen Konstellation (z. B. Muster, Schwere, Dauer und Dynamik der Symptome, subjektiver Leidensdruck, Sorgen bzw. Abklärungswunsch und Alter des Patienten) muss nicht in jedem Einzelfall eine umfassende weiterführende Ausschlussdiagnostik erfolgen. Vielmehr kann nach Abwägung der o. g. Aspekte eine probatorische Behandlung medizinisch vertretbar und gerechtfertigt sein. In diesen Fällen soll aber die Diagnose „Reizdarmsyndrom“ (noch) nicht gestellt

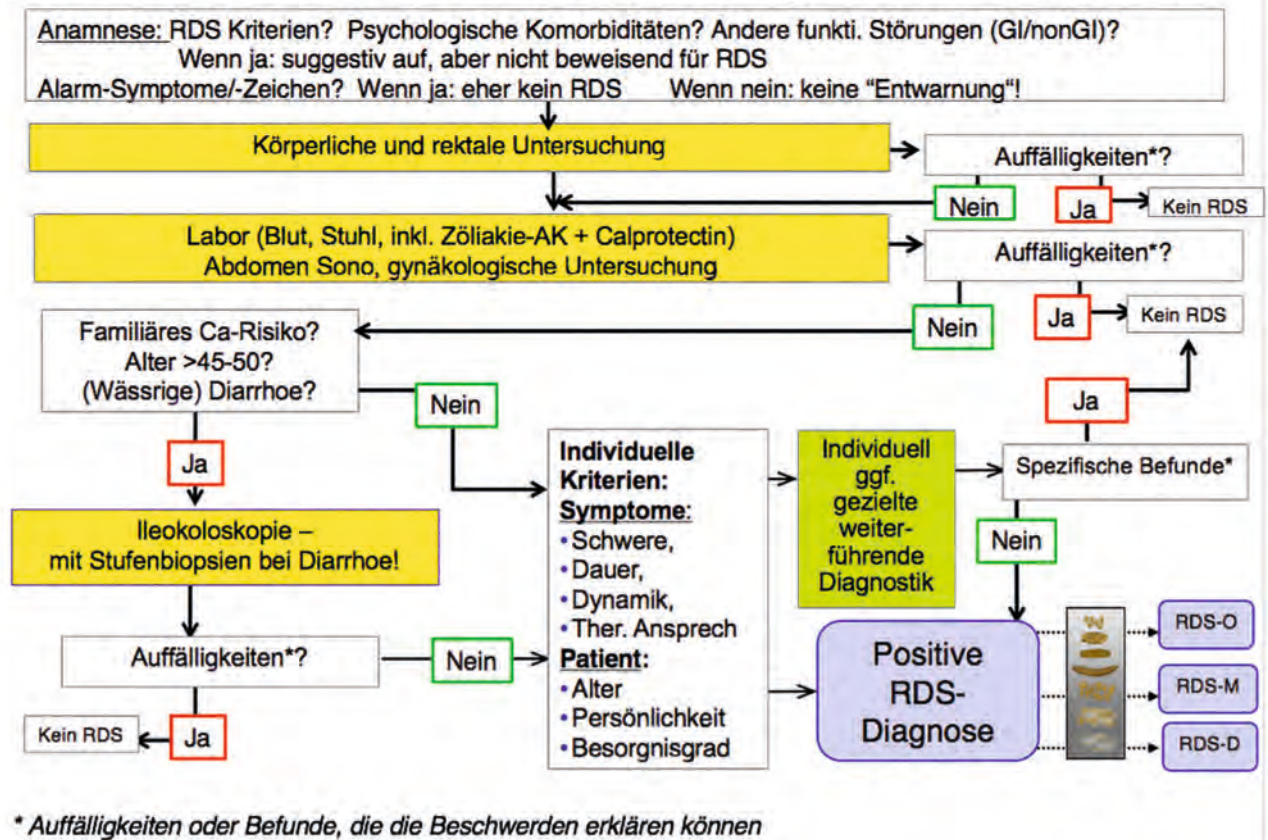
► **Tab. 4-1** Schweregrade des RDS (modifiziert nach Drossmann [272])

Parameter	Leicht	Mittelschwer	Schwer
Zeitliche Konstanz der Beschwerden	Gelegentlich	Häufig	Ständig
Ausprägung der Beschwerden*	Leicht	Mäßig	Schwer
Beeinträchtigungen im Alltag**	Gering	Mäßig	Stark

* Z. B. Intensität der Bauchschmerzen auf einer 11-stufigen numerischen Skala: Leicht: 1–3; Mittelschwer: 4–7; Schwer: 8–10.

** Z. B. Fehltag in Schule; Krankschreibungen: Leicht: 0–5 %; Mittelschwer: 6–10 %; Schwer: > 10 %.

Grundsatz: Möglichst verlässlicher Ausschluss maligner (v.a. gastrointest. u. gynäkol.) und entzündlicher (CED!) Ursachen sowie einer Zöliakie als relevanten DD. Etwaige weitere Diagnostik individuell und optional (s.u.)



► **Abb. 3-1** Diagnostischen Vorgehens bei V. a. Reizdarmsyndrom.

werden; sie sind als unabgeklärte Abdominalbeschwerden zu betrachten.

EMPFEHLUNG 3-8

Besteht **Diarrhoe** als wesentliches Symptom, soll grundsätzlich eine umfassende diagnostische Abklärung einschließlich Erregerdiagnostik im Stuhl sowie endoskopischer (inklusive

Stufenbiopsien) und funktionsdiagnostischer Untersuchungen durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar:

Bei Patienten mit chronischer Diarrhoe liegt in der Mehrzahl der Fälle kein RDS-D zugrunde, sondern es lässt sich im Rahmen

einer sorgfältigen Ursachendiagnostik eine identifizierbare und therapierbare zugrunde liegende Störung nachweisen [30, 336, 389, 390]. Eine besondere, teilweise noch unterschätzte Bedeutung kommt dabei dem Gallensäurenverlustsyndrom zu [320, 331, 364]. Die Diagnose wird üblicherweise „ex juvantibus“ mittels (deutlichen) therapeutischen Ansprechens auf Colestyramin gestellt (siehe auch Statement 11-3); der relativ aufwendige, isotonenbasierte SeCHAT-Test wird beim differenzialdiagnostischen „Work-up“ nur selten benötigt.

EMPFEHLUNG 3-9

Tests zum Nachweis sogenannter „Disease Marker“ (Biomarker) als positive Diagnosekriterien des Reizdarmsyndroms können derzeit nicht empfohlen werden.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar:

Mehrere sog. „Disease Marker“ wurden in den letzten Jahren vorgestellt und teilweise propagiert. Bisher ist aber keines der Verfahren hinlänglich in der klinischen Anwendung überzeugend und unabhängig validiert, und keines spielt derzeit eine praktische Rolle [126, 364, 391–398].

Diagnostik Mikrobiom

EMPFEHLUNG 3-10

Mikrobielle Stuhl Diagnostik auf pathogene Keime sollte bei V. a. RDS vom Diarrhoe-Typ oder Mischtyp erfolgen.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Bei Patienten mit chronischer Diarrhoe lässt sich in der Mehrzahl der Fälle eine identifizierbare und therapierbare zugrunde liegende Störung nachweisen [389, 399]. Auch wenn bei der chronischen Diarrhoe (Beschwerden > 3 Wochen) die infektiöse Genese selten ist, gibt es bakterielle Infekte, die symptomlos (z. B. *Salmonellendauerausscheider*) oder latent über mehrere Wochen mit moderaten Symptomen persistieren [400]. Beim Vorliegen einer Reiseanamnese ist die Lamblia eine wichtige Differenzialdiagnose [400]. In seltenen Fällen ist eine chronische Diarrhoe auf einen *M. Whipple* zurückzuführen [401]. Bei immunsupprimierten Patienten kann eine chronische Diarrhoe mit einem Beschwerdebild ähnlich einem Reizdarm vom diarrhoe-dominanten Typ durch Mikrosporidien, Kryptosporiden und/oder *Strongyloides stercoralis* ausgelöst werden [402, 403].

EMPFEHLUNG 3-11

Eine mikrobielle Analytik der kommensalen Darmmikrobiota sollte nicht erfolgen.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Obwohl es einige Daten gibt, die eine Dysbiose beim Reizdarmsyndrom nachweisen, besteht zurzeit mit der Bestimmung des Mikrobioms bzw. des Metaboloms kein validierter diagnostischer und therapeutischer Ansatz [404, 405].

Mit der Entwicklung neuer analytischer Methoden befindet sich die Untersuchung des Stuhlmikrobioms im Wandel. Aus methodischen Gründen sollten kulturelle Verfahren zugunsten molekulargenetischer Analytik verlassen werden. Diese neuen molekulargenetischen Techniken sind an der Schwelle zu einer klinisch anwendbaren, ökonomisch akzeptablen diagnostischen Methode [406, 407].

Die Zurückhaltung in der Empfehlung dieser neuen diagnostischen Verfahren basiert auf der (noch) bestehenden Überzahl von ungelösten Fragen. Offen sind technische Fragen wie das bestmögliche Testverfahren, u. a. welcher Stuhl sollte wann, wie und wie oft untersucht werden, und ist überhaupt Stuhl als Untersuchungsmaterial geeignet oder ist die Untersuchung einer Biopsie aussagekräftiger. Offen ist auch die Interpretation der Stuhlmikrobiomdaten hinsichtlich klinischer Konsequenzen, denn die Beziehung zwischen der Komposition bzw. Funktion des intestinalen Mikrobioms und der Klinik ist noch immer assoziativ, im besten Fall korrelativ, nur selten kann eine kausale Beziehung nachgewiesen werden. Ungeklärt sind bisher u. a. nach Ursachen oder Effekten, ob (und, wenn ja, welche) Änderungen der Mikrobiota probiotisch (oder antibiotisch) behandelt werden sollten und was das mikrobiologische Therapieziel sein soll. Frühere Versuche, einen klinisch brauchbaren numerischen Dysbiose-Index zu erstellen, haben zwar erste diesbezügliche Hinweise bei der diätetischen Low-FODMAP-Behandlung des RDS erbracht; die praktische Wertigkeit dieser Methodik ist aber nach wie vor unsicher [250, 408]. Aktuelle Daten lassen vermuten, dass die Therapieeffekte einer Low-FODMAP-Diät zumindest auch über eine reduzierte Aufnahme von den in vielen Getreiden enthaltenen, das intestinale Immunsystem potenziell stark stimulierenden Amylase- und Trypsin-Inhibitoren (ATIs) vermittelt werden könnte [409].

Diagnostik Ernährung

EMPFEHLUNG 3-12

Bei anamnestischen Hinweisen auf eine Nahrungsmittelunverträglichkeit sollte zur Identifizierung der Symptomauslöser ein Ernährungssymptom-Tagebuch geführt und im Anschluss eine zunächst zeitlich befristete gezielte probatorische Eliminationsdiät der identifizierten Symptomtrigger versucht werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Unspezifische Unverträglichkeiten von bestimmten Nahrungsmitteln sind bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom häufig; ihre gezielte Meidung kann zum Wegfall oder zur erheblichen Besserung von Symptomen führen. Beispiele sind Alkohol, Fett, Hülsenfrüchte, Kohlenhydrate (z. B. FODMAPs), Getreideprodukte, Salicylate und Zwiebeln [410]. Konkrete Hinweise auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten und -allergien ergeben sich

anhand der detaillierten (Ernährungs-)Anamnese oder anhand eines fachlich fundierten Ernährungssymptom-Tagebuchs. Sie können im Zweifelsfall durch einen offenen oder einen doppelblinden, placebokontrollierten Provokationstest verifiziert werden (double-blind placebo-controlled food challenge, DBPCFC), wobei im primärärztlichen Alltag der offene Provokationstest am praktikabelsten erscheint. Die Grundlagen der Nahrungsmittelallergien mit Manifestation am Gastrointestinaltrakt wurden an anderer Stelle detailliert beschrieben [411, 412]. Zur weiteren Abklärung einer Nahrungsmittelallergie wird auf die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) verwiesen [413].

Für das Vorgehen zur Abklärung von Laktosemalabsorption sowie anderen Formen von Kohlenhydratmalabsorption beispielsweise mittels H₂-Atemtests wird auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) hingewiesen [414].

Die Evidenz für eine Ernährungsberatung im Fall einer nachgewiesenen Nahrungsmittelunverträglichkeit ist hinreichend belegt: Eine Patientenschulung einschließlich Diätberatung beim RDS verbessert die abdominale Schmerzsymptomatik [415]. Eine Aufklärung über die Erkrankung zusammen mit Lebensstil- und Diätberatung verbesserte beim RDS die abdominale Symptomatik, dies ist allerdings nur bei überwiegender Diarrhoe nachgewiesen [416]. Ein einmaliges Schulungsprogramm zum RDS, einschließlich der Diätberatung führte nach 6 Monaten dazu, dass mehr Patienten mit als ohne Schulung nicht mehr die Kriterien eines RDS zeigten. Ein Effekt auf den Abdominalschmerz wurde nicht beobachtet [417]. Die Mehrheit der Patienten mit RDS empfanden ihren Wissenstand über die Erkrankung als unzureichend, etwa 1/4 der Patienten sah erhebliche Defizite in ihrem Wissen über die Krankheit [418]. Eine probatorische Therapie kann in Einzelfällen zum Erfolg führen (Expertenmeinung).

Ergibt sich der konkrete Anhalt auf spezifische Unverträglichkeiten von z. B. Milchprodukten, fruchtzuckerhaltigen, getreidehaltigen oder histaminhaltigen Lebensmitteln, sollten als Differenzialdiagnosen zugrunde liegende Kohlenhydrat-Malabsorptionen, Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität (NZNWWS) oder auch eine Intoleranz gegenüber Histamin und/oder anderen biogenen Aminen bedacht und abgeklärt werden (vgl. Statements 2-4); auch Hinweise auf eine IgE- oder nicht-IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie (z. B. bei begleitenden Allergiesymptomen wie Hautausschlägen, Schleimhautschwellungen im Mundbereich o. Ä.) sollten abgeklärt werden (vgl. Statement 2) [419, 420].

EMPFEHLUNG 3-13

Bei eindeutigen Hinweisen auf symptomatische Kohlenhydratmalabsorptionen oder IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien sollten diese mit geeigneten Methoden abgeklärt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

H₂-Atemtests sind bei klinischem Verdacht auf eine Laktosemalabsorption, Fruktosemalabsorption oder Sorbitolmalabsorption sinnvoll [414]. Grundsätzlich kann gefragt werden, ob eine RDS-Symptomatik, die sich auf Kohlenhydratelimination bessert, aber nicht restlos verschwindet, als RDS klassifiziert werden sollte. Da es aber in der Praxis viele unvermeidbare Überschneidungen zwischen RDS und Kohlenhydratintoleranzen gibt, soll hier auf die Thematik eingegangen werden.

Bei Patienten mit RDS und Fruktosemalabsorption, die auf eine fruktosearme Ernährung angesprochen haben, führt die Reexposition gegenüber einer fruktosereichen Ernährung in der Mehrzahl der Fälle zu einer Verschlechterung der Symptome [421]. Das Einhalten einer fruktosearmen Ernährung führt zur Symptombesserung, während das Nichteinhalten der Diät die Symptome nicht bessert [422]. Patienten mit RDS und Fruktosemalabsorption erzielen nach einer Diätberatung bei Einhalten der Diät ein besseres Ansprechen der Bauchbeschwerden als bei Nichteinhalten der Diät [423]. In einer Querschnittsstudie der norwegischen Bevölkerung fand sich beim RDS kein Zusammenhang zwischen den Tests für Malabsorption und der tatsächlich empfundenen Nahrungsmittelunverträglichkeit [424].

In einer Kohortenstudie wurde bei über 90 % der Patienten mit RDS eine Kohlenhydratmalassimilation gefunden, die in verblindeten oralen Expositionen bestätigt wurde. Bei der Mehrzahl der Patienten kam es unter einer Ernährung, die auf die malabsorbierten Zucker Rücksicht nahm, zu einer deutlichen Symptombesserung [425]. Die Diät sollte mindestens 14 Tage andauern [425] und nur bei klarer Symptomminderung dauerhaft fortgesetzt werden.

Grundsätzlich sind beim Reizdarmsyndrom die weitaus selteneren immunologisch vermittelten, IgE- und nicht-IgE-basierten Nahrungsmittelallergien von den häufigeren Nahrungsmittelintoleranzen (z. B. Laktose-, Fruktose-, FODMAP-Intoleranz) zu trennen. Streng postprandial auftretende Beschwerden mit extraintestinalen Symptomen (z. B. Hautreaktionen, respiratorische Beschwerden, Kreislaufreaktionen etc.), aber auch isolierte gastrointestinale Symptome können bei Nahrungsmittelallergien auftreten. Bei begründetem Verdacht sind eine interdisziplinäre Abklärung und eine allergologische Mitbetreuung angezeigt, um mit den weiterführenden Testverfahren wie Ernährungssymptom-Tagebuch, orale Provokation unter verblindeten Bedingungen, Prick-Hauttests und spezifischer IgE-Bestimmung Hinweise auf Nahrungsmittelsensibilisierungen oder IgE- und/oder nicht-IgE-vermittelte Allergien zu finden. Auch die Bestimmung von Methylhistamin im Urin ist zum Nachweis einer erhöhten Histaminproduktion einsetzbar. Die Bestätigung der erhobenen Befunde erfolgt zum sicheren Nachweis mittels einer oralen Provokationstestung oder eines ärztlich überwachten Eliminations- und Expositionsversuchs.

EMPFEHLUNG 3-14

Eine Diagnostik auf nahrungsspezifisches IgG sollte nicht erfolgen.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Dieses Statement zielt auf Patienten ab, die Nahrungsmittelunverträglichkeiten überzeugend und wiederholt angeben, ohne dass eine Nahrungsmittelallergie, eine Kohlenhydratmalabsorption oder eine Zöliakie nach anerkannten diagnostischen Kriterien nachgewiesen werden konnte. Dazu gehören auch Patienten mit RDS, die gleichzeitig deutlich erhöhte Seruntiter von IgG gegen Nahrungsproteine aufweisen. Diese Konstellation wird beobachtet, weil viele Betroffene aus eigenem Antrieb eine „IgG-Diagnostik“ initiieren. In diesen Fällen ist die oben aufgeführte interdisziplinäre stufenweise Diagnostik mit Ernährungstagebuch, Prick-Hauttests, spezifischer IgE-Bestimmung etc. angezeigt, um Hinweise für eine IgE- oder nicht-IgE-vermittelte Allergie zu erhalten. Denn hohe IgG-Titer können durch eine Vielzahl an pathophysiologischen Störungen (z. B. Darmpermeabilität), Erkrankungsmechanismen (intestinale IgE-Bildung) oder chronischen Entzündungen (z. B. eosinophile gastrointestinale Erkrankungen) entstehen. Die in der Literatur beschriebene Studienlage, die für eine Besserung der RDS-Symptomatik nach Elimination von Nahrungsmitteln spricht, basiert im Wesentlichen auf Eliminationsverläufen [426–428], aber keinen strukturiert durchgeführten Provokationen. Diese Empfehlung weist Unterschiede zur Histamin-Leitlinie der DGAKI auf [429].

Hintergrund des Benefits von Eliminationsdiäten basierend auf IgG-Titern ist weniger wahrscheinlich ein allergisch/immunologischer Mechanismus, wie bei der Nahrungsmittelallergie, sondern eher eine gestörte Darmbarriere, die zu einem Anstieg von IgG-Ak gegen Nahrungsprotein führen kann. Bei Fortsetzung der Therapie wegen guten klinischen Ansprechens muss eine Mangelernährung im Verlauf ausgeschlossen werden.

Die allergologischen Fachgesellschaften auf nationaler und europäischer Ebene lehnen daher eine Empfehlung solcher Diagnostik nach dem aktuellen Stand des Wissens explizit ab [430], was nicht verhindert, dass Betroffene aus eigenem Antrieb eine solche Diagnostik initiieren und danach häufig eine Stellungnahme des Arztes erwarten.

EMPFEHLUNG 3-15A

Bei anamnestischer Auslösung oder Verschlimmerung der Beschwerden durch Getreideprodukte sollen zunächst eine Zöliakie und eine Weizenallergie ausgeschlossen werden.

[Empfehlungsgrad A, Konsens]

EMPFEHLUNG 3-15B

Bei reproduzierbarer Auslösung oder Verschlimmerung der Beschwerden durch Getreideprodukte kann nach Ausschluss einer Zöliakie und einer Weizenallergie eine zeitlich befristete weizen-/glutenfreie Diät erfolgen mit anschließender gezielter Re-Exposition (anzustreben als placebokontrollierter Provokationstest) zur Prüfung einer zugrunde liegenden

Nicht-Zöliakie-nicht-Weizenallergie-Weizen-/Gluten-Sensitivität (NCGS/NCWS)¹.

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar 3-15a und 3-15b:

Bei anamnestischer Auslösung oder Verschlimmerung der Beschwerden durch Getreideprodukte ist differenzialdiagnostisch an eine Nicht-Zöliakie-nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität (NZNW-WS) zu denken. Eine eindeutige internationale Definition des Krankheitsbildes existiert nicht, daher sind in der Literatur auch die Termini Glutensensitivität oder Weizensensitivität gebräuchlich (engl. NCGS/NCWS). Die Qualität der die NZNW-WS definierenden Studien und deren Abgrenzung zum Reizdarmsyndrom ist nicht sehr hoch und größtenteils von der Vorstellung getragen, dass Gluten als der auslösende Faktor anzusehen ist (Glutensensitivität). Die neuere Evidenz detailliert, dass die NZNW-WS ausreichend sicher nachgewiesen werden kann, als auslösende Faktoren werden neben Gluten vielmehr aber FODMAPs, Ballaststoffe, Fruktane und Amylase-Trypsin-Inhibitor (ATI) benannt.

Das Beschwerdebild umfasst neben gastrointestinalen Beschwerden auch variable weitere Beschwerden wie Kopfschmerz, Migräne, Müdigkeit, Lethargie, Muskel-, Knochen-, Gelenkschmerzen und Konzentrationsstörungen, sodass eine klare Abgrenzung zum Reizdarmsyndrom erfolgen sollte [431]. Eine subjektive Gluten-/Getreideunverträglichkeit wird von Patienten häufig berichtet; eine echte NZNW-WS ist der Literatur folgend eher selten und bei unter 2 % anzusiedeln, selbst wenn valide Daten zur Epidemiologie nicht vorliegen [432, 433].

Die Abgrenzung der Störung von der Zöliakie und der Weizenallergie ist praktisch wichtig, weil sich die Diätempfehlungen und die Prognose unterscheiden (dosisabhängige Klinik bei der Weizensensitivität) [431].

Derzeit ist ein Nachweis nur mittels gezielter Elimination und Re-Exposition durchführbar, dabei bestehen aber hohe Placebo- und Noceboraten. Ob die im Zusammenhang mit einer NZNW-WS oftmals erhöhten Gliadin-Antikörper (IgA oder IgG) spezifisch für dieses Krankheitsbild sind, ist im Moment unklar. Da gezielte Elimination und Re-Exposition im klinischen Alltag schwer umsetzbar sind und auch aus logistischen Gründen oftmals scheitern, bestehen im Bereich der NZNW-WS diagnostische Unsicherheiten, die häufig Grund für Zweifel an der Diagnose darstellen.

Eine Gluten- oder Weizenkarenz ist nur bei gesichertem Nachweis oder dringendem klinischem Verdacht sinnvoll.

Eine (am besten verblindete, ggf. ergänzend nocebokontrollierte) Gluten-Re-Exposition entsprechend den Salerno-Kriterien kann zur Diagnosesicherung beitragen [433]. Vor einem derartigen Diätversuch erscheint eine ärztliche, ggf. ernährungsmedizinische sowie eine ernährungstherapeutische Beratung sinnvoll.

Das oft fehlende Ansprechen auf eine Glutenprovokation bei gleichzeitig deutlicher Symptomlinderung unter einer Low-FOD-MAP-Diät [434] liefert zudem Hinweise, dass die Symptomatik der NCGS nicht immer eindeutig auf Gluten zurückzuführen ist,

1 Diese Empfehlung und die nachfolgenden Kommentare werden von der DGAKI nur eingeschränkt mitgetragen.

sondern auch andere Faktoren wie z. B. FODMAPs eine Rolle spielen und deren gezielte Reduktion effektiv sein können. Eine Low-FODMAP-Diät kann daher als weitere Option v. a. auch bei Nonrespondern empfohlen werden.

Zu bedenken ist dabei, dass es Hinweise auf verschiedene ungünstige gesundheitliche Auswirkungen einer (langfristig) gluten-/weizenfreien Ernährung gibt und dass eine gluten-/weizenfreie Ernährung ballaststoffarm ist und daher eine adäquate Ballaststoffsupplementierung erforderlich werden kann. In Anbetracht dieser nachteiligen Aspekte, der unklaren Epidemiologie, der unzureichend definierten Diagnosekriterien, des starken Placeboeffekts und der zumeist verbundenen Einschränkung der Lebensqualität ist die Indikation für eine langfristige gluten-/weizenreduzierte Diät kritisch zu prüfen und ihre Notwendigkeit in regelmäßigen Abständen zu hinterfragen [435, 436].

EMPFEHLUNG 3-16

Bei anamnestischer Auslösung oder Verschlimmerung der Beschwerden durch histaminhaltige Nahrungsmittel kann eine zeitlich befristete histaminarme Diät mit anschließender gezielter Re-Exposition zur Prüfung einer zugrunde liegende Histaminunverträglichkeit versucht werden.

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar:

Eine subjektive Histaminunverträglichkeit wird von Patienten häufig berichtet [410]. Die Existenz einer Unverträglichkeit gegenüber Histamin und anderen biogenen Aminen ist selten, wenngleich unterschiedliche Literaturdaten dazu vorliegen [437]. Bislang ist keine geeignete Labordiagnostik verfügbar, Bestimmungen von Enzymen wie der Diaminoxidase (DAO) sind weder zum Ausschluss noch zum Nachweis einer Histaminintoleranz geeignet [438]. Bei einem klinischen Verdacht auf eine Histaminintoleranz empfiehlt sich neben einer allergologischen Abklärung eine orale Provokationstestung mit z. B. 75 mg Histamin. Eine solche orale Provokationstestung sollte unter ärztlicher Überwachung und Führung eines Beschwerdescores erfolgen. Eine Karenz histaminreicher Lebensmittel und von Lebensmitteln, die als Histaminliberatoren gelten, sollte nur bei gesichertem Nachweis erfolgen. Falls ein gesicherter Nachweis nicht erfolgt, aber ein hoher klinischer Verdacht besteht, kann ein zeitlich befristeter Eliminationsversuch (4–6 Wochen) unter Zuhilfenahme einer durch eine Fachgesellschaft validierten Lebensmittelliste unternommen werden [439]. Eine Fortführung der Karenz ist aber nur bei gesichertem Ansprechen und klinisch relevanter symptomatischer Verbesserung empfohlen. Diese Empfehlung weist Unterschiede zur Histamin-Leitlinie der DGAKI auf [429].

Diagnostik Psyche

EMPFEHLUNG 3-17

Bei Patienten mit RDS sollten bereits in der Basisanamnese psychische Einflussfaktoren und Komorbiditäten wie Ängstlichkeit und Depressivität erhoben und dokumentiert werden.

[Empfehlungsgrad B, ↑, Konsens]

Kommentar:

Basierend auf einem biopsychosozialen Krankheitsmodell und im Sinne einer somatischen und psychosozialen Paralleldiagnostik [440] sollte bereits die Basisanamnese Fragen zu psychosozialen Aspekten wie z. B. Stressfaktoren in Beruf und Familie sowie zu Stimmung und Ängstlichkeit umfassen. Bei den deutschen Versionen der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) [441] und des Patient Health Questionnaire (PHQ-D) [442] handelt es sich um einfache, validierte Fragebogen, die es mit wenigen Fragen erlauben, im Sinne eines Screenings abzuschätzen, ob eine Depression, eine Angststörung oder eine andere psychische Auffälligkeit vorliegen könnte. Auch bezüglich einer Verlaufsbeurteilung können Fragebogen hilfreich sein. Bei entsprechender Indikation (siehe Therapie-Kapitel) soll in ein psychosomatisches/psychotherapeutisches Setting überwiesen werden [443].

EMPFEHLUNG 3-18

Trauma und Missbrauch sollten bedacht und bei ausreichend vertrauensvoller Arzt-Patient-Beziehung behutsam exploriert werden. Bei Bedarf sollte eine Überweisung in ein psychiatrisches/psychosomatisches oder psychotherapeutisches Setting erfolgen.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Trauma und Missbrauch können sowohl bei der Entstehung als auch im Symptombelauf eine Rolle beim Reizdarmsyndrom spielen: Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass kindliche Traumatisierungsergebnisse zu einem Reizdarmsyndrom im Erwachsenenalter beitragen können [269]. Auch eine Assoziation zwischen Reizdarmsyndrom und manifester posttraumatischer Belastungsstörung wurde mehrfach berichtet [444]. Allerdings gibt es auch Studien, die diesbezüglich keine Assoziation fanden [113]. Insgesamt scheint die Assoziation zwischen Trauma/Missbrauch und Reizdarmsyndrom nicht auf eine spezifische Art von Traumatisierung (z. B. körperlich, seelisch, sexuell) beschränkt zu sein. Zudem erscheint der Zusammenhang beim RDS im Vergleich zu anderen „funktionellen“ Erkrankungen (Fibromyalgie, Chronic-Fatigue-Syndrom) offenbar weniger ausgeprägt [445]. Bei der Exploration eines möglichen Traumas muss beachtet werden, dass ein zu forschendes Vorgehen oder eine nicht ausreichend stabile Arzt-Patient-Beziehung zu Retraumatisierung führen kann [446]. Eine Empfehlung für eine bestimmte Psychotherapieform in Abhängigkeit

vom Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Traumatisierung lässt die aktuelle Datenlage nicht zu.

EMPFEHLUNG 3-19

Bei Patienten mit RDS sollen auch weitere, extraintestinale körperliche Beschwerden erfasst werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Ergeben sich dabei Hinweise auf eine somatische Erkrankung, soll diese differenzialdiagnostisch abgeklärt und i. R. des Therapiekonzepts berücksichtigt werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Auch das mögliche Vorliegen einer Somatisierungstendenz sollte berücksichtigt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Grundsätzlich sollen in einer vollständigen Anamnese intestinale sowie extraintestinale Beschwerden erfragt werden. Das Vorliegen einer Vielzahl unspezifischer extraintestinaler Beschwerden kann – muss aber nicht – ein Hinweis auf weitere funktionelle Störungsbilder sein (z. B. Fibromyalgie, Chronic-Fatigue-Syndrom), die häufig komorbide vorliegen [96, 97]. Von zentraler Bedeutung bei Verdacht auf RDS ist eine sorgfältige, einmalige somatische Diagnostik. Wiederholungen von Untersuchungen, die initial keinen wegweisenden Befund ergaben und für die keine erneute Indikation durch neu aufgetretene klinische Aspekte besteht, können zu einer Chronifizierung der Beschwerden beitragen und sollten daher auch bei Patientenwunsch unterbleiben [440, 447].

EMPFEHLUNG 3-20

Die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch bestimmte Symptome sollte (wenn möglich standardisiert) erhoben werden, um die Behandlung auf die wichtigsten Beschwerden auszurichten.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Diagnostik: Abgrenzung des RDS von spezifischen Motilitätsstörungen des Dün- und Dickdarms

Neben den bereits in den ► **Tab. 3-1, 3-2** angesprochenen Differenzialdiagnosen eines RDS ist es ebenfalls wichtig zu beachten, dass sich auch spezifische Motilitätsstörungen des Dün- und Dickdarms mit RDS-Symptomen manifestieren können. Während bei mildereren Krankheitsverläufen eine klare Abgrenzung zum RDS nicht immer möglich ist bzw. durchaus überlappende Krankheitsbilder und verwandte Pathophysiologien vermutet werden, sollte insbesondere bei schwereren Verläufen eine definierte Motilitätsstörung als Differenzialdiagnose zum RDS in Betracht gezogen und abgeklärt werden.

In diesem Kapitel sollen vor allem die möglichen Differenzialdiagnosen als Abgrenzung zum RDS vorgestellt werden. Die ausführlichen Erläuterungen zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der spezifischen Motilitätsstörungen des Dün- und Dickdarms werden in einer separaten Leitlinie abgehandelt (siehe Keller et al., S3-Leitlinie der DGVS und DGNM, ZfG 2020).

STATEMENT 3-21

Intestinale Motilitätsstörungen beruhen auf einer neuromuskulären Dysfunktion von Dün- und/oder Dickdarm einschließlich Rektum. Sie können primär, das heißt ohne verursachende Erkrankung, oder sekundär infolge einer anderen Erkrankung/Störung auftreten.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Bei den primären Erkrankungen lassen sich in seltenen Fällen bestimmte genetische Veränderungen nachweisen. Beim klinisch variablen M. Hirschsprung beispielsweise liegt eine heterogene Vererbung vor; neben monogenen Formen sind polygen bedingte Störungen bekannt. Zu den Ursachen einer sekundären intestinalen Motilitätsstörung zählen neurologische oder rheumatologische Systemerkrankungen/Autoimmunerkrankungen, toxische oder endokrine Neuropathien, Strahlenenteritis, eosinophile Gastroenteritis, Angioödem, Paraneoplasien und postoperative oder postinfektiöse Zustände [448–451].

STATEMENT 3-22

Prinzipiell wird pathophysiologisch zwischen intestinalen Neuropathien und Myopathien unterschieden. Mischformen kommen aber ebenfalls vor, und die pathophysiologische Bedeutung sonstiger Strukturen (interstitielle Cajal-Zellen, ICC; enterische Gliazellen) wird zunehmend evident.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Die Motilität von Dün- und Dickdarm wird maßgeblich durch folgende Zellsysteme innerhalb der Darmwand reguliert: das enterische Nervensystem (ENS), die ICC und die glatte Muskulatur. Neuropathische intestinale Motilitätsstörungen beruhen häufig auf einer Affektion des enterischen Nervensystems, können aber auch durch Erkrankungen des autonomen und/oder zentralen Nervensystems verursacht werden [448–450]. Viszerale Myopathien sind insgesamt selten und treten überwiegend kongenital (familiär oder sporadisch) auf. Oft ist neben mehreren Abschnitten des tubulären Gastrointestinaltrakts auch die Muskulatur von Gallen- und Harnblase betroffen. Enterische Mesenchymopathien sind histopathologisch durch quantitative und morphologische Veränderungen der ICC gekennzeichnet [452–454].

STATEMENT 3-23

Bestimmte Formen des RDS sind histopathologisch durch neuromuskuläre Veränderungen gekennzeichnet, die auch bei definierten chronischen Motilitätsstörungen vorliegen können. Demnach könnte es sich um unterschiedliche Ausprägungsgrade einer intestinalen neuromuskulären Dysfunktion handeln mit fließenden Übergängen zwischen den verschiedenen Entitäten.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Die histopathologischen Veränderungen beim RDS tragen zum Verständnis der Pathogenese bei [455], sind aber aufgrund der Heterogenität, des uneinheitlichen Auftretens und der unterschiedlichen Ausprägung nicht geeignet für eine reliable histopathologische Diagnostik.

STATEMENT 3-24

Als Motilitätsstörungen im engeren Sinn etabliert sind die chronische intestinale Pseudoobstruktion (CIPO), die akute colonische Pseudoobstruktion (ACPO, syn.: Ogilvie-Syndrom), das idiopathische Megacolon/-rektum (IMC), der M. Hirschsprung, die „slow transit constipation“ (STC) und anorektale Funktionsstörungen (Beckenbodendysynergie, Anismus, Beckenbodenspastik).

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Die CIPO ist eine schwere intestinale Motilitätsstörung, die intermittierend oder chronisch zu (Sub-)Ileussympomen (und entsprechenden Befunden bei der bildgebenden Diagnostik) führt, ohne dass eine intestinale Obstruktion vorliegt. Motilitätsstörungen betreffen vorwiegend den Dünndarm, können sich aber auch an allen anderen Abschnitten des Magen-Darm-Trakts und im Bereich anderer Organe (Urogenitaltrakt) manifestieren [448–450].

Die ACPO (Ogilvie-Syndrom) ist charakterisiert durch eine massive Colondilatation, die sich auf dem Boden einer Motilitätsstörung ohne Vorliegen einer mechanischen Obstruktion im Verlauf weniger Tage entwickelt. Sie tritt bei Patienten mit gravierenden, akuten Grunderkrankungen oder postoperativ auf [456–458].

Das idiopathische Megacolon/-rektum (IMC) ist definiert als anhaltende Dilatation eines Colonsegments, der keine organische Erkrankung zugrunde liegt [459].

Der M. Hirschsprung ist durch ein angeboren tonisch-kontrahiertes, damit funktionell obstruiertes distales Darmsegment mit konsekutiv massiv prästenotisch dilatiertem Darm charakterisiert. Ursache ist das segmental völlige Fehlen von enterischen Nervenzellen (Aganglionose) [451, 460].

Die STC ist charakterisiert durch eine starke, das Krankheitsbild dominierende Verzögerung des Colons transits (cave: sekundäre Verzögerung des Colons transits bei Stuhlentleerungsstörung möglich). Betroffene (meist junge Frauen) sprechen oft selbst auf eine hoch-

dosierte Laxantienbehandlung nicht an [461–463]. Die Beckenbodendysynergie ist definiert als frustrierte oder eingeschränkte Entleerung trotz versuchter Defäkation mit Pressen bei Ausschluss eines mechanischen Entleerungshindernisses, die auf einer willkürlich, aber unbewusst gesteuerten mangelnden Koordination zwischen intrarektaler Druckerhöhung und Relaxation des Sphinkterapparats beruht [463]. Sekundäre Störungen von Dünn- und Dickdarmmotilität treten als Folge von Erkrankungen wie Dumping-Syndrom, bakteriellem Dünndarmüberwuchs, Gallensäure-Malabsorption, Kohlenhydratmalabsorption und bei chronischer Inflammation auf. Klinisch steht meist das Symptom Durchfall im Vordergrund. Auch eine partielle Obstruktion des Darmlumens führt zu Änderungen der Motilität [464].

STATEMENT 3-25

Die Symptomatik lässt weder eine sichere Differenzierung zwischen mechanischer Obstruktion und Motilitätsstörung noch zwischen etablierten Motilitätsstörungen und einem Reizdarmsyndrom zu. Dies gilt insbesondere bei moderaten Beschwerden, die bei den meisten Patienten vorliegen.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Zu den unspezifischen Symptomen intestinaler Motilitätsstörungen zählen Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Völlegefühl, Blähungen, Diarrhoe und/oder Obstipation. Bei schweren intestinalen Motilitätsstörungen kann es (infolge einer bakteriellen Fehlbesiedlung und/oder der reduzierten Absorptionskapazität des Darms) zu Zeichen der (generalisierten) Malabsorption kommen. Rezidivierendes Erbrechen und/oder chronische Diarrhoen können zu sämtlichen Manifestationen der Exsikkose und des Elektrolytmangels führen. Die Schwere der gastrointestinalen Symptome lässt keine zuverlässigen Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Ursache zu. Schwerste Beschwerden im Sinne eines akuten Abdomens/Ileus sprechen aufgrund der relativen Häufigkeit der Krankheitsbilder in erster Linie für eine mechanische Obstruktion, können aber auch durch eine CIPO hervorgerufen werden [448–450].

STATEMENT 3-26

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung ausgeprägter intestinaler Motilitätsstörungen vom RDS ist bei Ausschluss einer mechanischen Obstruktion anhand der folgenden Kriterien möglich: Ileus- bzw. Subileusepisoden (CIPO), morphologische Veränderungen wie Megacolon und Megarektum, stark verzögerter Colons transit (STC), Nachweis einer Beckenbodendysynergie (mit Ansprechen der Symptomatik auf gezielte Therapie), typische histopathologische Befunde (M. Hirschsprung) bzw. ausgeprägte Veränderungen der neuromuskulären intestinalen Strukturen und/oder der manometrisch zu erfassenden Motilitätsmuster.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Schwere der Symptomatik und deren Relevanz für Lebensqualität und Prognose rechtfertigen bei Verdacht auf CIPO in aller Regel ausführliche und auch invasive diagnostische Maßnahmen. Ziele der Diagnostik sind der Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen (mechanische Obstruktion!), die Identifizierung sekundärer Formen, die Aufdeckung der zugrunde liegenden Pathophysiologie und möglicher Komplikationen.

Diagnostisch wegweisend bei ACPO (Ogilvie-Syndrom) sind: klinisches Bild, Abdomenübersichtsaufnahme, ggf. zusätzlich Abdomen-CT, Laboruntersuchungen zur Erfassung von Ursachen und Komplikationen und in manchen Fällen eine vorsichtige Koloskopie bei unvorbereitetem Darm (auch therapeutisch) [456–458].

Ein chronisches Megacolon kann so ausgeprägt sein, dass die Diagnose bei klinischen Routineuntersuchungen offensichtlich ist, exakte diagnostische Kriterien sind aber nicht etabliert. Ein Megarektum wird meist radiologisch gesichert. Die Diagnose idiopathisches Megacolon/-rectum erfordert den Ausschluss möglicher Ursachen [459].

Zur Diagnostik des M. Hirschsprung werden üblicherweise die rektale Saugbiopsie mit anschließender Untersuchung der Acetylcholinesterase (AChE)-Aktivität, die anorektale Manometrie und Colon-Kontrastdarstellungen eingesetzt [465].

Ziele der Diagnostik bei schwerer Obstipation sind der Ausschluss einer organischen Ursache sowie die Differenzierung zwischen Colontansitstörung (STC), Stuhlentleerungsstörung und Obstipation bei normalem Colontansit („normal transit constipation“, NTC). Die Grundlage der Diagnostik bilden die ausführliche und gezielte Anamnese und die körperliche Untersuchung einschließlich digitaler rektaler Untersuchung (bei Erwachsenen). Weitergehende Untersuchungen werden bei Patienten mit Alarmsymptomen oder fehlendem Ansprechen auf übliche therapeutische Maßnahmen empfohlen [461–463, 466, 467].

Teil IV – Allgemeine Therapieverfahren

Vorbemerkungen

Das RDS ist ein heterogenes Krankheitsbild in Bezug auf Genese und Manifestation der Symptome und die resultierenden Beeinträchtigungen im Alltag. Damit korrespondiert das breite Spektrum der potenziell wirksamen Behandlungsprinzipien, deren Effekte im Einzelfall praktisch nicht vorhergesagt werden können.

Pathophysiologisch können miteinander interagierende somatische und psychosoziale Faktoren zu Prädisposition, Auslösung und Schweregrad des RDS beitragen. Dabei ist das RDS generell die gemeinsame Endstrecke unterschiedlicher ätiopathogenetischer und pathophysiologischer Prozesse. Die in den vorstehenden Kapiteln beschriebenen pathophysiologischen und psychischen Befunde sind nicht bei allen Patienten nachweisbar. Ein biopsychosoziales Modell kann die verschiedenen somatischen und psychosozialen Befunde integrieren [265]. Ein Beispiel für die Interaktion somatischer mit psychosozialen Variablen sind prospektive Beobachtungsstudien, die zeigen, dass Personen mit vermehrter Ängstlichkeit, Depressivität und Somatisierungsnei-

gung ein höheres Risiko haben, ein postinfektiöses RDS zu entwickeln, als Personen ohne diese psychischen Faktoren [468, 469]

Klinik: Die Heterogenität des klinischen Bildes zeigt sich in den unterschiedlichen Hauptsymptomen (Schmerz, Obstipation, Durchfall) sowie der Ausprägung und dem Ausmaß der assoziierten extraintestinalen und seelischen Beschwerden und der Beeinträchtigungen im Alltag.

Eine **Schwergradeinteilung** des RDS ist daher wichtig für eine praktikable, abgestufte Versorgung. Eine Expertengruppe des Rome Foundation Working Team schlägt auf der Basis einer systematischen Literatursuche und eigener in Auftrag gegebener Studien eine Schwergradeinteilung vor, deren Verwendung – in vereinfachter Form – empfohlen wird. Die Einteilung in leichte, mittelschwere und schwere Verlaufsformen lässt sich anhand der Anamnese stellen [272].

Praktisches Management: Die nachfolgenden diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen basieren somit auf allgemeinen und spezifischen Prinzipien, die aus Sicht der Konsensusgruppe nach Diskussion und Abstimmung im Plenum der Konsensuskonferenz für die praktische Betreuung von Patienten mit Reizdarmsyndrom in Deutschland eine wichtige Rolle spielen. Sie berücksichtigen die genannten Besonderheiten der Erkrankung im Hinblick auf ihre Manifestation (z. B. Symptomvielfalt und -wandel des klinischen Bildes) und Therapie (z. B. keine gesicherte kausale Therapie, keine etablierte symptomatische Standardtherapie), angepasst an den Rahmen unseres Gesundheitssystems (Verfügbarkeit zahlreicher effektiver Medikamente nur als „Off-Label“-Therapie, mitunter sogar ohne Zulassung in Deutschland). Eine gezielte Betrachtung gebührt daher nichtmedikamentösen Ansätzen, von denen die verschiedenen (pathogenetischen, diagnostischen und therapeutischen) Aspekte der Ernährung sowie komplementäre Verfahren von besonderer praktischer Bedeutung sind.

Versorgungskoordination: Das RDS erzwingt infolge seiner großen individuellen Heterogenität in der klinischen Manifestation einerseits und in Art, Umfang und Aufwand des praktischen Managements andererseits eine rationale und praktikable Koordination der Versorgung. Dazu erscheint die nachfolgende Aufteilung der Aufgaben sinnvoll:

Grundsätzlich können Basisuntersuchungen (siehe Kapitel Diagnostik) vom Hausarzt durchgeführt werden. Die zur endgültigen Diagnosesicherung notwendigen endoskopischen Untersuchungen werden meist von Gastroenterologen durchgeführt. Die Diagnosemitteilung erfolgt durch den Hausarzt und/oder Gastroenterologen.

Die Basismaßnahme bei jeder Erstmaßnahme ist die Patientenedukation (siehe Kapitel 4) durch Hausarzt und/oder Gastroenterologen. Wesentliche Informationen dabei sind:

- Die Beschwerden sind „echt“ (nicht „eingebildet“). Es sind organische Veränderungen nachweisbar. Diese Veränderungen sind nicht mit den Methoden der klinischen Routinediagnostik darstellbar.
- Die Lebenserwartung ist normal. Das Risiko für andere somatische Krankheiten ist nicht erhöht.
- Die Betroffenen verfügen über Möglichkeiten (z. B. Ernährungsumstellung, Stressreduktion), durch eigene Aktivitäten die Beschwerden zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern.

Die Patientenedukation kann durch geeignete Broschüren ergänzt werden.

Bei der Wahl der Therapieoptionen (abwartendes Offenhalten, Diät, Medikamente, psychologische Verfahren) sind neben den Empfehlungsgraden der Leitlinie die lokale Verfügbarkeit der Maßnahmen, Patientenpräferenzen und der Schweregrad des RDS zu berücksichtigen. Bei schweren Formen des RDS ist eine frühzeitige psychotherapeutische Diagnostik und – falls indiziert – eine Fachpsychotherapie sinnvoll (siehe Kapitel 6). Bezüglich einer abgestuften psychosozialen Diagnostik und Therapie (psychosomatische Grundversorgung durch Hausärzte und Gastroenterologen, ambulante fachpsychotherapeutische Behandlung, stationäre Behandlung in psychosomatischen Akut- und Rehabilitationskliniken) wird auf die Leitlinie „Funktionelle Körperbeschwerden“ verwiesen (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/051-001.html>)

Hausärzte haben sowohl eine wichtige primärärztliche Filter- und Steuerfunktion als auch eine Koordinations- und Integrationsfunktion in der Betreuung der Patienten, z. B. Koordination der ambulanten Ernährungstherapie und Psychotherapie.

Die in der Leitlinie empfohlenen medikamentösen Therapieoptionen bei schweren Verlaufsformen des RDS, die auf etablierte medikamentöse Therapien nicht ansprechen, erfordern in der Regel eine besondere Expertise. Dazu zählen z. B. Substanzen, die in Deutschland nur Off-Label oder sogar in Einzelfällen nur importiert aus dem Ausland verfügbar sind. Die langfristige Betreuung von schwereren Verläufen eines RDS kann – in Abhängigkeit von Patientenwünschen, regionaler Verfügbarkeit sowie ärztlicher Expertise und zeitlichen Ressourcen – von Hausärzten, Gastroenterologen und Psychosomatikern durchgeführt werden.

Kapitel 4: Allgemeine Therapieprinzipien und Allgemeinmaßnahmen

Allgemeine Grundsätze in der Therapie des RDS

Die folgenden Empfehlungen beschreiben allgemeine Prinzipien, die aus Sicht der Konsensusgruppe für die praktische Therapie des Reizdarmsyndroms eine wichtige Rolle spielen. Sie berücksichtigen eine Reihe von Besonderheiten der Erkrankung im Hinblick auf ihre Manifestation (z. B. Symptomvielfalt und -wandel des klinischen Bildes) und Therapie (z. B. keine gesicherte kausale Therapie, keine etablierte symptomatische Standardtherapie), speziell im Rahmen unseres Gesundheitssystems (Verfügbarkeit zahlreicher effektiver Medikamente nur als „Off-Label“-Therapie, mitunter sogar ohne Zulassung in Deutschland). Die Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf der Meinung und praktischen Erfahrung der Experten der Konsensusgruppe „Reizdarmsyndrom“ und wurden im Plenum der Konsensuskonferenz diskutiert und abgestimmt.

EMPFEHLUNG 4-1

In der Therapie des RDS sollte dem Patienten neben einem nachvollziehbaren Behandlungskonzept mit realistischen Behandlungszielen grundsätzlich auch ein plausibles individuelles Krankheitsmodell der Symptomenentstehung vermittelt werden. Es sollte dabei auch über den Zusammenhang zwischen Stress bzw. Emotionen und somatischer Symptomatik informiert werden. Mögliche (bedrohliche) Differenzialdiagnosen sollten (ggf. durch interdisziplinäre Zusammenarbeit) für den Patienten überzeugend ausgeschlossen sein.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Psychophysiologische Erklärungsmodelle, die im Sinne einer „retribution technique“ Symptome mit Emotionen in Verbindung setzen, können hilfreich sein [470]. Eine positive Arzt-Patienten-Beziehung führt zu einer geringen Zahl an Rekonsultationen [310, 471]. Dabei ist es zudem sehr wichtig, bedrohliche Differenzialdiagnosen (insbesondere Krebserkrankungen) für den Patienten nachvollziehbar auszuschließen [418, 471–475]. Auch eine regelmäßige Terminvereinbarung zur Besprechung der empfohlenen Maßnahmen zu Beginn der Betreuung kann angstreduzierend wirken, wobei der Betroffene selbst den Abstand der Gespräche vorschlagen sollte. Persönliche Zuwendung im Rahmen der Arzt-Patient-Interaktion, Selbsthilfegruppen, der normale zeitliche Krankheitsverlauf und der Placeboeffekt können Faktoren sein, die zur einer symptomatischen Beschwerdeverbesserung beitragen [310, 338, 476, 477].

EMPFEHLUNG 4-2A)

Bei der Anamnese sollten die Beschwerdeangaben detailliert und möglichst standardisiert erfasst werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 4-2B)

Dafür können validierte Fragebogen eingesetzt werden.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar:

Validierte Fragebogen erleichtern Erfassung und Verlaufsbeurteilung von Art und Intensität der Beschwerden. Dafür kommen für die deutsche Sprache revalidierte Versionen u. a. der NIH PROMIS GI-Symptom-Scale, der IBS-SSS, der GRS-IBS und der SAGIS in Betracht [478–480]. Davon ist der GRS-IBS aufgrund des moderaten Fragenumfangs in der klinischen Routine gut einsetzbar [479].

EMPFEHLUNG 4-3

Individuelle Trigger und externe Faktoren, die mit einer Aggravierung der Symptome einhergehen (z. B. Nahrungsmittel, Medikamente, Schichtarbeit, psychologische Stressoren), sollten identifiziert und im Krankheitsmodell und Behandlungskonzept berücksichtigt werden. Symptomtagebücher können dabei hilfreich sein.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Ein ausführliches psychoedukatives Schulungsprogramm ist dabei einer schriftlichen Information [481] und eine kurze Schulung einer Wartelistengruppe überlegen [482].

EMPFEHLUNG 4-4

a) Die medikamentöse Therapie sollte symptomorientiert erfolgen. Ihr Erfolg misst sich an der Symptombesserung und der Verträglichkeit.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

b) Bei unzureichendem Therapieerfolg sollten, wenn erforderlich, sukzessive unterschiedliche Medikamente eingesetzt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Um Patienten mit RDS adäquat behandeln zu können, sollte eine Unterscheidung zwischen Obstipationsprädominanz, Diarrhoeprädominanz und wechselndem, gemischtem Stuhlverhalten vorgenommen werden [17]. Diese Beschwerden sind mit unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen assoziiert, sodass es für die Pharmakotherapie diverse Ansatzpunkte gibt, die sukzessive oder parallel erfolgen kann [483].

EMPFEHLUNG 4-5

a) Ein erfolgreiches medikamentöses Therapieregime kann fortgesetzt, verändert (z. B. als Bedarfs- anstelle der Dauermedikation) oder im Sinne eines Auslassversuchs unterbrochen werden. Diese Optionen gelten auch für nichtmedikamentöse Behandlungskonzepte.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

b) Darüber sollte in Absprache mit dem Patienten sowie substanz- bzw. interventionsabhängig entschieden werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

In diesen Prozess fortlaufender Entscheidungen ist die gelungene Arzt-Patienten-Interaktion essenziell, um Reizdarmbeschwerden langfristig erfolgreich zu behandeln [484, 485].

EMPFEHLUNG 4-6

Aufgrund der Heterogenität des Reizdarmsyndroms gibt es keine Standardtherapie. Deswegen hat jede Therapie zunächst probatorischen Charakter, deren Dauer sollte a priori mit dem Patienten besprochen werden.

Ein medikamentöser Therapieversuch ohne Ansprechen sollte nach spätestens 3 Monaten abgebrochen werden. Für nicht-medikamentöse Behandlungsansätze können abweichende Zeiträume gelten.

[Empfehlungsgrad B, ↑, Konsens]

EMPFEHLUNG 4-7

Bei nur partiellem Ansprechen auf eine Monotherapie und/oder zur Behandlung verschiedenartiger Symptome sollten sowohl Kombinationen verschiedener Substanzen als auch Kombinationen medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlungen eingesetzt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 4-8

a) Die Verwendung von nur für andere Indikationen zugelassenen Substanzen („Off-Label“-Therapien) kann sinnvoll sein und ist möglich, wenn nach der wissenschaftlichen Datenlage ein therapeutischer Effekt erwartet werden kann.

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

b) Aufgrund des benignen Verlaufs des Reizdarmsyndroms sollte jedoch bei der Entscheidung dafür eine sorgfältige individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 4-9

a) Bei therapierefraktärer, schwerer Symptomatik kann in Einzelfällen ein Behandlungsversuch mit einem bislang nur im Ausland zugelassenen Wirkstoff sinnvoll sein.

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

b) In solchen Fällen sollte die Konsultation eines spezialisierten Zentrums erfolgen.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

c) Diesen Patienten sollte ferner die Möglichkeit zur Teilnahme an kontrollierten, klinischen Behandlungsstudien ermöglicht werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

EMPFEHLUNG 4-10

Um Patienten mit Reizdarmsyndrom adäquat behandeln zu können, sollte eine Unterscheidung zwischen Obstipationsprädominanz, Diarrhoeprädominanz und wechselndem, gemischtem Stuhlverhalten vorgenommen werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Diese Unterteilung ist insbesondere wichtig, wenn es um die Indikation von Medikamenten geht, deren Wirkung auf die Besserung bestimmter Symptome zielt, andere Symptome hingegen deutlich verschlechtern würde (z. B. Antidiarrhoika oder Laxantien etc.). Es finden sich zudem Hinweise darauf, dass Patienten, die über den schnellen Wechsel von Obstipation und hartem Stuhl zu Diarrhoe und hoher Stuhlfrequenz klagen, auch stärker durch ihre Symptome belastet sind als Patienten mit diarrhoe-dominantem Reizdarmsyndrom und z. B. größere Tendenzen zu Somatisierung und eine höhere Prävalenz von psychiatrischen Komorbiditäten zeigen [486].

EMPFEHLUNG 4-11

Die subjektive Einschätzung der Patienten zu Schwere und Auswirkungen ihrer Symptomatik auf das tägliche Leben sollte erhoben werden, um ein Verständnis der Erkrankung und ihrer Bedeutung für den Patienten zu gewinnen.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Im klinischen Alltag ist vorrangig die subjektive Einschätzung des Patienten wichtig; diese korreliert jedoch nicht mit der gemessenen Symptomschwere, sondern damit, wie sehr die Symptome das tägliche Leben beeinflussen [60]. Für eine entsprechende Evaluation ist im Allgemeinen eine ausführliche Anamnese ohne spezielle Fragebogen ausreichend.

Messinstrumente zur Objektivierung, z. B. Functional Bowel Disorder Severity Index (FBDSI), IBS Severity Scoring System (IBS-SSS) und Irritable Bowel Syndrome Impact Scale (IBS-IS), sind daher insbesondere zu Studienzwecken sinnvoll.

Allgemeinmaßnahmen in der Therapie des RDS

EMPFEHLUNG 4-12

Generelle Ernährungs- und Lebensstilempfehlungen beim Reizdarmsyndrom können nicht gegeben werden. Der Patient kann aber Ernährungs- und Verhaltensvorgaben erhalten.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Diese sollten auf der Beobachtung individueller Trigger der Symptomatik (z. B. Stress, bestimmte Nahrungsmittel, Schlafmangel etc.) oder bestehenden Komorbiditäten (z. B. Depression) basieren.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Für evidenzbasierte Empfehlungen zu günstigen Veränderungen des Verhaltens bzw. des Lebensstils (regulierter Tagesablauf, Änderung der Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität) ist die aktuelle Datenlage spärlich und (trotz teilweise positiver Beobachtungen) noch widersprüchlich [487–489].

Dennoch sind – unabhängig von der möglichen Beeinflussung der RDS-Symptomatik – allgemeine Empfehlungen bezüglich einer gesunden Lebensführung (nicht rauchen, wenig Alkohol, bewusst essen, ausreichend bewegen, genug schlafen, Stressabbau u. a.) im Rahmen der (haus)ärztlichen Gesundheitsberatung wünschenswert (vgl. dazu die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin).

EMPFEHLUNG 4-13

Sport bzw. körperliche Aktivität sollten empfohlen werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 56 RDS-Patienten zeigte, dass moderate körperliche Bewegung (5-mal pro Woche für 30 Minuten, moderate Intensität) nach 12 Wochen zu signifikanter Verbesserung von Obstipation führt. Keine Unterschiede ergaben sich für den Gesamt-Symptomscore sowie für Schmerz, Diarrhoe, krankheitsspezifische Lebensqualität (primärer Studienendpunkt) und Stress [490]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 102 RDS-Patienten ergab, dass körperliche Bewegung über einen Zeitraum von 12 Wochen (3–5 Tage pro Woche für 20–60 Minuten, moderate bis intensive physische Aktivität in Abhängigkeit von der gegebenen körperlichen Fitness) zu signifikant verbessertem IBS-SSS Summenscore führte. Weiterhin ergaben sich Verbesserungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität und für die Subskalen physical functioning und physical role. Hingegen fanden sich keine Veränderungen für Körpergewicht, oronale Passagezeit und Stuhlkonsistenz [491]. Eine Untersuchung über die Langzeiteffekte körperlicher Bewegung (N = 39) zeigte, dass nach 5 Jahren signifikante Verbesserungen des IBS-SSS-Summenscore, krankheitsspezifischer Lebensqualität, Fatigue, Depression, Ängstlichkeit und der wöchentlichen Zeit für körperliche Aktivität bestehen [490]. Fazit: Drei qualitativ hochwertige Studien zeigen, dass körperliche Bewegung über einen Zeitraum von 12 Wochen einen – eventuell auch langfristig – positiven Effekt beim RDS haben kann.

EMPFEHLUNG 4-14

Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom sollten psychische Einflussfaktoren (wie Stressfaktoren in Beruf, Familie etc.), Angst und Depressivität sowie die Tendenz zu Somatisierung (ggf. in interdisziplinärer Zusammenarbeit) erhoben werden. Dadurch kann der Behandlungserfolg günstig beeinflusst werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Bei komorbider Angst und Depression kann eine adäquate Behandlung dieser Störungen auch die RDS-Symptomatik günstig beeinflussen. Es liegen bislang keine Studien vor, die untersuchen, ob sich ein Behandlungserfolg einstellt oder verbessert, wenn auf Somatisierung eingegangen wird. Zudem beeinflusst fortdauernder (vor allem häuslicher) Stress den Krankheitsverlauf [281].

EMPFEHLUNG 4-15

Psychoedukative Elemente („kleine Psychotherapie“) und angeleitete Selbsthilfestrategien (z. B. mithilfe eines Patientenhandbuchs oder internetbasierter Selbsthilfeprogramme) können den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen und sollten als Elemente einer abgestuften psychotherapeutischen Intervention auf haus- und fachärztlicher Ebene eingesetzt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Die Vermittlung von Informationen über das RDS, unter anderem über den Zusammenhang von belastenden Emotionen und dem Auftreten von Beschwerden, im Rahmen dieser Maßnahmen und Programme hat positive Effekte auf die Beschwerden und Lebensqualität von Patienten, weshalb sie eine kosteneffiziente Option im Rahmen der Behandlung sind [492–494].

EMPFEHLUNG 4-16

Strategien zur Stressvermeidung und/oder Krankheitsbewältigung (Coping) sollten individuell als adjuvante Maßnahmen empfohlen werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Zum Einsatz von Stressmanagementprogrammen und Entspannungsverfahren als Bausteine in kognitiv-behavioralen oder anderen psychischen Therapieansätzen (z. B. Mindfulness-based Stress Reduction, MBSR) gibt es insgesamt gute Evidenz. Nur wenige Studien haben bisher jedoch die Wirksamkeit eines isolierten Einsatzes dieser Verfahren untersucht.

Im Rahmen eines Cochrane-Review konnten bis Ende 2009 insgesamt 17 randomisierte, kontrollierte Studien identifiziert werden, die die Wirksamkeit von kognitiv-behavioralen Stressmanagementprogrammen entweder mit einer Kontrollgruppe oder einer Placebointervention verglichen. In 10 dieser Studien war die Hauptintervention eine Form des Stressmanagements oder der Entspannungstherapie. Insgesamt verglichen 4 Studien (123 Patienten) den Einfluss eines Stressmanagementprogramms bzw. einer Entspannungstherapie auf die Symptomschwere nach 2 Monaten mit „usual care“ oder einer Warteliste. Dabei zeigte sich ein moderater Effekt mit einer Effektstärke (SMD) von 0,5 (95 %-KI 0,02–0,98) bei insgesamt geringer Heterogenität.

Zwei Studien mit insgesamt 114 Patienten zeigten eine Verbesserung der Symptomschwere nach 3 Monaten mit einer mittleren Effektstärke (SMD) von 0,63 (95 %-KI 0,25–1,01). Eine weitere Studie mit insgesamt 20 Patienten, die ein Stressmanagement bzw. Entspannungstherapie mit einer Placebointervention verglich, zeigte einen kleinen bis moderaten Effekt mit einer Effektstärke von 0,49 (95 %-KI –0,41–1,38). Bezüglich des Symptoms Bauchschmerz zeigte eine kleinere Studie (n = 20) mit einer Effektstärke von SMD = 1,04 (95 %-KI 0,09–1,98) nach 2 Monaten einen großen Effekt eines Stressmanagements bzw. Entspannungstrainings auf die Schmerzsymptomatik im Vergleich zu usual care bzw. Warteliste. In 3 weiteren Studien mit insgesamt 158 Patienten zeigte sich hingegen kein relevanter Unterschied im Hinblick auf Bauchschmerz. Im Vergleich mit Placebo zeigte sich in 2 Studien mit insgesamt 64 Patienten kein Unterschied nach 2 Monaten, jedoch nach 3 Monaten konnte mit einer Effektstärke (SMD) 1,00 (95 %-KI 0,37–1,65) ein großer Effekt nachgewiesen werden [55, 495–498].

Im Hinblick auf die Lebensqualität konnte in einer Studie mit insgesamt 69 Patienten im Vergleich zu usual care bzw. Warteliste nach 2 Monaten ein moderater Effekt mit einer Effektstärke von 0,53 (95 %-KI 0,05–1,01) gefunden werden, in einer weiteren Studie mit insgesamt 98 Patienten zeigte sich nach 3 Monaten hingegen kein Effekt –0,08 (95 %-KI –0,47–0,32). In den Follow-up-Untersuchungen konnte in einer Studie mit insgesamt 35 Patienten mit einem RR von 4,25 und einer NNT von 3 ein größerer Anteil mit adäquater Beschwerdeverbesserung gefunden werden. In 2 Studien mit insgesamt 167 Patienten zeigte sich nach 6 Monaten ein moderater Effekt mit einer Effektstärke (SMD) von 0,50 (95 %-KI 0,19–0,81), der nach 12 Monaten jedoch nur noch bedingt nachzuweisen war (SMD = 0,43 (95 %-KI –0,10–0,96)). Hinsichtlich des Bauchschmerzes konnte in einer Studie mit insgesamt 98 Patienten nach 6 und 12 Monaten kein Effekt mehr nachgewiesen werden (SMD nach 6 Monaten von 0,34 (95 %-KI –0,06–0,74), nach 12 Monaten 0,28 (95 %-KI –0,12–0,68)). Hinsichtlich der Lebensqualität zeigten die 2 Studien mit insgesamt 167 Patienten nach 6 und 12 Monaten keine Effekte mehr (0,24 (95 %-KI –0,48–0,95) bzw. 0,26 (95 %-KI –0,36–0,88)). Zusammenfassend zeigt diese Metaanalyse, dass Stressmanagementprogramme und Entspannungsverfahren wichtige Bausteine in kognitiv-behavioralen sowie weiteren psychischen Therapieansätzen darstellen, bisher aber nur wenige Studien den isolierten Einsatz dieser Verfahren untersucht haben. Diesbezüglich gibt es Evidenz, dass Stressmanagementprogramme und Entspannungsverfahren wirksam sind im Vergleich zu usual care oder Warteliste im Hinblick auf Symptomverbesserung, Bauchschmerz und Lebensqualität, bei jedoch nur geringer Evidenz für nachhaltige Verbesserung (6 bzw. 12 Monaten). Zwar konnte in einigen der wenigen Follow-up-Studien ein Trend für eine Verbesserung auch nach 6–12 Monaten gezeigt werden, jedoch ist die Datenlage dazu sehr dünn und zum Teil widersprüchlich.

Im Rahmen einer systematischen Literatursuche mit Metaanalyse konnten insgesamt 10 randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 886 Patienten identifiziert werden, die die Wirksamkeit von geführten Selbsthilfemaßnahmen (Guided self-help interventions, Maßnahmen unterschiedlicher Art und Technologien, die die Verbesserung der Selbsthilfefähigkeiten der Patienten

ten zum Ziel hatten und die spezifisch durch eine Person aus dem Gesundheitswesen geleitet wurden) identifiziert werden. Die Dauer der untersuchten Interventionen zur Verbesserung der Copingstrategien reichte von 4 bis zu 13 Wochen. Vier Studien untersuchten ein 4- bis 6-wöchiges Selbsthilfeprogramm, und in einer Studie betrug die Behandlungsdauer 7 Wochen. In 5 Studien betrug die Behandlungsdauer 9 Wochen oder länger. In 5 Studien wurden Online-Selbsthilfe-Programme evaluiert. In 4 Studien war der Kontakt zum Therapeuten Teil der Intervention. Die Nachbeobachtungszeit betrug zwischen 3 und 12 Monaten (Median = 4,5 Monate). Verglichen mit den Kontrollbedingungen war die Effektstärke mittel für die Abnahme der IBS-Symptomschwere (SMD = 0,72; 95 %-KI: 0,34–1,08) und groß für die Erhöhung der Lebensqualität der Patienten (SMD = 0,84; 95 %-KI: 0,46–1,22). Weder Behandlungsformat noch Kontakt von Angesicht zu Angesicht war ein Prädiktor für Therapieergebnisse in der Analyse zwischen den Gruppen. Subgruppenanalysen deuteten darauf hin, dass onlinebasierte Interventionen effektiver sind als andere Selbsthilfeformate. Bemerkenswerterweise fanden sich große In-Group-Effekte in der Metaanalyse vor der Behandlung zu beiden Symptomen (SMD = 1,21; 95 %-KI: 1,00–1,42; $z = 11,21$; $P < 0,0001$) und Lebensqualität (SMD = 0,83; 95 %-KI: 0,59–1,07; $z = 6,81$; $P < 0,0001$), was auf lang anhaltende Wirkungen hinweist [499–507].

Kapitel 5: Ernährung in der Therapie des Reizdarmsyndroms

Einleitung

Ernährungsfaktoren können beim Reizdarmsyndrom Symptome triggern und/oder modulieren, d. h. sowohl exazerbieren als auch lindern. Daher sind ernährungsmedizinische/ernährungstherapeutische Maßnahmen sinnvoller Bestandteil eines Therapiekonzepts für Patienten mit einem RDS.

Da ein Paradigmenwechsel in der Definition des RDS zu erwarten ist, wonach das Krankheitsbild nicht ausschließlich anhand von Symptomkonstellationen und Ausschluss anderer Erkrankungen, sondern nach pathophysiologischen Veränderungen wie subklinische Entzündung, Störung des Darmnervensystems oder Störung im Bereich der Darm-Hirn-Achse definiert wird, kann erwartet werden, dass auch die Rolle der Ernährung in der Pathophysiologie des RDS neu definiert werden muss. Derzeit ist festzuhalten, dass das RDS gegenüber Nahrungsmittelunverträglichkeiten (= immunologisch vermittelte Nahrungsmittelallergien oder meist durch Enzymdefekte verursachte Nahrungsmittelintoleranzen) abgegrenzt werden muss. Dem steht eine Erwartung vieler Patienten bezüglich der Ernährungstherapie gegenüber, die die evidenzbasierten Empfehlungen vielfach übersteigt. Bei Krankheitsbildern wie der Nicht-Zöliakie-nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität (NZNW-WS, auch besser bekannt unter dem Namen Nicht-Zöliakie-Gluten/Weizensensitivität, NCGS/NCWS) ist in der Anamnese subjektiv eine Beschwerdeauslösung oder Verschlimmerung durch Getreideprodukte erkennbar. Ein Ausschluss von Zöliakie und Weizenallergie ist zwingend notwendig.

Die Vielzahl von Ernährungsoptionen, die entweder einer nachvollziehbaren pathophysiologischen Vorstellung oder einer individuellen Unverträglichkeit folgen, setzt eine ärztliche Indikationsstellung und Aufklärung zu den entsprechenden Diäten zwingend voraus. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass Placeboeffekt und Suggestion eine relevante Rolle in der Behandlung des RDS spielen können. Dies sollte auch in der Ernährungsberatung von Bedeutung sein und bei der Bewertung der Studienergebnisse bedacht werden.

EMPFEHLUNG 5-1

Es können keine einheitlichen Ernährungsempfehlungen für alle Patienten mit einem Reizdarmsyndrom gegeben werden. Es gibt aber zahlreiche individuelle Ernährungsempfehlungen, die sich an den jeweiligen Symptomen orientieren.
[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 5-2

Längerfristige Eliminationsdiäten sollten nur bei gesichertem Nachweis individueller Nahrungsmittelunverträglichkeiten (vgl. Empfehlungen 3-12 bis 3-16) und unter ernährungsmedizinischer/ernährungstherapeutischer Beratung und Kontrolle versucht werden².
[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Dieses Statement beruht für den größten Teil der Eliminationsdiäten nicht auf klinischen Studien, da es dazu keine klinischen Studien gibt. Vielmehr ist das Statement als Hinweis darauf zu werten, dass im Verlauf der Diät die Notwendigkeit der Fortsetzung durch Hinterfragen des tatsächlichen klinischen Benefits überprüft werden soll. Ebenso sollte sichergestellt werden, dass eine Eliminationsdiät, die keine klinisch relevante Verbesserung vermittelt, beendet werden soll. Die einzige Evidenz für eine längerfristige Eliminationsdiät gibt es für die Low-FODMAP-Diät. Dafür bestehen Hinweise, dass diese Diät auch über einen längeren Zeitraum (Untersuchungszeitraum bis 18 Monate) ohne Auftreten von Mangelerscheinungen und ohne Einschränkung der ernährungsbezogenen Lebensqualität mit anhaltendem klinischem Erfolg durchgeführt werden kann² [508, 509].

EMPFEHLUNG 5-3

Weitreichende Karenzempfehlungen ohne einen Nachweis klinischer Wirksamkeit sollten vermieden werden.
[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

2 Diese Empfehlung und die nachfolgenden Kommentare werden von der DGAKI nicht mitgetragen.

EMPFEHLUNG 5-4

Mangelernährung soll vermieden bzw. behandelt werden.
[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar zu 5-3 und 5-4:

Eine sehr restriktive Diät kann zu Mangelernährung führen. Eine pathophysiologische Grundlage für die Durchführung einer solchen Diät fehlt [510, 511]. Klinische Studien, die ein solches Vorgehen untersuchen, gibt es nicht. Einzelne Publikationen berichten einen Vitamin-D-Mangel oder niedrigere Albuminspiegel in bis zu 50 % der Reizdarmpatienten [512]. Zahlreiche Studien finden diesen Zusammenhang nicht. Ob die beschriebenen Mängel aufgrund von Ernährungseinschränkungen bestehen, verbleibt ungeklärt. Das Vermeiden oder Behandeln von Mangelzuständen ist empfohlen.

EMPFEHLUNG 5-5

Es können keine ernährungsbezogenen Empfehlungen zur Prävention des Reizdarmsyndroms gegeben werden.
[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 5-6

Bei Erwachsenen mit Reizdarmsyndrom und überwiegend obstipativen Beschwerden sollten Ballaststoffe zur Behandlung eingesetzt werden. Dabei sollten lösliche Ballaststoffe bevorzugt verwendet werden.
[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Ballaststoffe werden bei Erwachsenen vorwiegend in der Behandlung des RDS vom Obstipationstyp diskutiert. Allerdings könnten sie auch Nebenwirkungen wie verstärkte Blähungen induzieren. Als alleinige Therapie scheinen sie von begrenzter Bedeutung zu sein, allerdings könnten sie eine sinnvolle, ergänzende, empirische Therapie insbesondere bei RDS-Patienten mit Obstipation sein, die wenige Ballaststoffe zu sich nehmen [513, 514]. Auch lassen die zurzeit vorliegenden Studien keine für alle Patienten allgemeingültige Therapieempfehlung zu. Einer solchen steht die Heterogenität der im Einzelfall führenden pathophysiologischen Veränderungen, die dem RDS zugrunde liegen, entgegen [515]. Wichtig ist es, mit niedrigen Dosen zu beginnen und diese stufenweise und behutsam je nach Verträglichkeit zu steigern [516]. Andererseits nehmen Patienten mit RDS mehr Ballaststoffe zu sich als entsprechende Kontrollpersonen [517].

Bei Erwachsenen gibt es mehrere kleine Studien, die zeigen, dass Ballaststoffe zur Therapie des RDS effektiv sein können, wobei die Daten teilweise widersprüchlich sind. Deshalb wurde insgesamt der Evidenzgrad B gewählt. In einer im Jahr 1998 publizierten Metaanalyse aus 17 Studien zur Wirkung von Ballaststoffen ergab sich eine geringfügige Besserung der gesamten Abdo-

minalbeschwerden unter Ballaststoffen [518]. Dieser Effekt war ausgeprägter bei überwiegender Obstipation. Ballaststoffe waren nicht wirksam in der Verbesserung der sonstigen Abdominalbeschwerden. Lösliche Ballaststoffe vom Psyllium-Typ (syn. Flohsamen, Ispaghula) und Kalziumpolycarbophil waren wirksam, während unlösliche wie Korn und Weizenkleie nicht wirksam waren [519]. In einer kontrollierten, randomisierten Studie wurden 30 g Weizenkleie pro Tag mit 5 g partiell hydrolysiertem Guar Gum verglichen. Symptomerleichterung und Verträglichkeit waren besser unter Guar Gum [520]. Eine neue Metaanalyse aus dem Jahr 2015 zeigte eine deutliche Symptombesserung und Verringerung des abdominalen Schmerzes unter Einnahme von löslichen Ballaststoffen. Bei Nichtansprechen auf einen verwendeten löslichen Ballaststoff sollte der Therapieversuch beendet werden und auf einen anderen löslichen Ballaststoff gewechselt werden. Nicht lösliche Ballaststoffe blieben wirkungslos [521]. Moayyedi et al. bestätigten in ihrer Metaanalyse die Wirksamkeit von löslichen Ballaststoffen bei RDS, konnten jedoch keinen positiven Effekt von Kleie erkennen [522].

Aufgrund möglicher synergistischer Effekte kann in der Behandlung des Reizdarmsyndroms eine Kombination aus Ballaststoffen und ausgewählten Probiotika versucht werden [523]. Um die positiven Effekte von Ballaststoffen beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp zu steigern, sollte auf eine ausreichende Trinkmenge am Tag entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) geachtet werden [518].

EMPFEHLUNG 5-7

Auch bei Patienten mit Reizdarmsyndrom vom Diarrhoe-Typ kann eine Therapie mit löslichen Ballaststoffen eingesetzt werden.
[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar:

Auch bei Patienten vom Diarrhoe-Typ können Ballaststoffe erfolgreich eingesetzt werden [522, 524, 525]. Brot hat keinen anhaltenden positiven Effekt [526, 527]. In einem kleinen RCT konnte gezeigt werden, dass Psyllium (2 × 3,4 g) und Methylcellulose (2 × 2 g) keine vermehrte Gasproduktion bewirken [528]. Die genannten löslichen Ballaststoffe sind auf dem deutschen Markt in verschiedenen Präparaten erhältlich.

EMPFEHLUNG 5-8

Zu Nahrungsergänzungsmitteln* bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

*Wichtiger Hinweis: Dieses Statement bezieht sich ausdrücklich nicht auf Probiotika.

Probiotika werden in dieser Leitlinie aus systematischen Gründen nicht als Nahrungsergänzungsmittel abgehandelt und sind daher von diesem Statement ausgenommen; sie werden im Kapitel „Mikrobiom“ bewertet.

Kommentar:

Verschiedenste (Nicht-Probiotika-)Nahrungsergänzungsmittel werden für Verdauungsbeschwerden oder für das Reizdarmsyndrom angeboten. Eine klinische Studienlage zur Beurteilung möglicher therapeutischer Effekte gibt es nicht. Eine Beurteilung der Evidenz für eine Wirksamkeit ist daher nicht möglich.

EMPFEHLUNG 5-9 A

Bei Schmerzen, Blähungen und Diarrhoe als dominantes Symptom sollte eine Low-FODMAP-Diät (in 3 Phasen: Elimination, Toleranzfindung, Langzeiternährung) empfohlen werden³.
[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 5-9 B

Bei Obstipation als dominantes Symptom kann eine Low-FODMAP-Diät (in 3 Phasen: Elimination, Toleranzfindung, Langzeiternährung) empfohlen werden³.
[Empfehlungsgrad D, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 5-9 C

Eine begleitende medizinische Ernährungsberatung sollte empfohlen werden³.
[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole (FODMAPs) sind kurzkettige Kohlenhydrate, die im Dünndarm schlecht absorbiert werden. Sie werden spätestens im Dickdarm osmotisch aktiv und werden dort rasch fermentiert, sodass Bauchschmerzen, Blähungen und ein weicher, voluminöser Stuhlgang entstehen. Eine Ernährung mit einem niedrigen Anteil von FODMAPs wird bei Patienten mit RDS mit Blähungen oder Bauchschmerzen als dominantes Symptom empfohlen. Eine solche an FODMAP arme Ernährung eliminiert eine Reihe von Nahrungsmitteln, die in einer Ernährung zur Vermeidung von besonders gasbildenden Nahrungsmitteln noch enthalten sind. Die Low-FODMAP-Diät sollte dem Patienten von einem medizinischen Ernährungsberater/in präsentiert werden, um unnötige, zu starke Einschränkungen und eine Mangelernährung zu vermeiden und um orthorektische oder anorektische Patienten zu identifizieren. Die Low-FODMAP-Diät läuft praktisch so ab, dass in der Initialphase für 6–8 Wochen an FODMAP reiche Lebensmittel komplett gemieden werden (Phase der Elimination) und dann, nach Besserung der Symptome, Nahrungsmittel mit einem hohen Anteil an fermentierbaren Kohlenhydraten langsam wieder in die Ernährung einbezogen werden und so die individuelle Verträglichkeit

von bestimmten fermentierbaren Kohlenhydraten getestet wird (Phase der Toleranzfindung). Auf diese Weise entstehen die 3 Phasen der Elimination, der Toleranzfindung und der sich anschließenden Langzeiternährung.

Eine Reihe von Studien hat eine Verbesserung der Symptome beim RDS unter einer Restriktion von FODMAPs nachgewiesen [421, 515, 529–531]. In einer randomisierten, einfach blinden Cross-over-Studie wurden 30 Patienten mit RDS und 8 gesunde Kontrollen über jeweils 21 Tage mit einer Low-FODMAP-Kost oder einer normalen Kost (australische Ernährung mit einem moderaten Anteil an FODMAPs) im Cross-over-Design mit Washout-Periode behandelt. Unter der Low-FODMAP-Diät hatten die Patienten mit RDS, nicht aber die gesunden Kontrollen insgesamt signifikant weniger gastrointestinale Symptome mit einer Verbesserung in den Scores für Bauchschmerzen, Völlegefühl, Geblähtsein und Unzufriedenheit mit der Stuhlkonsistenz [532]. In einer anderen randomisierten Studie an 92 Patienten mit RDS und Diarrhoe wurde eine Low-FODMAP-Diät mit einer von einem Expertenkomitee als optimal empfohlenen Ernährung verglichen (häufige kleine Mahlzeiten, Vermeidung typischerweise Symptome auslösender Speisen, Beschränkung bei Alkohol und Kaffee). Es bestand kein signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit einer adäquaten Verbesserung ihrer Gesamtsymptome [531]. Allerdings zeigte die Low-FODMAP-Gruppe ein eindeutig besseres Ansprechen des Symptoms Schmerz (51 versus 23 %) und ein besseres Ansprechen der täglichen Scores für Bauchschmerzen, Geblähtsein, Stuhlkonsistenz, Stuhlfrequenz und dringliche Stuhleentleerungen.

Die Studienlage lässt also eine wirkliche Empfehlung für eine Low-FODMAP-Diät bei Bauchschmerzen, Blähungen und Diarrhoe als dominantes Symptom zu. Weil der Unterschied in der Effektivität gegenüber einer allgemein als gut empfohlenen Kost moderat ist, ist die Empfehlung „sollte“ und nicht „soll“. Bei der Obstipation als dominantes Symptom ist die Stärke der Empfehlung schwächer. Bei ihr kann die Low-FODMAP-Diät eingesetzt werden. Bei Reizdarmpatienten mit einer Obstipation ist unter einer Low-FODMAP-Diät die Supplementierung von wasserlöslichen Ballaststoffen empfohlen [533–536].

Kapitel 6: Psyche in der Therapie des Reizdarmsyndroms

EMPFEHLUNG 6-1

Bei Aufnahme einer Psychotherapie sollte die allgemein- sowie fachärztliche Betreuung weitergeführt werden.
[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Hausärzte haben nicht nur eine wichtige Funktion als „Gesundheitslotse“, sondern sind häufig langjährige Begleiter der Patienten. Meist obliegt ihnen die Koordination weiterführender Diagnostik sowie ambulanter und wenn nötig (teil)stationärer Therapien [537]. Wie bereits in den Vorbemerkungen zu Kapitel 4 ausgeführt, kann die langfristige Betreuung von schwereren Verläufen des RDS – in Abhängigkeit von Verfügbarkeit, Patienten-

3 Diese Empfehlung und die nachfolgenden Kommentare werden von der DGAKI nicht mitgetragen.

tenwünschen, ärztlicher Expertise sowie zeitlichen Ressourcen – primär bei einer der beteiligten Fachdisziplinen (Allgemeinmedizin, Gastroenterologie, Psychosomatik) liegen. Unabhängig davon bleibt die Bedeutung einer im Bedarfsfall interdisziplinären Versorgung der Patienten mit guter fachdisziplinübergreifender Kommunikation zentral wichtig [538].

EMPFEHLUNG 6-2A

Entspannungstherapie (z. B. nach Jacobson, autogenes Training) ist den Kontrollbedingungen nicht überlegen und sollte deshalb nicht als Monotherapie durchgeführt werden. *[Empfehlungsgrad B, Konsens]*

EMPFEHLUNG 6-2B

Strategien zur Stressvermeidung und/oder Krankheitsbewältigung (Coping) sollten individuell als adjuvante Maßnahmen empfohlen werden. *[Empfehlungsgrad B, Konsens]*

Kommentar:

Strategien zur Stressvermeidung, Entspannung und Krankheitsbewältigung umfassen ein weites Feld von nachgewiesenen wirksamen Bestandteilen teilweise krankenkassenfinanzierter, multimodaler Therapieprogramme bis hin zu kommerziellen Angeboten unklarer Wirksamkeit wie Kurse, Bücher oder Apps zu Themen wie „Entspannung“ und „Selbsthilfe bei Reizdarm“.

Grundsätzlich ist wichtig anzumerken, dass bei bestehender Indikation zur Psychotherapie keines der genannten Verfahren als alleinige Therapiemaßnahme eine Psychotherapie ersetzen kann. Bei Patientenwunsch, ergänzend zu einer Psychotherapie oder als Teil eines multimodalen Therapieprogramms, können diese Verfahren allerdings individuell eingesetzt und als hilfreich erlebt werden (vergleiche Kommentar **zur Empfehlung 6-3**).

Die Datenlage zu Entspannungsverfahren ist uneinheitlich, auch wird in der Literatur oft nicht zwischen Entspannungstherapie und Entspannungstraining unterschieden [539, 540]. In einer Metaanalyse von 2018 [540] zeigte sich klar ein Benefit der Entspannungsverfahren mit einer NNT von 6 (RR für ausbleibende Besserung = 0,80; 95 %-KI 0,65–0,98). Allerdings fand sich auch statistisch eine mittelgradige Heterogenität innerhalb der Studien ($I^2 = 61\%$, $p = ,01$). In einem älteren, noch umfassenderen Cochrane-Review [539] wurden u. a. Arbeiten untersucht, die nicht nur Entspannungstherapie, sondern auch Stressmanagement als alleinige Therapiemethode mit einer Kontrollbedingung verglichen. Hinsichtlich Symptomschwere wurden dabei mittlere Effektstärken nach 2–3 Monaten beschrieben. Sowohl bezüglich Bauchschmerzen und Lebensqualität als auch bezüglich Langzeiteffekte nach 6–12 Monaten erscheint das Bild widersprüchlich.

Geführte Selbsthilfemaßnahmen (guided self-help interventions) sind eine Möglichkeit, die Krankheitsbewältigung zu unterstützen [492]. In einer Metaanalyse, die solche – teilweise web-basierte – Selbsthilfemaßnahmen untersuchte, zeigten sich mittlere

Effektstärken hinsichtlich Symptomschwere (SMD: 0,72; 95 %-KI: 0,34–1,08) und große Effektstärken hinsichtlich Lebensqualität (SMD: 0,84; 95 %-KI: 0,46–1,22). Weder das Behandlungsformat noch der Kontakt zum Therapeuten von Angesicht zu Angesicht war ein Prädiktor für das Therapieergebnis. Subgruppenanalysen deuteten darauf hin, dass onlinebasierte Interventionen möglicherweise effektiver sind als andere Selbsthilfeforemate, wobei diese Aussage durch weitere Untersuchungen untermauert werden sollte.

EMPFEHLUNG 6-3

Psychotherapeutische Verfahren (siehe ► **Tab. 6-1**) sollen bei passender Indikation (siehe ► **Tab. 6-2**) als Teil des Behandlungskonzepts angeboten werden. *[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]*

Kommentar:

Es gibt deutliche Hinweise auf die Effektivität von Psychotherapien beim Reizdarmsyndrom, auch wenn die Qualität der Einzelstudien teilweise nur eingeschränkt ist [540]. Als Richtlinienpsychotherapieverfahren haben die Kognitive Verhaltenstherapie (Cognitive-behavioral therapy, CBT) sowie die Psychodynamische Therapie in Deutschland den Vorteil der Kassenfinanzierung und relativ hohen Verfügbarkeit.

Mit Abstand die meisten Studien existieren zur CBT. Diese erwies sich als wirksam und Kontrollbedingungen überlegen [540, 541]. In einer Metaanalyse basierend auf 18 RCTs fand sich allerdings keine Überlegenheit im Vergleich zu anderen psychologischen Behandlungsverfahren [541]. Einige wenige Studien stützen die mögliche Effektivität der CBT als internetbasierte Therapie, allerdings ist die Datenlage derzeit zu schwach für eine eindeutige Empfehlung [540]. Zur psychodynamischen Therapie existieren weniger Studien, aber auch diese erwies sich als wirksam [540].

Sowohl zur CBT als auch Psychodynamischer Psychotherapie ist anzumerken, dass die berichteten Outcome-Variablen meist allgemeiner Natur und nur manche spezifisch gastroenterologisch sind [541, 542].

Als einziges organspezifisches Verfahren gilt die bauchgerichtete Hypnose (gut-directed hypnosis, GDH), die in Deutschland allerdings meist nur an spezialisierten Zentren verfügbar ist. Bei ihr zeigen sich in mehreren Metaanalysen mittlere Effektstärken für Symptombesserung und RDS global am Ende der Therapie [485, 540, 543]. Als Vorteil der GDH gilt, dass das Verfahren niederschwellig und auch bei Patienten mit ambivalenter Psychotherapiemotivation versucht werden kann. Allerdings gelten schwere psychische Erkrankungen (z. B. schwere Depressionen und Panikstörungen) als relative Kontraindikation [544].

Als wirksam haben sich auch multimodale Therapieprogramme und Verfahrensmischformen erwiesen („multi-component psychological therapy“). Die untersuchten Programme enthielten hauptsächlich Elemente der Entspannungstherapie, Biofeedback, Patientenedukation und CBT. Aufgrund guter metaanalytischer Datenlage [540] scheint für sie eine Empfehlung gerechtfertigt, wobei im Einzelfall selbstverständlich geprüft werden muss, aus

► **Tab. 6-1** Geeignete psychotherapeutische Verfahren bei RDS.

- Kognitive Verhaltenstherapie
- Psychodynamische Psychotherapie
- Bauchgerichtete Hypnose (gut-directed hypnosis)
- Verfahrensmischformen (multi-component psychotherapy)

► **Tab. 6-2** Indikationen für Psychotherapie bei RDS.

- Mittelschwere bis schwerwiegende gastrointestinale Beschwerden, die die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen. Von einer relevanten Beeinträchtigung der Lebensqualität kann ausgegangen werden, wenn durch die Symptome die Lebensführung und Alltagsaktivitäten relevant eingeschränkt sind.
- Im Verlauf trotz adäquater medizinischer Behandlung nach 3–6 Monaten weiterhin bestehende gastrointestinale Beschwerden mit signifikanter Einschränkung der Lebensqualität oder bei Rezidiven z. B. im Rahmen von Belastungssituationen
- Patientenwunsch
- Psychische Komorbidität – Anhaltspunkte dafür können sein:
 - depressive, gedrückte Stimmung
 - Antriebsverminderung, erhöhte Ermüdbarkeit
 - Interessenverlust, Freudlosigkeit
 - sozialer Rückzug
 - pessimistische Zukunftsperspektive bis hin zur Suizidalität
 - ausgeprägte Ängste/Vermeidungsverhalten
 - dysfunktionale und auffällig intensive Inanspruchnahme des Gesundheitssystems (z. B. hartnäckiges Drängen auf Wiederholung bereits durchgeführter (unauffälliger) Diagnostik)

welchen Komponenten ein multimodales Programm besteht. Achtsamkeitsbasierte Therapieformen zeigten in Studien bei IBS kleine bis moderate Effektgrößen; aufgrund der geringen Zahl der Studien ist eine abschließende Empfehlung jedoch noch nicht möglich.

Hinsichtlich der grundsätzlichen Indikationsstellung zur Psychotherapie – gleich welches Verfahren – sind der Patientenwunsch, eine durch die gastrointestinale Symptomatik signifikant beeinträchtigte Lebensqualität sowie das Vorhandensein einer psychischen Komorbidität leitend [443].

EMPFEHLUNG 6-4

Bei Indikation zur Psychotherapie kann diese mit einer Psychopharmakotherapie kombiniert werden.
[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar:

Die NNT sowohl für die Psychotherapie als auch für Antidepressiva beim Reizdarmsyndrom wird auf etwa 4 Fälle berechnet [540, 545]. Die aktuelle Datenlage erlaubt auch bei Vorliegen einer relevanten psychischen Komorbidität zwar keine generelle Empfehlung zu einer Kombination aus Psychotherapie plus Psychopharmakotherapie beim RDS. Bei ausgewählten Patienten kann eine Kombination aber sinnvoll sein.

Kapitel 7: Mikrobiom in der Therapie des Reizdarmsyndroms: Präbiotika, Probiotika, Antibiotika, Fäkaler Mikrobiomtransfer

EMPFEHLUNG 7-1

Rifaximin sollte bei der Behandlung des anderweitig therapie-refraktären RDS ohne Obstipation erwogen werden.
[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Eine Metaanalyse aus 5 RCTs an Patienten mit RDS ohne Obstipation belegt für Rifaximin eine geringe, aber signifikante Wirksamkeit hinsichtlich der Linderung eines globalen Symptomscores und von Blähungen [546]. Die unerwünschten Wirkungen waren auf Placeboniveau [547]. Die wichtigste klinische Studie aus den in dieser Metaanalyse berücksichtigten Arbeiten ist die „Target 1/2-Studie“, die an 1260 RDS-Patienten ohne Obstipation zeigte, dass Rifaximin, 3 × 550 mg über 2 Wochen, im Vergleich zu Placebo eine signifikante Besserung von globalen Symptomen (primärer Zielparame-ter) und von Blähungen, abdominalen Schmerzen und ungeformtem Stuhl (Haupt-Sekundärparameter) bewirkt [548].

In einer neueren klinischen Studie an 692 RDS-Patienten vom Diarrhoe-/Schmerz-Typ konnte gezeigt werden, dass Rifaximin in der o. a. Dosis zu einer signifikanten Reduktion der abdominalen Schmerzen (Hauptzielparame-ter), aber nicht der Stuhlkonsistenz führt. Positive Effekte durch Rifaximin wurden auch auf Rezidivrate und „Urgency“ bei vergleichsweise wenig Nebenwirkungen beobachtet [549].

Die Wirkungen auf Schmerzen und Blähungen sind signifikant, aber moderat vor dem Hintergrund ausgeprägter Placeboeffekte in den Kontrollgruppen. Aus diesem Grund wurde der Empfehlungsgrad von A nach B abgestuft. Die Substanz hat für diese Indikation in Deutschland bislang keine Zulassung. Die Frage einer Resistenzentwicklung bei rezidivierender und oder längerfristiger Anwendung ist ungeklärt.

EMPFEHLUNG 7-2A

Ausgewählte Probiotika sollten in der Behandlung des RDS eingesetzt werden.
[Empfehlungsgrad B, Konsens]

EMPFEHLUNG 7-2B

Dabei kann die Wahl des Stamms nach der Symptomatik erfolgen.
[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar:

Vorbemerkung: Die Therapie des RDS mit Probiotika ist noch immer ein kontroverses Thema, was gleichermaßen auf (teilweise unberechtigte) Vorbehalte wie auf eine ungenügende Studienlage zurückzuführen ist.

Den nachfolgenden Kommentaren sind daher einige Erläuterungen voranzustellen:

1) Die aktuelle Literatur zeigt, dass Probiotika in der Therapie des RDS nicht generell als wirksam oder unwirksam eingestuft werden können. Vielmehr muss differenziert werden, für welche probiotischen Spezies bzw. Stämme bei welcher Patientengruppe Wirksamkeit in kontrollierten Studien nachgewiesen werden konnte. Durch eine solche differenzierte Betrachtungsweise wird die Materie komplexer, aber auch realistischer, und vermeintliche Widersprüche können teilweise erklärt werden [550, 551]. Daher zielen die folgenden Ausführungen in erster Linie darauf ab, die in Studien als wirksam dokumentierten Präparate auf der Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz zusammenzufassen.

2) Viele dieser Studien weisen Besonderheiten auf, die ihre gegenseitige Vergleichbarkeit erschweren, meist unmöglich machen (u. a. variable und uneinheitliche Kriterien, unscharf definierte Studienendpunkte). So bleibt beispielsweise unklar, ob ein Endpunkt „bowel movement difficulty“/„erschwerter Stuhlgang“ mit „Obstipation“ wirklich gleichgesetzt werden kann; analoges gilt für die mitunter zu beobachtende Gleichsetzung von Symptomen wie „Urge“ und „Diarrhoe“ oder „abdominales Unwohlsein“ und „Schmerzen“ etc. Nicht selten wird auch ein individuelles Symptom durch ein gegebenes Probiotikum in einer Studie günstig beeinflusst, in einer anderen aber nicht. Die daraus resultierenden Unschärfen in den Bezeichnungen der RDS-typischen Einzelsymptome verstärken die methodologischen Heterogenitäten weiter. Daher ist eine verlässliche Zuschreibung spezifischer therapeutischer Effekte auf diese Einzelsymptome nicht möglich.

3) Zwar ist der Begriff „Probiotika“ in seiner offiziellen Definition vitalen Mikroorganismen vorbehalten; er wird aber im allgemeinen Verständnis (und daher auch in dieser Leitlinie) für eine uneinheitliche Gruppe von Produkten verwendet, die auch unterschiedliche devitalisierte Zubereitungen enthalten können. Überdies gibt es Unterschiede in der formalen Produktbezeichnung: Die Mehrzahl der Präparate wird als Nahrungsergänzungsmittel vertrieben; andere sind als Arzneimittel oder derzeit noch als Medizinprodukt zugelassen. Diese Subdifferenzierungen sind in der Leitlinie und den nachstehenden Ausführungen bewusst nicht berücksichtigt, weil sie zum einen Gegenstand derzeit im Fluss befindlicher gesetzlicher Änderungen sind und somit ihre aktuelle Gültigkeit absehbar verlieren werden, vor allem aber, weil sie für die hier diskutierten Fragen der praktischen Anwendung von allenfalls nachgeordneter Relevanz sind.

Wirksamkeit: Die grundsätzliche Wirksamkeit von Probiotika wurde in mehreren Metaanalysen und systematischen Übersichtsarbeiten sowie prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) belegt: Die nachfolgende Evidenzbeurteilung basiert auf der systematischen Literatursuche, die bereits als Basis der ursprünglichen Leitlinie [552] herangezogen wurde, sowie einer erneuten systematischen Suche (2017) zur Erstellung des vorliegenden Updates (s. Leitlinienreport). Als Resultat wurden weitere 10 aktuelle systematische Übersichten und Metaanalysen identifiziert [552–560], von denen 4 ausreichend hochwertige methodische Qualität aufwiesen und zur Evidenzbewertung herangezogen werden konnten [552, 553, 558].

Die systematische Übersicht von Dimidi [552] basiert auf 14 Studien mit insgesamt 1182 Patienten mit chronischer Verstopfung, die die Einnahme von lebenden Probiotika mit Placebo verglichen. Die Ergebnisse zeigen eine Verringerung der Darmtransitzeit, eine höhere Häufigkeit und verbesserte Konsistenz des Stuhlgangs in der Gruppe mit Probiotika im Vergleich zu Placebo. Die insgesamt resultierende Evidenz wurde mit dem Evidenzgrad 2a bewertet; die Abwertung basiert auf der beschriebenen Inkonsistenz der Ergebnisse der Einzelstudien und auf schwerwiegenden Studienlimitationen.

Systematische Übersichten von Ford et al. [553] basieren auf 35 bzw. 53 Studien mit Vergleichen von Präbiotika, Probiotika oder Synbiotika mit Placebo an insgesamt 3452 bzw. 5545 Patienten mit Reizdarmsyndrom oder chronisch idiopathischer Verstopfung. In den Probiotika-Gruppen ergaben sich mit im Vergleich zu Placebo (bei insgesamt mäßiger Heterogenität zwischen den Einzelstudien) etwas verringerte Symptomscores und weniger Blähungen.

Die systematische Übersicht von Zhang [558] basiert auf einer systematischen Suche bis Oktober 2015. Es wurden 21 Studien mit insgesamt 1639 Patienten mit Reizdarmsyndrom eingeschlossen, die die Einnahme von Probiotika mit Placebo verglichen. Die Ergebnisse zeigen nach Einnahme von Probiotika im Vergleich zu Placebo eine um 80 % verbesserte Ansprechrate der globalen RDS-Symptomatik und eine verbesserte Lebensqualität, jedoch keine Unterschiede bei Einzelsymptomen wie Bauchschmerzen und Blähungen. Heterogenitätsanalysen zeigten diverse Unterschiede in Abhängigkeit vom Studienprotokoll, z. B. zwischen Einzeltherapien und Kombinationstherapien, Dosierungen und Einnahmedauer. Auch wenn die vorhandene Evidenz den Evidenzgrad 1a erreicht, resultiert daraus aufgrund dieser Studienlimitationen eine Abstufung auf eine „Sollte“-Empfehlung.

Die positive Evidenz beruht (zusätzlich zu diesen systematischen Übersichten) auch auf einer Fülle von kontrollierten Einzelstudien [561–563]. Dazu zählen neben den bereits in der ursprünglichen Leitlinie bewerteten randomisierten Studien auch zwischenzeitlich publizierte neuere RCTs (Publikationszeitraum zwischen 2014 und 2017), von denen 28 mit ausreichender Qualität analysiert werden konnten. Fünf dieser RCTs waren bereits in die 30. g. systematischen Übersichten eingeschlossen und deshalb in der vorliegenden Bewertung ausgeschlossen, um Doppelungen zu vermeiden [564–568]; weitere 3 Studien behandelten Vergleiche zwischen Probiotika und einer anderen aktiven Therapie und wurden deshalb ebenfalls aus der Bewertung ausgeschlossen [561–563]. Bewertet wurden daher die verbleibenden 20 RCTs [508, 569–587]. Diese schließen zwischen 26 und 391 Patienten mit verschiedenen Symptomen und Schweregraden des RDS ein. Verglichen werden Ergebnisse zum Vergleich von Einzel- oder Kombinationspräparaten von Probiotika und Placebo über einen Zeitraum von 4–8 Wochen. 14 der 20 Studien berichteten in der Gruppe mit Probiotika im Vergleich zu Placebo stärkere Effekte (Allgemeinbefinden, Lebensqualität und/oder Linderung klinischer Einzelsymptome wie Leibschmerzen, gestörter Stuhlgang). In 6 Studien [508, 571, 572, 577, 583, 585] wurde weder

für die Gesamtpopulation noch für einzelne Subgruppen eine Verbesserung von Symptomen nachgewiesen. Die Präparate wurden durchweg gut vertragen.

Im Folgenden werden (unter bewusstem Verzicht auf Vollständigkeit) exemplarisch einzelne in Deutschland gebräuchliche probiotische Stämme kurz kommentiert, für die in RCTs signifikant positive Effekte beim RDS gezeigt werden konnten. Anzumerken ist dabei aber, dass es sich z. T. auch um kleine Studien mit Pilotcharakter handelt, deren (vorläufige) Ergebnisse in konfirmativen Studien zu bestätigen wären.

Bifidobacterium infantis 35 624: Zu diesem Stamm liegen 5 RCT vor [582, 588–590]. Unter 8-wöchiger Behandlung von 80 RDS-Patienten war eine Dosis von 10^{10} KbE mit gebesserten Leibschmerzen und Blähungen assoziiert [588]. In einem weiteren RCT an 362 Frauen mit RDS mit 3 verschiedenen Dosierungen waren 10^8 KbE (die mittlere Dosis) für 4 Wochen ebenfalls wirksam [589]. Bei 275 weiteren Patienten fanden sich ebenfalls günstige Effekte [582]. Dem gegenüber stehen 2 negative Studien an 302 bzw. 117 Patienten [582, 590].

Bifidobacterium longum NCC3001: Ein RCT (6 Wochen) untersuchte 44 RDS-Patienten mit Diarrhoe oder gemischtem Stuhlmuster sowie Angstzuständen und/oder Depressionen [581]. *B. longum* NCC3001 senkte gegenüber Placebo den Depressions-Score und besserte die Lebensqualität. Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Angst- oder RDS-Symptome.

Bifidobacterium animalis DN173 010: Dieses Bakterium ist (neben anderen *Lactobacillus*-Stämmen) in entsprechend gekennzeichneten (Trink-)Joghurts enthalten. In einer Studie an RDS-Patienten vom Obstipationstyp wurde eine geringfügige Abnahme globaler Symptome sowie von Blähungen berichtet [591]. In einer weiteren RCT wurde bei gesunden Frauen beobachtet, dass die Transitzeit reduziert und somit Obstipationsbeschwerden günstig beeinflusst werden könnten [592].

Bifidobacterium bifidum MIMBb75: Ein RCT an 122 Patienten mit RDS hat gezeigt, dass das Präparat als Lebendkeimprodukt im Vergleich zu Placebo wirksamer ist zur Behandlung der globalen Symptomscores und Verbesserung der Lebensqualität. Auch bei den RDS-typischen Einzelsymptomen Schmerzen, Blähungen und Stuhlnunregelmäßigkeiten war das Präparat überlegen [593].

Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843): Dazu ist die Studienlage uneinheitlich [585, 594–597]. Drei RCTs berichten positive Effekte auf Schmerzen und Blähungen [594, 595, 597]; 2 RCTs finden keine Vorteile gegenüber Placebo [585, 596].

Lactobacillus brevis KB 290, natürlicherweise in Kefir enthalten, erreichte in einer placebokontrollierten Crossover-Studie ($n = 35$) keine größere Symptombesserung als Placebo [598]. Demgegenüber besserten sich in einem anderen RCT an 44 Patienten mit RDS und Diarrhoe unter 12-wöchiger gemeinsamer Verabreichung zusammen mit Beta-Carotin Bauchschmerzen und Stuhlfrequenz stärker als unter Placebo [570].

Lactobacillus acidophilus NCFM: In 2 RCTs (12 Wochen) besserten sich bei RDS-Patienten darunter gegenüber Placebo der IBS-SSS [574] sowie abdominelle Schmerzen [574, 599].

Lactobacillus gasseri CP2305 bewirkte im Vergleich mit Placebo bei 30 RDS-Patienten mit Obstipation- und/oder Diarrhoe-Prädominanz in allen Gruppen eine Verbesserung der Stuhlkonsistenz [578].

Lactobacillus reuteri (DSM 17 938) steigerte gegenüber Placebo in einem RCT bei 40 Patienten mit RDS vom Obstipationstyp die wöchentliche Stuhlfrequenz [579]. Allerdings zeigten sich in einer älteren Studie an 54 Patienten keine Unterschiede zu Placebo [600].

Lactobacillus casei Shirota: Dazu wurden in den RCTs teilweise leichte Überlegenheit gegenüber Placebo, ansonsten eher uneinheitliche Effekte beobachtet [586, 601, 602].

Bacillus coagulans MTCC 5856: In 3 RCTs wurden positive Effekte auf RDS-Symptome nachgewiesen: In einer kleinen placebokontrollierten Studie an 36 neudiagnostizierten Patienten mit RDS vom Diarrhoe-Typ waren nach 90-tägiger Behandlung Blähungen, Diarrhoe und abdominelle Schmerzen gegenüber der Placebogruppe verbessert [575]. Weitere RCTs bestätigten die Wirkung auf Diarrhoe [603] bzw. Blähungen [604].

Escherichia coli DSM 17 252: Dieses Suspensionspräparat enthält ein Bakterienkonzentrat bestehend aus $1,5\text{--}4,5 \times 10^7$ lebenden Zellen und Autolysat und war in einem RCT an 298 Patienten mit RDS für die RDS-typischen Symptome wirksamer als Placebo [605].

Saccharomyces cerevisiae boulardii: In einem RCT (8 Wochen) an 179 RDS-Patienten mit abdominellen Schmerzen und Unwohlsein war das Präparat gegenüber Placebo überlegen [580]. Ähnliche Befunde erbrachte ein weiteres RCT [584].

Multispezies-/Kombinationspräparate: Es liegen zahlreiche Daten zu unterschiedlichen Zusammensetzungen vor, wobei es für die jeweilige Mixtur in der Regel nur eine Studie gibt, also eine Bestätigung der Ergebnisse fehlt. Daher sind in diesem Rahmen nur exemplarische Erwähnungen möglich. Die Kombinationsmischung aus *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* war in einem RCT effektiver als Placebo bei Patienten mit Gasbeschwerden [606]. Ein kombinierter Symptom-Score und Schmerzen wurde durch die Kombination *Lactobacillus rhamnosus*/*Bifidobacterium breve*/*Propionibacterium freudenreichii* überlegen gebessert [607]. Das Kombinationspräparat „LAB4“ (bestehend aus 2 Stämmen von *Lactobacillus acidophilus* CUL60/NCIMB 30 157 und CUL21/NCIMB 30 156, *Bifidobacterium lactis* CUL34/NCIMB 30 172 und *Bifidobacterium bifidum* CUL20/NCIMB 30 153) war in einem weiteren RCT wirksamer als Placebo hinsichtlich Globalsymptomatik (SSS Score) und Lebensqualität [608]. Die Kombination von *Lactobacillus plantarum*/CECT7484 /CECT7485 mit *Pediococcus acidilactici*/CECT7483 verbesserte die Lebensqualität besser als Placebo [565]. Weitere Einzelstudien liegen auch für andere Kombinationspräparate vor [567–569, 572, 573, 576, 587].

Zusammengefasst zeigen die systematischen Übersichten und Einzelstudien trotz ihrer methodologischen und qualitativen Heterogenität, dass Probiotika die relevanten Symptome des Reizdarmsyndroms reduzieren können. Signifikante Verbesserungen wurden berichtet sowohl für die typischen Einzelsymptome des RDS (u. a. Schmerzen, Blähungen, Stuhlfrequenz und -konsistenz) als auch für die Lebensqualität und die allgemeine Zufriedenheit der Studienteilnehmer. Die Daten sprechen dafür, dass Unterschiede im Hinblick auf die Wirksamkeit zwischen verschiedenen Bakterienstämmen, Einzel- und Kombinationstherapien, Dosierungen und Einnahmedauer bestehen dürften. Da die einzelnen dieser Variablen aber meist nur jeweils einmal untersucht wurden,

bleibt nach wie vor unsicher, ob diese Unterschiede reproduzierbar und damit derzeit von praktischer Relevanz sind. Deshalb bildet die verfügbare Evidenz keine belastbare Grundlage für differenzierte Graduierungen der Empfehlung im Hinblick auf einzelne Stämme bzw. Kombinationspräparate und/oder Applikationsmodalitäten. Auch dadurch erlaubt die Studienlage keine solide Voraussage dazu, ob im Einzelfall ein gegebenes Präparat bei einem individuellen Patienten überhaupt anspricht, ggf. in welchem Ausmaß, und für welches Symptom. In der Konsequenz ist es sinnvoll, jeden Behandlungsversuch mit Probiotika zunächst als probatorisch zu konzipieren und nur nach überzeugender Beschwerdelinderung fortzuführen (zu Einzelheiten siehe auch Kapitel 4) (► **Tab. 7-1**).

EMPFEHLUNG 7-3

Zu Präbiotika in der Behandlung des Reizdarmsyndroms kann keine Empfehlung abgegeben werden.
[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar:

Präbiotika sind unverdauliche Nahrungsbestandteile, die den Wirtsorganismus günstig beeinflussen, indem sie das Wachstum oder die Aktivität von bereits residenten Bakterien im Kolon stimulieren [609]. Sogenannte Ballaststoffe (auch Quellmittel genannt) haben ebenfalls präbiotische Eigenschaften, aber nicht nur, sondern es kommt auch zu physikalischen Effekten (u. a. Vergrößerung des Stuhlvolumens), sodass unklar ist, was das Wirkprinzip ist. Sie werden deshalb gesondert betrachtet.

Das am häufigsten untersuchte Präbiotikum ist Inulin. Der Versuch einer Metaanalyse zur Therapie mit Präbiotika beim Reizdarmsyndrom scheiterte 2014 aufgrund mangelnder Evidenz [553]. Zwischenzeitlich haben noch 2 weitere kontrollierte Studien das Bild nicht klarer gemacht. Inulin wurde bei Kindern gegen Probiotika und Synbiotika verglichen und war weniger wirksam [610]. Bei 44 Erwachsenen mit Reizdarmsyndrom wurden Transgalactooligosaccharide gegen Placebo verglichen und zeigten global sowie bei einzelnen Symptomen gute Wirkungen. Darüber hinaus erfüllten sie auch die Grundidee von Präbiotika, indem die Zahl der fäkalen Bifidum-Bakterien erhöht wurde [611].

EMPFEHLUNG 7-4

Zum fäkalen Mikrobiomtransfer (FMT, Stuhltransplantation) bei der Behandlung des RDS kann keine Empfehlung abgegeben werden.
[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar:

Der Transfer von Stuhl einer fremden Person in den Darm eines Patienten mit RDS ist sicherlich eine grundlegende mikrobiologische Behandlung. Außer Fallberichten gibt es inzwischen mehrere kontrollierte Studien, die auf durchweg allenfalls moderate therapeutische Effekte bei Patienten mit RDS hinzuweisen scheinen.

► **Tab. 7-1** In randomisierten, kontrollierten Studien an Patienten mit RDS positiv getestete probiotische Stämme bzw. Multispeziespräparate (exemplarische Auswahl).

Probiotischer Stamm	Referenzen
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35 624	[582, 588–590]
<i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001	[581]
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN173010	[591, 592]
<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	[593]
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	[585, 594–597]
<i>Lactobacillus brevis</i> KB290	[570, 598]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM	[574, 599]
<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305	[578]
<i>Lactobacillus reuteri</i> (DSM 17938)	[579, 600]
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	[586, 601]
<i>Bacillus coagulans</i> MTCC 5856	[575, 603, 604]
<i>Escherichia coli</i> (DSM 17252)	[605]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	[564, 580, 584]
Multispecies Produkte	[565–569, 572, 573, 576, 587, 606–608]

Diese Zusammenstellung soll lediglich zur Orientierung zu oft eingesetzten probiotischen Stämmen dienen, zu denen randomisierte, kontrollierte Studien mit positiven Effekten auf Symptome, Befindlichkeiten und/oder Lebensqualität im Rahmen des RDS vorliegen; sie kann aufgrund der oben erwähnten methodischen Limitationen naturgemäß keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

Neben dieser präliminären Evidenz bleibt eine Vielzahl komplexer technischer, ethischer und Sicherheitsfragen derzeit noch ungeklärt.

Kapitel 8: Nicht symptomsspezifische medikamentöse Therapie

EMPFEHLUNG 8-1

Für eine Therapie mit Pankreasenzymen bei RDS kann keine Empfehlung abgegeben werden.
[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar:

Zu dieser Fragestellung liegen weiterhin keine verwertbaren Studien zum Einsatz von Pankreasenzymen bei Reizdarm vor.

EMPFEHLUNG 8-2

Eine Therapie mit Mesalazin bei RDS sollte nicht erfolgen.
[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Es gibt zwar eine Reihe von Studien mit Mesalazin, die auf Sekundärparameter (Mikrobiom, Immunbiomarker) eine positive Wirkung nachweisen [612, 613]. Die vorliegenden randomisierten und placebokontrollierten klinischen Studien (soweit verwertbar) zeigen aber überwiegend negative Resultate oder allenfalls positive Hinweise in Post-hoc-Subgruppenanalysen.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenter-Studie erhielten 185 RDS-Patienten (Rome III) entweder Mesalazin 3 × 800 mg/Tag oder Placebo über 12 Wochen und wurden dann nochmals 12 Wochen nachbeobachtet. Die Mesalazin-Behandlung zeigte weder beim primären Behandlungsendpunkt (Anteil der Responder 68,6 % vs. 67,4 %) noch beim sekundären Behandlungsendpunkt (Overall Symptom Improvement) eine signifikante Wirkung. Lediglich in einer post hoc durchgeführten Subgruppenanalyse zeigt sich ein Vorteil bei Patienten mit einer starken Symptomverbesserung [614].

In einer weiteren doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 136 RDS-Patienten (Rome III) wurde 2 × 2 g Mesalazin pro Tag über 3 Monate mit Placebo verglichen. Mesalazin hatte gegenüber Placebo keinen signifikanten Einfluss auf abdominalen Schmerz, Stuhlbeschaffenheit oder den Prozentsatz der Patienten mit zufriedener Symptombesserung. Erst eine post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zeigte eine mögliche Symptomverbesserung bei 13 Patienten mit einer postinfektösen Reizdarmsymptomatik (PI-RDS) [615].

Die negative Empfehlung erfolgt angesichts der relevanten Risiken einer längerfristigen Mesalazin-Behandlung (u. a. Pankreatitis, Nephritis) [616].

EMPFEHLUNG 8-3

Für eine Therapie mit Antihistaminika bei RDS kann keine Empfehlung abgegeben werden.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar:

Auch wenn sich die Studienlage und die In-vitro-Datenlage verbessert haben [617–619], kann zu einer generellen Therapie mit Antihistaminika noch keine Empfehlung abgegeben werden. Zudem besitzt die Substanzgruppe dafür keine Zulassung.

In einer Studie zur Sensitivierung von enterischen Neuronen wurde in einer prospektiven, placebokontrollierten Studie der Einfluss von Ebastin, einem H1-Rezeptor-Antagonisten, bei Patienten mit RDS-Symptomen untersucht. Histamin führte zu einer Sensitivierung des TRPV1-Rezeptors in vitro, und dies konnte durch Ebastin blockiert werden.

In dem klinischen Teil der Studie wurde nach einer 2-wöchigen Run-in-Phase der H1-Rezeptor-Antagonist Ebastin (20 mg/die, n = 28) oder Placebo (n = 27) für 12 Wochen gegeben und die Rektumsensitivität und die gastrointestinalen Symptome wurden evaluiert. Ebastin reduzierte die rektale Sensitivität bei der Barostat-Dehnung, verbesserte die Symptombefreiheit (Ebastin 46 % vs. Placebo 13 %; P = ,024) und reduzierte die abdominalen Schmerz-Scores (Ebastin 39 ± 23 vs. Placebo 62 ± 22; P = ,0004)

[177]. Es ist sicherlich notwendig, diese interessanten Daten mittels einer größeren randomisierten, prospektiven Studie zu verifizieren.

Kapitel 9: Komplementäre Therapie

Hintergrund

Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition komplementärer und alternativer Therapieverfahren. Die angloamerikanische Literatur unterscheidet weniger in alternativ und komplementär und verwendet den gemeinsamen Terminus „complementary and alternative medicine“ (CAM), der sich inzwischen international an vielen Stellen durchgesetzt hat. Der Begriff komplementärmedizinische Verfahren umfasst, dass die angewendeten Behandlungsmethoden additiv, d. h. als Ergänzung zu konventionellen Standardtherapien, angewendet werden. Verfahren, die die konventionellen Standardtherapien ausschließen, werden als „alternative Therapieverfahren“ bezeichnet. Die Bezeichnung „alternative Therapieverfahren“ reflektiert dabei in der Regel nicht die übliche Anwendungssituation in Deutschland, da komplementärmedizinische und naturheilkundliche Therapien nicht das Selbstverständnis haben, eine Alternative zur konventionellen Therapie darzustellen.

Die aktuelle Literatur spricht bei kombinierter Anwendung konventioneller und komplementärer Methoden von integrativer Medizin. Ein multimodaler Therapieansatz im Sinne der Integrativen Medizin umfasst neben konventionellen Therapieverfahren naturheilkundliche und komplementäre Selbsthilfestrategien und Module der Lebensstilmodifikation, um so ein individuell optimales Therapiekonzept für den einzelnen Patienten zu gestalten.

EMPFEHLUNG 9-1

Pfefferminzöl hat sich als wirksam zur Behandlung vor allem der RDS-Symptome „Schmerz“ und „Blähungen“ erwiesen und soll erwogen werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar (u. a.):

Pfefferminzöl gilt (gerade auch international) als etabliertes, potentes Spasmolyticum mit 1A-Wirksamkeitsevidenz beim RDS. Eine aktuelle Metaanalyse zu 9 RCTs [620] (N = 726; davon ein RCT mit 50 Kindern) kommt zu dem Schluss, dass Pfefferminzöl in magensaftresistenten Kapseln zur Behandlung des Reizdarmsyndroms kurzfristig effektiv angewendet werden kann. Zur langzeitlichen Anwendung fehlen Daten. Es zeigten sich signifikante Effekte hinsichtlich Bauchschmerzen und generellen IBS-Symptomen. Allerdings wird innerhalb dieser MA nicht zwischen den verschiedenen Subtypen unterschieden, und die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Nebenwirkungen ist signifikant erhöht (allerdings nur leicht und vorübergehend, beispielsweise Sodbrennen durch unsachgemäße Anwendung der Kapseln). Die in die MA eingeflossenen Pfefferminzölpräparate sind größtenteils in Deutschland zugelassen und verfügbar. Ein aktueller RCT [621] (N = 72), der in die MA noch nicht inkludiert werden konnte, zeigt,

dass bei RDS-D und RDS-A die Anwendung von Pfefferminzöl gegenüber Placebo nach 24 h überlegen in der generellen RDS-Symptomatik und bezüglich Bauchschmerzen/Unwohlsein sowie Darmbewegungen ist. Nach 28 Tagen zeigt sich eine signifikante Überlegenheit bezüglich der generellen RDS-Symptomatik, Bauchschmerzen/Unwohlsein, Blähungen/Spannungsgefühl, Schmerzen beim Ablassen sowie Darmbewegungen [622].

EMPFEHLUNG 9-2

Mehrere weitere phytotherapeutische Präparate haben sich als wirksam zur Symptomlinderung erwiesen (► **Tab. 9-1**) und sollten individuell ins Behandlungskonzept integriert werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Zwei hochwertige Metaanalysen zur Phytotherapie bei RDS liegen vor, die aber für kaum ein Präparat mehr als eine Studie identifizieren konnten und veraltet sind [623, 624]. Eine Zusammenfassung ist aufgrund der Unterschiedlichkeit der Präparate nicht sinnvoll, weswegen zur Phytotherapie die einzelnen Studien vorgestellt werden. *Capsicum annuum* (Spanischer Pfeffer, Capsaicin) zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede zu Placebo hinsichtlich Blähungen und Schmerzen. Außerdem gab es deutliche Abbruchraten aufgrund von Schmerzen in der Pepper-Gruppe [625]. *Fumaria* (Erdrauch) und *Kurkuma* zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede zu Placebo hinsichtlich Blähungen und Schmerzen [626]. *Berberin* zeigt sich als wirksam hinsichtlich Diarrhoe und Schmerzen beim RDS-Subtyp Diarrhoe. Es zeigte sich außerdem ein signifikanter Effekt auf die Lebensqualität [627]. In der Studie wurde allerdings ein Auszug verwendet, weswegen das Präparat innerhalb der vorliegenden Studie nur bedingt der Phytotherapie zuzuordnen ist. Hinsichtlich *Aloe vera* gibt es keine Hinweise zur Wirksamkeit [628]. Ein koreanisches Präparat *Gwakhyangjeonggisang* (GJS; *Kkako-shoki-san* bei Kampo; *Huoxiang-zhengqi-san* bei TCM) zeigt sich als nicht wirksam hinsichtlich Schmerzen und Blähungen beim RDS-Subtyp Diarrhoe [629]. Ein Ayurveda-Präparat aus *Murraya koenigii* (Curry), *Punica granatum* (Granatapfel) und *Curcuma longa* (Kurkuma) zeigte im Vergleich zum Placebo keinen signifikanten Effekt auf Symptome und Lebensqualität beim RDS-Subtyp Diarrhoe [630]. *STW-5* (*Iberis Amara*, Angelikawurzel, Kamillenblüten, Kümmelfrüchte, Mariendistelfrüchte, Melissenblätter, Pfefferminzblätter, Schöllkraut und Süßholzwurzel) und *STW-5-II* (*Iberis Amara*, Kamillenblüten, Kümmelfrüchte, Melissenblätter, Pfefferminzblätter und Süßholzwurzel) zeigten positive Effekte auf IBS-SS generell und abdominale Schmerzen im speziellen. *Iberis Amara* (bittere Schleifenblume) allein hatte keine positiven Effekte [631]. In diese Studie wurden auch RDS-O-Patienten eingeschlossen, eine getrennte Analyse für die Patienten mit RDS-O erfolgte aber nicht. Ingwer allein hatte keine positiven Effekte auf das RDS [632]. Johanniskraut hatte keinen positiven Effekt auf IBS-Symptome und Lebensqualität. Bezogen auf Diarrhoe-Symptomatik schnitt es schlechter ab als Placebo [633]. Das tibetanische Phytopharmakon *Padma*

(Gemisch aus 15 Pflanzenextrakten (u. a. anthrachinonhaltig!) und Mineralien (u. a. Natriumsulfat und Magnesium!)) zeigte sich nach 3 Monaten effektiv in der Behandlung von RDS-Subtyp Obstipation hinsichtlich Schmerzen und deren Einfluss auf das Alltagsleben, Obstipation, Blähungen, Spannungsgefühl und unvollständiger Entleerung [634].

Warme Kümmelölaufgaben zeigen für die Gesamtstichprobe signifikante Effekte auf generelle Symptome verglichen mit nicht erwärmtem Olivenöl, nicht aber im Vergleich zu erwärmtem Olivenöl. Sie zeigten aber keine signifikanten Effekte auf Lebensqualität. Bei Subgruppenanalysen für RDS-Subtyp Mixed zeigten sich signifikante Effekte auch gegenüber dem erwärmten Olivenöl; bzgl. RDS-Subtyp Obstipation war keiner der Effekte mehr signifikant. Bzgl. der sekundären Outcomes zeigte sich innerhalb der Subgruppenanalyse ein signifikanter Effekt auf die Lebensqualität [635].

EMPFEHLUNG 9-3

Yoga sollte im Rahmen eines komplementären Behandlungskonzepts angeboten werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Ein SR mit 6 RCTs (N = 273) belegt für Yoga eine bessere Wirksamkeit bei RDS als konventionelle Behandlungen, mit sign. verbesserten Darmsymptomen, IBS-SSS, Angst, Lebensqualität und physischer Funktionalität [636]. RDS-Subtypen wurden für die Outcomebetrachtung allerdings nicht unterschieden. Schmerzen konnten laut einem RCT nicht signifikant gelindert werden, allerdings extremster Schmerz schon (auch nach 2 Monaten Follow-up). Obstipation kann durch Yoga laut einem RCT signifikant verbessert werden [637]. Laut 2 RCTs traten kaum/keine Nebenwirkungen auf. Da bei funktionellen Störungen zudem aktive Verfahren zu favorisieren sind, ist Yoga eine potenziell vielversprechende Therapieoption [638–640].

EMPFEHLUNG 9-4

Akupunktur und Moxibustion können zur Steigerung der Lebensqualität bei Patienten mit RDS eingesetzt werden.

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar: (Zusätzlich Informationen in ► **Tab. 9-1**)

Eine Cochrane-MA [641] aus 17 RCTs (N = 1806) zeigt, dass im Vergleich zu Sham-Akupunktur sich keine Überlegenheit der Akupunktur zeigt – weder hinsichtlich der Symptomschwere noch bezogen auf die Lebensqualität. Akupunktur führte im Vergleich zu pharmakologischen Interventionen zu signifikant verringerter Symptomschwere. Im Vergleich zur Behandlung mit Probiotika und Psychotherapie zeigte sich hinsichtlich der Symptomschwere kein Unterschied nach Behandlung. Als Zusatzbehandlung zu Psychotherapie und TCM wies Akupunktur zur Linderung der Symptomschwere einen Mehrwert auf. Im Vergleich zu

► **Tab. 9-1** zeigt weder Evidenzgrade noch Empfehlungsgrade, weil die Studienlage dafür unzureichend bzw. zu heterogen ist. Sie soll vielmehr lediglich zur Orientierung dienen, zu welchen Interventionen signifikante positive Effekte (x) auf mindestens eines der typischen Leitsymptome des RDS und/oder den globalen RDS-Symptomkomplex („Global Relief“) gezeigt werden konnten. Die Evidenzbeurteilung basiert auf der vorstehend im Detail beschriebenen systematischen Literatursuche.

Intervention	Schmerzen	Blähungen	Obstipation	Diarrhoe	Globaler RDS-Symptomkomplex
1. Ganzheitliche Medizinsysteme					
TCM [645–647]					
Akupunktur [641–644]					x
Kampo [648]	x	x			
Homöopathie [649]					
2. Mind–Body-Medizin					
Relaxation [650]	x	x	x	x	
Biofeedback Hypnotherapie [651]					x
Fußreflexzonenmassage [652]					
Yoga [636]			x		x
Mindfulness-Based Stress Reduction [653]	x	x	x	x	x
3. Phytotherapie					
Pfefferminzöl [620, 621]	x	x			
Weitere interne Phytotherapeutika					
Capsicum annuum (Spanischer Pfeffer, Capsaicin) [625]					
Fumaria (Erdrauch) [626]					
Kurkuma [626]					
Berberin [627]	x			x	x
Aloe vera [628]					
GJS [629]					
Ayurveda (Curry, Granatapfel, Kurkuma) [630]					
STW-5 [631]	x				
STW-5-II [631]	x				
Iberis Amara (bittere Schleifenblume) [631]					
Johanniskraut [633]					
Ingwer [654]					
Carmint [655]	x	x			
Padma Lax [634]	x	x	x		
Externale Phytotherapeutika					
Heiße Kümmelölaufgaben [635]					x
4. Diverse					
Körperliche Bewegung [490, 491, 656]			x		
Self-management support interventions [657]					
Comprehensive care management [496]		x	x		x

keiner speziellen Behandlung hat Akupunktur einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und die Symptomschwere. Problematisch ist die fehlende Differenzierung zwischen den RDS-Subtypen und RDS-Symptomen. Eine weitere MA [642] aus 6 RCTs (N = 664) kommt zu dem Schluss, dass Akupunktur effektiv in der Behand-

lung des RDS ist. Es wurde allerdings nicht zwischen den verschiedenen Subtypen oder verschiedenen Symptomen differenziert. Eine MA [643] aus 20 RCTs (bzw. 9 für MA; N = 1624) zeigte für Moxibustion im Vergleich zu Sham-Moxibustion, keiner Behandlung oder pharmakologischer Behandlung, dass

- Moxibustion in Kombination mit Akupunktur
 - einer pharmakologischen Behandlung signifikant überlegen war hinsichtlich globaler Symptome. Subgruppenanalysen zu RDS-D favorisierten auch Moxibustion mit Akupunktur
 - kein Unterschied zu Probiotika
- Moxibustion als Ergänzung zu anderen Behandlungsverfahren: möglicherweise Add-on-Effekt zu Hydrotherapie und Psychotherapie
- Moxibustion in Kombination mit Akupunktur vs. Sham-Moxibustion in Kombination mit Sham-Akupunktur: keine signifikanten Gruppen-Unterschiede

Speziell für den RDS-Subtyp D zeigt eine MA [644] aus 7 RCTs (bzw. 5 für MA; N = 568), dass für Moxibustion im Vergleich zur westlichen Schulmedizin bezüglich der Verbesserung von Schmerz und abnormalem Stuhlgang kein Unterschied besteht, Moxibustion hinsichtlich Bauchauftreibung und Stuhlfrequenz überlegen war.

Fazit Akupunktur/Moxibustion:

Evidenz für die Wirksamkeit von Akupunktur/Moxibustion liegt vor allem für RDS-Subtyp Diarrhoe vor. Sham-Akupunktur/Moxibustion war allerdings gleich wirksam, weswegen ein akupunktur-spezifischer Effekt fraglich ist. Kaum Unterscheidungen bzgl. der Subtypen und einzelner Symptome. Ein positiver Effekt vor allem auf die Lebensqualität scheint aber nachweisbar.

EMPFEHLUNG 9-5

Zu TCM und Kampo kann keine Empfehlung abgegeben werden.
[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar:

Kampo: Ein Review [648] mit 2 RCTs (N = 282) und 14 Fallstudien zu Kampo zeigt in Bezug auf die RCTs, dass für das Präparat „keishikashakuyakuto“ erste Evidenz zur Wirksamkeit vorliegt (basierend auf den RCTs). Besonders Patienten mit Subtyp RDS-D scheinen hinsichtlich der Schmerzen zu profitieren. Weitere Studien müssen folgen, um die Wirksamkeit von Kampo bei RDS zu bekräftigen.

TCM: Eine MA [646] (19 RCTs, N = 1510) zum RDS-Subtyp Obstipation verglich TCM mit Fokus auf der Leber mit westlicher Schulmedizin hinsichtlich eines globalen Wirksamkeitsmaßes und kommt zu dem Ergebnis, dass TCM wirksamer ist. Die Studienqualität der inkludierten RCTs ist allerdings sehr gering und ein Publikationsbias wurde bestätigt, weswegen diese Ergebnisse kaum zu verwenden sind. Eine MA [658] (7 RCTs, N = 954) zum RDS-Subtyp Diarrhoe verglich TCM mit Placebo und kommt zu dem Ergebnis, dass TCM wirksam ist bzgl. globaler Verbesserung der Symptome und Schmerzen. Keine sign. Effekte zeigten sich auf die Lebensqualität. Ein weiteres systematisches Review mit Metaanalyse [624] hat 19 Studien zur TCM-Kräutertherapie eingeschlossen. Endpunkte waren ein globaler Symptomscore sowie RDS-Einzelsymptome und Lebensqualität. Es erfolgt keine Therapieempfehlung aufgrund der heterogenen Studienlage. Ein Cochrane-Review [623] aus dem Jahr 2006 mit insgesamt 75 Studien,

davon 15 zur TCM-Kräutertherapie, kommt zu ähnlichen Schlussfolgerungen. Auch dazu wird aufgrund der heterogenen Studienqualität keine Therapieempfehlung gegeben. Eine MA [645] (12 RCTs, N = 1125) zum TCM-Präparat TongXieYaoFang kam zu dem Schluss, dass TongXieYaoFang einen globalen Effekt auf RDS-Symptomatik hat. Allerdings wurden in diesem globalen Summenscore verschiedenste Symptome zusammengefasst, die Studienqualität der inkludierten RCTs ist sehr gering und die Heterogenität der Präparate hoch, obwohl eigentlich nur ein bestimmtes Präparat betrachtet werden sollte, weswegen diese Ergebnisse nur mit Vorsicht zu interpretieren sind. Fazit TCM: Bei sehr heterogener Studienlage, insbesondere was die Auswahl der Rezepturen betrifft (spezifische Kräuter, Kombinationen, individualisierte vs. Standardtherapie etc.), zeigten einige Rezepturen positive Effekte auf Symptome des Reizdarmsyndroms. Es wird wegen geringer Qualität der Studien und Heterogenität der Rezepturen keine Therapieempfehlung für die Praxis gegeben. Dieser Schlussfolgerung schließt sich auch ein aktuelles Overview [659] an.

Kommentar zu Heilfasten:

Qualitativ hochwertige Studien zum Heilfasten fehlen derzeit, die vorliegenden Daten deuten jedoch auf eine Verbesserung der Parameter RDS-spezifische Symptome, Depression, Ängstlichkeit und Lebensqualität hin [660]. Der Einfluss des Heilfastens auf die Darmflora bei RDS-Patienten und die Nachhaltigkeit eines möglichen positiven Effekts sind jedoch bislang ungeklärt. Um Komplikationen wie Mangelerscheinungen, die Entwicklung einer Essstörung (z. B. Orthorexie) oder eine generelle Angst vor erneuter Nahrungsaufnahme zu vermeiden, ist eine strenge Berücksichtigung der Ausschlusskriterien für eine Teilnahme am Heilfasten (z. B. nicht im Kindes- und Jugendalter durchführen!) notwendig. Deshalb sollte Heilfasten nur in ausgewählten Fällen und ausschließlich unter streng kontrollierten Bedingungen erwogen werden.

EMPFEHLUNG 9-6

Viszerale Osteopathie und Darmmassage können dem Patienten angeboten werden.
[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar zu Osteopathie:

Die 5 innerhalb der Metaanalyse betrachteten primären Outcomes waren in 3 Studien visuelle Analogskalen für Bauchschmerzen, in den anderen IBS-Schweregrad und Schweregrad der Funktionsstörung der Darmfunktion sowie eine Vielzahl sekundärer Endpunkte. Alle Studien berichteten über ausgeprägtere kurzfristige Verbesserungen mit Osteopathie im Vergleich zur Sham- oder Standardbehandlung. Diese Unterschiede blieben statistisch signifikant nach variabler Länge des Follow-up in 3 Studien [661, 662].

EMPFEHLUNG 9-7

Homöopathische Anwendungen und Fußzonenreflexmassage können nicht empfohlen werden.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar:

Homöopathie: Ein Cochrane-SR [649] mit 3 RCT (N = 213) zeigt, dass ein Präparat mit Asafoetida bei RDS-O im Vergleich zu Placebo eine kurzfristige globale Verbesserung bei weiblichen Patientinnen mit RDS-C erzielte. Die Originalstudien berichten allerdings ungenau, weswegen der risk of bias zumeist unklar ist, keine Informationen über unerwünschte Ereignisse vorliegen und abseits der globalen Verbesserung keine detaillierten Angaben zu möglichen Wirkungen gemacht werden können.

Eine RCT [652] (2001; N = 34, mit hartnäckigem RDS „hard-treat“) zeigte, dass **Fußreflexzonenmassagen** im Vergleich zu normalen Fußmassagen keine signifikanten Verbesserungen bei abdominalen Schmerzen, Diarrhoe, Obstipation und abdominalen Distension aufweisen.

EMPFEHLUNG 9-8

Darmlavage (Irrigation) zur Behandlung des RDS sollte nicht durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Darmlavage (Irrigation) beeinflusst nicht nur das intestinale Mikrobiom, sondern alle Inhaltsstoffe des Darms. Fallberichte erwähnen günstige therapeutische Effekte einer Irrigation des Rektums bei verschiedenen funktionellen Enddarmstörungen. Eine kleine (n = 18) prospektive Pilotstudie verglich eine wiederholte Spülbehandlung mit Wasser, gegeben über einen Pumpenapparat, bei dem das Kolon gereinigt wurde, zwischen obstipierten und diarrhöischen RDS-Patienten und fand bei guter Verträglichkeit einige positive Wirkungen [663]. Wesentliche Elemente für eine Therapieempfehlung fehlen.

Kapitel 10: Chirurgische Therapie

EMPFEHLUNG 10-1

Die sakrale Neuromodulation kann in anderweitig therapieresistenten Fällen beim diarrhoe-assoziierten oder gemischten Reizdarmsyndrom erwogen werden.

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar:

Die Studienlage ist gekennzeichnet durch begrenzte Evidenz und sehr kleine Fallzahlen, die allerdings eine Wirksamkeit bei den genannten Reizdarmentypen hinsichtlich Symptomreduktion und Lebensqualität zeigten [664–668]. Eine messbare Wirkung

auf die Dünndarmmotilität konnte nicht nachgewiesen werden [666]. In einer Studie wurde die Sakralnervenstimulation als „cost-effective“ nach 7 Jahren identifiziert [669].

Teil V – Gezielte, symptomorientierte medikamentöse Therapie

Kapitel 11 – Symptom Diarrhoe

Das Symptom „Diarrhoe“ kann durch die oben beschriebenen Allgemeinmaßnahmen (Abschnitt IV) oft günstig beeinflusst, mitunter sogar beseitigt werden. Dazu zählen beispielsweise in erster Linie auch ernährungstherapeutische Interventionen (speziell die Low-FODMAP-Diät; s. Kapitel 5) und/oder eine Therapie mit einem Probiotikum, ggf. auch einem topischen Antibiotikum (s. Kapitel 7). Psychotherapeutische (s. Kapitel 6) sowie manche komplementären Verfahren (s. Kapitel 9) können ebenfalls erfolgreich sein. In sehr ausgewählten, hochsymptomatischen und konventionell therapieresistenten Einzelfällen kann auch eine chirurgische Intervention (Sakralnervenstimulation; Kapitel 10) indiziert sein. Im Folgenden werden die praktisch wichtigen medikamentösen Therapien beschrieben und bewertet.

EMPFEHLUNG 11-1 (= 5-7)

Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom vom Diarrhoe-Typ kann eine Therapie mit löslichen Ballaststoffen eingesetzt werden.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar:

Siehe Kommentar zu Empfehlung 5–7.

EMPFEHLUNG 11-2

Loperamid sollte zur Behandlung des Symptoms „Diarrhoe“ eingesetzt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Keine neue Evidenz seit der letzten Leitlinie.

Drei prospektiv randomisierte, doppelt-blind, placebokontrollierte Studien zeigen eine therapeutische Wirksamkeit von Loperamid bei RDS [670–672]. Dies gilt insbesondere für die Symptome Stuhlkonsistenz und Stuhldrang, aber auch für abdominale Beschwerden. Dabei berichtet die erste dieser 3 Studien über eine Zunahme nächtlicher abdominaler Beschwerden unter Loperamideinnahme, was das prinzipielle Risiko der Induktion einer Obstruktion reflektieren dürfte.

EMPFEHLUNG 11-3:

Colestyramin sollte zur Behandlung des Symptoms „Diarrhoe“ eingesetzt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Ein systematisches Review [320] zu Untersuchungen über Gallensäurenmalabsorption bei diarrhoe-prädominantem RDS mittels SeHCAT-Tests zeigte eine Prävalenz von 10 % mit schwerem, von 32 % mit mäßigem und von 26 % mit mildem Gallensäurenverlust. Die der Schwere angepasste Therapie mit Colestyramin war bei ausgeprägtem, aber auch mittelgradigem Gallensäurenverlust sehr erfolgreich (96, respektive 80 %), wie in einer Metaanalyse gezeigt werden konnte.

EMPFEHLUNG 11-4:

Colesevelam kann zur Behandlung des Symptoms „Diarrhoe“ eingesetzt werden

[Empfehlungsgrad D, Konsens]

Kommentar:

Der pathophysiologische Hintergrund ist wie beim oben beschriebenen Colestyramin. Eine Open-Label-Studie [673] an RDS-D-Patienten mit Nachweis eines Gallensäureverlustsyndroms, die mit Colesevelam behandelt wurden, zeigte eine gute Wirksamkeit.

EMPFEHLUNG 11-5

Zu Racecadotril als Therapie des Symptoms „Diarrhoe“ kann keine Empfehlung abgegeben werden.

[Empfehlungsgrad D, starker Konsens]

Kommentar:

Fehlende Evidenz. (Auch) Laut Hersteller gibt es keine schriftlichen Daten über die Wirkung von Racecadotril bei RDS.

EMPFEHLUNG 11-6

Eluxadolin sollte zur Behandlung des Symptoms „Diarrhoe“ in ausgewählten Einzelfällen bei anderweitig therapierefraktärem RDS-D erwogen werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Trotz guter Wirksamkeitsevidenz (Evidenzklasse 1a) Abstufung wegen relevanter Einschränkungen:

Überzeugende Effekte in mehreren RCTs [674–679], allerdings selektiver Einsatz erforderlich: Insbesondere keine Anwendung

bei Patienten nach Cholezystektomie (Kontraindikation), mit Gallengangserkrankungen, Alkoholismus, Leberzirrhose (alle Stadien), Sphinkter-Oddi-Dysfunktion. Die Anwendung ist assoziiert mit akuten Pankreatitiden. Das Medikament ist seit geraumer Zeit in den USA und in der EU für das RDS-D zugelassen und wird in den USA eingesetzt. Die Vermarktung begann in einzelnen EU-Ländern, wurde allerdings infolge problematischer Preisfindung nicht auf weitere Märkte ausgedehnt und ist derzeit (11–2018) durch den Hersteller eingestellt.

EMPFEHLUNG 11-7

5-HT₃-Antagonisten sollten in ausgewählten Einzelfällen bei anderweitig therapierefraktärem RDS-D zur Behandlung der Symptome „Diarrhoe“ und „Bauchschmerzen“ versucht werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Trotz guter Wirksamkeitsevidenz (Evidenzklasse 1a) Abstufung wegen relevanter Einschränkungen (s. u.).

Die Wirksamkeit von 5-HT₃-Antagonisten beim diarrhoe-prädominantem RDS wurde in einer Vielzahl von prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien sowie in den daraus resultierenden Metaanalysen nachgewiesen [680–685]. Dabei konnten die Hauptsymptome „Diarrhoe“ (= Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz) und „Bauchschmerzen“ signifikant und klinisch relevant gebessert werden. Zudem fanden sich weitere signifikante positive Effekte u. a. auf den „imperativen Stuhltrieb“ sowie die krankheitsspezifische Lebensqualität.

Es gibt mehrere Gründe für die Herabstufung der Empfehlungsstärke:

1. Aufgrund ihres Wirkmechanismus können 5-HT₃-Antagonisten (je nach Substanz in bis zu 25 % der Fälle) zu einer Obstipation führen. Unter der Substanz Alosetron wurde zudem in seltenen Fällen (ca. 0,1–0,2 %) das Auftreten einer ischämischen Colitis beschrieben.
2. Die beste Wirksamkeitsdatenlage liegt für die Substanzen Alosetron, Cilansetron und Ramosetron vor, die alle nicht in Deutschland zugelassen sind. Alosetron ist nur in den USA zugelassen und nur über ein spezielles Verschreibungsprogramm erhältlich. Ramosetron ist in Japan zugelassen und erhältlich. Cilansetron wird weltweit nicht vertrieben und ist somit gar nicht verfügbar.
3. Von den in Deutschland verfügbaren 5-HT₃-Antagonisten ist lediglich die Substanz Ondansetron in einer RDS-D-Studie untersucht worden, wo sie sich als wirksam erwiesen hat [686]. Kein in Deutschland verfügbarer 5-HT₃-Antagonist ist für die Behandlung von RDS-D zugelassen. Es handelt sich also in Deutschland in jedem Fall um eine „Off-Label“-Therapie.

Kapitel 12 – Symptom Obstipation

Das Symptom „Obstipation“ lässt sich nicht selten schon durch nicht symptomspezifische Allgemeinmaßnahmen günstig beeinflussen, wie sie im Abschnitt IV im Einzelnen beschrieben und bewertet sind. Dazu zählen beispielsweise auch Umstellung der

Ernährung (s. Kapitel 5), Probiotika (Kapitel 7), manche komplementäre Verfahren (s. Kapitel 9) und mitunter auch supportive psychotherapeutische Ansätze (s. Kapitel 6). Die folgenden Empfehlungen betreffen die in der Praxis wichtigsten symptom-spezifischen medikamentösen Therapien.

EMPFEHLUNG 12-1 (= 5-6)

Bei Erwachsenen mit Reizdarmsyndrom und überwiegend obstipativen Beschwerden sollten Ballaststoffe zur Behandlung eingesetzt werden. Dabei sollten lösliche Ballaststoffe bevorzugt verwendet werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Siehe Kommentar zu Empfehlung 5-6.

EMPFEHLUNG 12-2:

Laxantien vom Macrogoltyp sollen bei RDS-O empfohlen werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar:

Insbesondere beim Auftreten von Blähungen unter Ballaststofftherapie sollten Macrogol-Präparate verwendet werden, da sie nicht bakteriell spaltbar sind. Die Effektivität von Macrogol ist bei der chronischen Obstipation durch eine neuere Metaanalyse gesichert, die auch den Wirksamkeitsnachweis bei Kindern und Jugendlichen einschließt [687]. Inzwischen gibt es auch Studien beim Reizdarmsyndrom mit Obstipation. Macrogol verbessert darin vorwiegend die Defäkationsfrequenz und Stuhlkonsistenz, hat aber weniger Effekt auf die Schmerzintensität und Blähungen [688, 689], die in einer Netzwerkmetaanalyse sogar als Grund für den Therapieabbruch genannt wurden [690]. Elektrolytfreie Präparate sind aus Gründen des Geschmacks und daher der Akzeptanz zu bevorzugen [691–694].

EMPFEHLUNG 12-3

Andere osmotische oder „stimulierende“ Laxantien sollten bei RDS-O je nach individueller Verträglichkeit empfohlen werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Bezüglich Laxantien gibt es fast nur Untersuchungen zur Therapie der chronischen Obstipation. Gemäß einer Metaanalyse aus 2011 gibt es gute Evidenz für eine Therapie mit Diphenylmethanen (Bisacodyl und Natriumpicosulfat), Prucaloprid, Lubiproston und Linaclotid sowie eine ausreichende Evidenz für Lactulose [687, 695]. Die typischen Nebenwirkungen z. B. in Form von krampfartigen Bauchschmerzen bei den Diphenylmethanen und

Anthrachinonen oder Blähungen bei Lactulose können zur Verschlechterung der Begleitsymptomatik des Patienten mit RDS-O führen. Daher wird von einer Verwendung von Lactulose bei RDS-O eher abgeraten. Mit Ausnahme der oben erwähnten Studie zu Macrogol liegen keine kontrollierten Daten zu Therapien des RDS-O mit anderen Laxantien vor. Allerdings wiesen die Studien zur Obstipationstherapie mit Macrogol und Lactulose stets einen größeren Anteil von Patienten mit RDS-Symptomen (Schmerz, Blähungen) auf. Jedoch hat nur eine Studie protokollgemäß Patienten mit RDS-O (7/43) in eine offene Dosisfindungsstudie zur Obstipationstherapie mit Natriumphosphat-tabletten eingeschlossen [696–700].

EMPFEHLUNG 12-4:

Der 5-HT₄-Agonist Prucaloprid sollte zur Behandlung des Symptoms „Obstipation“ versucht werden, wenn konventionelle Laxantien nicht wirken oder nicht vertragen werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Die Empfehlung von Prucaloprid als (versuchsweise) Zweitlinientherapie des Symptoms „Obstipation“ bei RDS-O beschränkt sich auf die Behandlung einer konventionell behandlungsrefraktären Beschwerdesymptomatik, bei der konventionelle Laxantien (und andere antiobstipative Maßnahmen) nicht ausreichend effektiv sind und/oder nicht vertragen werden. Die Empfehlung gründet sich auf eine gut belegte Evidenz: Die Substanz erwies sich in mehreren großen placebokontrollierten Studien als effektiv in der Therapie der chronischen Obstipation, was sich auch in Metaanalysen bestätigte [701]; sie basiert darüber hinaus auf der Beobachtung, dass in der behandelten Patientengruppe begleitende RDS-typische Symptome wie Bauchschmerzen und Blähungen prävalent waren und ebenfalls signifikant gelindert wurden [702]; angesichts dieser Symptonkombination würden diese Patienten die Kriterien eines RDS nach der Definition der vorliegenden Leitlinie uneingeschränkt erfüllen. Die Empfehlung wurde dennoch abgeschwächt, weil diese therapeutischen Effekte erst post hoc ermittelt wurden und nicht prospektiv als primäre Studienendpunkte festgelegt worden waren, und weil gezielte Studien bei Patienten mit (nach Rom-Kriterien prädefiniertem) RDS bisher fehlen.

Eine Wirksamkeit bei der Behandlung eines RDS-O oder einer chronischen Obstipation konnte für mehrere 5-HT₄-Agonisten gezeigt werden, von denen derzeit Prucaloprid als einzige Substanz in Deutschland zugelassen ist.

Weitere Daten zu 5-HT₄-Agonisten bei RDS-O:

Für den 5-HT₄-Agonisten Tegaserod liegen mehrere große placebokontrollierte, randomisierte Studien sowie Metaanalysen [685] vor mit Wirkungsnachweis zur Therapie des RDS-O und der chronischen Obstipation. Derzeit steht dieses Medikament jedoch nicht zur Therapie zur Verfügung, da es aufgrund (seltener) Nebenwirkungen (Verdacht auf erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse) vom Markt genommen wurde.

Für den 5-HT₄-Agonisten Cisaprid konnte in Studien keine signifikante Wirksamkeit bei RDS-O belegt werden; Cisaprid ist aber ohnehin aufgrund von Nebenwirkungen (potenziell tödliche Herzrhythmusstörungen aufgrund von QT-Zeit-Verlängerung sowie Cytochrom-P450-Interaktionen) nicht mehr erhältlich.

Für den kombinierten 5-HT₄-Agonisten/5-HT₃-Antagonisten Mosaprid konnte in Kombination mit einem Probiotikum die überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo in der Linderung der Beschwerden bei Nicht-Diarrhoe-RDS gezeigt werden [569]. Mosaprid ist nicht in Deutschland, aber in einer Reihe von außereuropäischen Ländern zugelassen.

Hingegen konnte der kombinierte 5-HT₄-Agonist/5-HT₃-Antagonist Renzaprid in Studien für RDS-O keine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigen [703]. Diese Substanz wird derzeit für die Behandlung der Gastroparese entwickelt [704].

EMPFEHLUNG 12-5

Der Guanylatzyklase-C-Agonist Linaclotid sollte bei laxantienrefraktärer Obstipation und insbesondere bei begleitenden Bauchschmerzen und Blähungen empfohlen werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Trotz guter Wirksamkeitsevidenz (Evidenzklasse 1a) Abstufung wegen Einschränkungen in der Verfügbarkeit (s. u.):

Linaclotid stimuliert als Guanylatzyklase-C-Agonist via CFTR-Rezeptor (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) die Chlorid- und Bikarbonat-Sekretion und dadurch die Flüssigkeitssekretion in den Darm [705, 706] und kann über diesen Mechanismus eine Obstipation bessern. Im Tierversuch ist auch eine antinozizeptive Wirkung belegt [707], was die Substanz für einen Einsatz bei RDS-O prädestiniert.

Fünf Metaanalysen [706, 708–711] aus 3 RCTs [712–714] mit 1773 RDS-O Patienten (ca. 90 % Frauen) belegen für Linaclotid eine gute Wirksamkeit hinsichtlich der Linderung der RDS-Obstipation. Eine signifikante Besserung war auch für Bauchschmerzen nachweisbar [715, 716]. Vermindert wurde zudem das Ausmaß von Blähungen [710]. Diarrhoe ist (bei bis zu 22 % der Patienten) die häufigste unerwünschte Wirkung [706]. Sie ist meist mild und prompt reversibel, bei bis zu 5 % der Patienten aber so stark, dass die Medikation abgesetzt werden muss [708].

Linaclotid ist zwar für RDS-O zugelassen, wird in Deutschland aber generell nicht erstattet. Die Verfügbarkeit nur als Großpackung (4 Monate) und nur gegen Selbstzahlung erschwert in der Praxis den Einsatz vor allem beim initialen Therapieversuch, bei dem Wirksamkeit und Verträglichkeit zunächst individuell getestet werden sollen; diese Einschränkungen begründen trotz sehr guter Evidenzdaten die Herabstufung der Empfehlungsstärke.

EMPFEHLUNG 12-6

Für den Guanylatzyklase-C-Agonisten Plecanatid kann bei guter Wirksamkeit für das Symptom „Obstipation“, aber fehlender Zulassung und eingeschränkter Verfügbarkeit in Deutschland derzeit keine Empfehlung ausgesprochen werden.

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar:

Trotz guter Wirksamkeitsevidenz (Evidenzklasse 1a) Abstufung wegen Einschränkungen in der Verfügbarkeit (s. u.):

Eine Metaanalyse [706] aus 3 RCTs [717, 718] (>2000 Pat., ca. 75 % Frauen) ergibt für Plecanatid eine gute Wirksamkeit hinsichtlich der Linderung der RDS-Obstipation und Schmerzen sowie eine mäßige Wirksamkeit bei Blähungen. Diarrhoe war die häufigste unerwünschte Wirkung und trat bei bis zu 10 % der Patienten auf (evtl. geringste Diarrhoeerate der Sekretagoga durch bevorzugte Wirkung im oberen Dünndarm). Ein diarrhoebedingter Studienabbruch war mit bis 6 % der Patienten vergleichbar zu den Daten für Linaclotid [706]. Plecanatid ist derzeit (nur) in den USA zugelassen.

EMPFEHLUNG 12-7

Lubiproston aus der Gruppe der Chloridkanal-Aktivatoren sollte bei guter Wirksamkeit für das Symptom „Obstipation“, aber fehlender Zulassung und eingeschränkter Verfügbarkeit in Deutschland in ausgewählten Einzelfällen bei anderweitig therapierefraktärem RDS-O erwogen werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Trotz guter Wirksamkeitsevidenz (Evidenzklasse 1a) Abstufung wegen Einschränkungen in der Verfügbarkeit (s. u.):

Der Chlorid-Kanal2-Aktivator Lubiproston steigert die Flüssigkeitssekretion in den Darm und kann somit den Stuhl weicher machen und Obstipationsbeschwerden lindern. Es fördert den Transport von Chloridionen über ClC-2-Kanäle in den Darm, was zu einer verstärkten parazellulären Flüssigkeitsekretion führt und die Darmentleerung begünstigt. Da die Substanz ein Prostaglandin-Derivat ist, wird zudem das Risiko einer potenziell systemischen Prostaglandin-Wirkung diskutiert, obwohl die messbaren Plasmaspiegel der Substanz sehr gering sind (Bioverfügbarkeit <1 %; [719, 720]).

Mehrere Studien konnten eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit chronischer Obstipation sowie bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und Obstipation belegen. Zwei Metaanalysen aus 2 bzw. 3 RCTs ergeben für Lubiproston eine gute Wirksamkeit hinsichtlich der Linderung der RDS-Obstipation und Schmerzen sowie eine mäßige Wirksamkeit bei Blähungen [721, 722]. Dieser Effekt kann jedoch konsistent nur kurzfristig (<3 Monate) überzeugend belegt werden. Diarrhoe war die häufigste unerwünschte Wirkung und trat bei bis zu 27 % der Patienten auf. Lubiproston

ist bereits in den USA zugelassen (für Frauen mit RDS-O, für Männer und Frauen mit chron. Obstipation). Die Herstellung von Lubi-proston für Europa ist vom Hersteller im Herbst 2019 eingestellt worden.

Kapitel 13 – Symptome Bauchschmerzen/Bauchkrämpfe

Das Symptom „Bauchschmerzen“ kann im Einzelfall auf unterschiedliche allgemeine, nicht symptomspezifische Maßnahmen ansprechen, wie sie im Abschnitt IV im Einzelnen beschrieben und bewertet sind. Dazu zählen beispielsweise auch Modifikationen der Ernährung (s. Kapitel 5), psychotherapeutische Ansätze (s. Kapitel 6), Modulation des Darm-Mikrobioms durch Pro- oder Antibiotika (s. Kapitel 7) und nicht zuletzt eine Reihe komplementärer Verfahren (s. Kapitel 9). Die folgenden Empfehlungen betreffen weiterführende symptomspezifische medikamentöse Behandlungsansätze

EMPFEHLUNG 13-1

Zur Behandlung des Symptoms „Bauchschmerzen“ sollen Spasmolytika empfohlen werden.

[Empfehlungsgrad A, Konsens]

Kommentar:

In einer Cochrane-Metaanalyse wurden 29 RCTs mit 2333 Patienten, die Spasmolytika (Cimetropium, Pinaverium, Trimebutin, Otilonium, Hyoscin, Butylscopolaminiumbromid, Pfefferminzöl) mit Placebo verglichen, zusammengefasst.

Es zeigte sich ein positiver Therapieeffekt für das Symptom Schmerz (58 % Spasmolytika versus 46 % Placebo, 13 Studien, 1392 Patienten, RR 1,32; 95 %-KI 1,12–1,55, $p < 0,0001$, NNT 5), für eine globale Verbesserung der RDS-Symptomatik (57 % Spasmolytika versus 39 % Placebo, 22 Studien, 1983 Patienten, RR 1,49, 95 %-KI 1,25–1,77, $p < 0,0001$, NNT 5) und für eine Verbesserung der Einzelsymptomscores (37 % Spasmolytika versus 22 % Placebo, 4 Studien, 586 Patienten, RR 1,86, 95 %-KI 1,26–2,76, $p < 0,01$, NNT 3) [723].

In einer früheren Metaanalyse lag das relative Risiko für anhaltende gastrointestinale Beschwerden (inkl. Bauchschmerzen) für die Spasmolytika gesamt bei 0,68 (95 %-KI 0,57–0,81), für Otilonium (4 RCTs, 435 Patienten) bei 0,55 (95 %-KI 0,31–0,97), Hyoscin (3 RCTs, 426 Patienten) bei 0,63 (95 %-KI 0,51–0,78) und für Pfefferminzöl (4 RCTs, 392 Patienten) bei 0,43 (95 %-KI 0,32–0,59) [724].

NICE [390] fasste 6 Studien zusammen, die die Effekte auf Schmerz untersuchten. Spasmolytika waren Placebo in der Schmerzreduktion überlegen. NICE [390] schlussfolgert, dass es eine mäßige Evidenz guter methodischer Qualität für die Überlegenheit von Spasmolytika (vom Typ der Antimuskarine und auch der glatten Muskelrelaxantien) gegenüber Placebo in der Schmerzreduktion gibt. Aufgrund der begrenzten Studiendauer und der unterschiedlichen methodischen Qualität der RCTs erfolgte eine Abstufung der Empfehlung [725–727].

EMPFEHLUNG 13-2 (= 9-1)

Pfefferminzöl hat sich als wirksam zur Behandlung vor allem der RDS Symptome „Schmerz“ und „Blähungen“ erwiesen und soll erwogen werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar:

Pfefferminzöl gilt (gerade auch international) als etabliertes, potentes Spasmolyticum mit 1A-Wirksamkeitsevidenz beim RDS.

Eine aktuelle Metaanalyse zu 9 RCTs [620] (N = 726; davon ein RCT mit 50 Kindern) kommt zu dem Schluss, dass Pfefferminzöl in magensaftresistenten Kapseln zur Behandlung des Reizdarmsyndroms kurzfristig effektiv angewendet werden kann. Zur langzeitlichen Anwendung fehlen Daten. Es zeigten sich signifikante Effekte hinsichtlich Bauchschmerzen und generellen IBS-Symptomen. Allerdings wird innerhalb dieser MA nicht zwischen den verschiedenen Subtypen unterschieden, und die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Nebenwirkungen ist signifikant erhöht (allerdings nur leicht und vorübergehend, beispielsweise Sodbrennen durch unsachgemäße Anwendung der Kapseln). Die in die MA eingeflossenen Pfefferminzölpräparate sind größtenteils in Deutschland zugelassen und verfügbar. Ein aktueller RCT [621] (N = 72), der in die MA noch nicht inkludiert werden konnte, zeigt, dass bei RDS-D und RDS-A die Anwendung von Pfefferminzöl gegenüber Placebo nach 24 h überlegen in der generellen RDS Symptomatik und bezüglich Bauchschmerzen/Unwohlsein sowie Darmbewegungen ist. Nach 28 Tagen zeigt sich eine signifikante Überlegenheit bezüglich der generellen RDS-Symptomatik, Bauchschmerzen/Unwohlsein, Blähungen/Spannungsgefühl, Schmerzen beim Ablassen sowie Darmbewegungen [622].

EMPFEHLUNG 13-3

Das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin sollte bei Erwachsenen zur Therapie von Schmerzen und globaler Symptomatik (mit Ausnahme von Obstipation) eingesetzt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 13-4

Antidepressiva vom SSRI-Typ können bei psychischer Komorbidität erwogen werden.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 13-5

Der Einsatz des Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers (SNRI) Duloxetine kann bei Erwachsenen mit komorbider Angst- und depressiver Störung zur Therapie der globalen Symptomatik und von psychischen Beschwerden erwogen werden.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar zu 13-2 bis 13-5:**Rationale für den Einsatz von Antidepressiva beim RDS**

Für das Potenzial von Antidepressiva beim RDS gibt es eine überzeugende Rationale [728]: Antidepressiva haben günstige Effekte bei chronischen funktionellen Schmerzstörungen unabhängig vom Vorliegen einer depressiven Störung. (Daher ist der Begriff „Schmerzmodulator“ im Patientengespräch sinnvoller als der Begriff „Antidepressivum“.) Antidepressiva beeinflussen die gastrointestinale Motilität. Komorbide psychische Störungen sind beim RDS häufig; Depression erhöht die zentrale Sensitivität für Schmerzreize.

Zusammenschau über die Substanzklassen

In der Metaanalyse von Ford et al. [729] (Literatursuche 1946–2013; 17 RCTs, 1084 Patienten) war in der gepoolten Analyse von TCA und SSRI die Risk-Ratio (RR), dass keine Schmerzreduktion auftritt, 0,62 (95 %-KI 0,43–0,88). In der Metaanalyse von Xie et al. [730] (Literatursuche 1966–2014; 12 RCTs, 799 Patienten) betrug die RR aller Antidepressiva gepoolt für eine globale Symptombesserung 1,38 (95 %-KI 1,08–1,77). Die meisten Studien schlossen Patienten mit psychischen Störungen aus.

Trizyklische Antidepressiva

Die Metaanalyse von Ford et al. [729] fand für TCA⁴ im Vergleich zu Placebo (11 RCTs; 744 Patienten) eine RR, dass keine globale Symptombesserung auftritt, von 0,66 (95 %-KI 0,56–0,79) und eine NNT für eine globale Symptombesserung von 4 (95 %-KI 3–6). Auch in der Metaanalyse von Xie et al. [730] führte die Behandlung mit TCAs⁵ (5 Studien, 428 Patienten) zu einer signifikanten globalen Symptombesserung (RR = 1,36, 95 %-KI 1,07–1,71). Die quantitativ und qualitativ beste Evidenzbasis liegt für Amitriptylin vor (4 RCTs, 120 Patienten, 25–100 mg/d) [731]. Die Odds Ratio (OR) für eine globale Symptomverbesserung lag bei 4,18 (95 %-KI 2,00–8,7).

Grund für Abwertung der Empfehlung von TCA um eine Stufe trotz guter Evidenz für coanalgetische Komponente: Keine direkte Zulassung für RDS; höhere Nebenwirkungsrate.

Anmerkung: Amitriptylin ist zwar nicht zur Therapie des RDS, aber zur Therapie chronischer Schmerzen im Rahmen eines Gesamttherapiekonzepts zugelassen. Daher ist die Verschreibung bei einem schmerzdominanten RDS ein Gebrauch innerhalb der Zulassung.

SSRI

Für SSRI ist die Evidenzlage nicht eindeutig: Die Metaanalyse von Ford et al. [729] fand für SSRI⁶ im Vergleich zu Placebo (7 RCTs, 356 Patienten) eine RR, dass keine globale Symptombesserung auftritt, von 0,68 (95 %-KI 0,51–0,91) und eine NNT für eine globale Symptombesserung von 4 (95 %-KI 2,5–20). Laut der Metaanalyse von Xie et al. [730] dagegen führte die Behandlung

mit SSRI⁷ (5 Studien, 371 Patienten) nicht zu einer signifikanten globalen Symptombesserung (RR = 1,38; 95 %-KI 0,83–2,28).

Grund für Abwertung der Empfehlung von SSRI um 2 Stufen: inkonsistente Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten und fehlende Zulassung von SSRI für das RDS.

SNRI Duloxetine

Zu dem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetine liegen 3 unkontrollierte Studien (44 Patienten, Studiendauer 12 Wochen) vor. In 2 Studien war das Vorliegen einer komorbiden Majoren Depression [732] bzw. einer generalisierten Angststörung [733] Einschlusskriterium. In allen Studien führte Duloxetine am Therapieende zu einer signifikanten Reduktion der globalen Symptomatik sowie der psychischen Symptome. Zwei Studien stellten eine signifikante Schmerzreduktion fest [732, 734].

Differenzieller Einsatz nach RDS-Subtyp

Trizyklika verlängern die orozökale wie auch die gesamte gastrointestinale Transitzeit, SSRI verkürzen die orozökale Transitzeit; daher erscheint es zweckmäßig, Trizyklika bei IBS-D und SSRI bei IBS-C einzusetzen [728]. Nur wenige Studien differenzierten nach IBS-Subtypen. In einer RCT mit 24 Patienten und IBS-D war das TCA Amitriptylin Placebo signifikant in der Reduktion von dünnen Stühlen und dem Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung überlegen [735]. In einem RCT mit 40 Patienten und IBS-C war der SSRI Fluoxetine Placebo in der Steigerung der Stuhlgangsfrequenz und der Abnahme der Stuhlkonsistenz statistisch signifikant überlegen [736].

Sicherheit

In der Metaanalyse von Ford et al. [729] traten in der gepoolten Analyse von TCA und SSRI unerwünschte Wirkungen insgesamt bei 31,3 % der Patienten unter Antidepressiva auf, 16,5 % unter Placebo (RR = 1,63; 95 %-KI 1,18–2,25); die Number needed to harm (NNTH) für eine Nebenwirkung lag bei 9 (95 %-KI 5–111); schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Für den SNRI Duloxetine verzeichnete eine Studie eine hohe Abbruchrate (7 von 15 Patienten) wegen Nebenwirkungen [734]. In der Metaanalyse von Xie et al. [730] war die RR für einen Abbruch wegen Nebenwirkungen weder in der TCA-Gruppe 1,92 (95 %-KI 0,89–4,17) noch in der SSRI-Gruppe 1,5 (95 %-KI 0,67–3,37) signifikant. Bei älteren Patienten sollten Trizyklika aufgrund anticholinergischer Nebenwirkungen möglichst nicht zur Anwendung kommen.

EMPFEHLUNG 13-6 (= 12-5)

Der Guanylatzyklase-C-Agonist Linaclotid sollte bei laxantienrefraktärer Obstipation und insbesondere bei begleitenden Bauchschmerzen und Blähungen empfohlen werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Siehe Kommentar zu Empfehlung 12-5.

- 4 Desipramin 150 mg, Trimipramin 50 mg, Amitriptylin 10 mg oder 12,5 mg Doxepin 50 mg oder 75 mg, Nortriptylin 10 mg; 1 Studie mit Imipramin 50 mg und Citalopram 40 mg
- 5 Desipramin 150 mg, Trimipramin 50 mg, Amitriptylin 10 mg, Imipramin 25 mg oder 40 mg
- 6 Paroxetin 20 mg oder 40 mg, Fluoxetin 20 mg, Citalopram 20 mg oder 40 mg; 1 Studie mit Imipramin 50 mg und Citalopram 40 mg

- 7 Paroxetin 20 mg oder 50 mg, Fluoxetin 20 mg, Citalopram 20 mg oder 40 mg. 1 Studie mit Imipramin 50 mg und Citalopram 40 mg

EMPFEHLUNG 13-7 (= 11-7)

5-HT₃-Antagonisten sollten in ausgewählten Einzelfällen bei anderweitig therapierefraktärem RDS-D zur Behandlung der Symptome „Diarrhoe“ und „Bauchschmerzen“ versucht werden.
[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Siehe Kommentar zu Empfehlung 11-7.

EMPFEHLUNG 13-8

Zur Behandlung des Symptoms „Bauchschmerzen“ sollten periphere Analgetika (ASS, Paracetamol, NSAR, Metamizol) nicht eingesetzt werden.
[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Es liegen keine kontrollierten Studien zur Therapie des RDS mit ASS, NSAR und Metamizol vor. In einer RCT war Paracetamol Placebo nicht überlegen [737]. In 2 RCTs war Paracetamol nur in Kombination mit Butylscopolamin Placebo überlegen [737, 738]. Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen dieser Substanzen erfolgte eine Abstufung der Empfehlung.

EMPFEHLUNG 13-9

Zur Behandlung des Symptoms „Bauchschmerzen“ sollen μ -Opioid-Agonisten nicht eingesetzt werden.
[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar:

Es gibt keine Studiendaten zum Einsatz der klassischen μ -Opiod-agonistischen Schmerzmedikamente beim RDS. Aufgrund der unzureichenden Studienlage, der bekannten potenziellen schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen und vor allem aufgrund des erhöhten Sucht- und Abhängigkeitspotenzials bis hin zu dem Risiko einer tödlichen Überdosierung erfolgt eine Verschärfung der negativen Empfehlung für klassische μ -Opioid-agonistische Schmerzmedikamente.

Hingegen wurden Kappa-Opioid-Agonisten (z. B. Fedotozine oder Asimadoline) untersucht, wobei die Datenlage keine eindeutige, überzeugende Wirksamkeit belegt. Es zeigten sich meist nur in Subgruppenanalysen positive Effekte. Die Verträglichkeit schien gut zu sein [739–742]. Bisher ist keine Substanz der Kappa-Opioid-Agonisten irgendwo zugelassen und verfügbar, sodass keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Opioid-Antagonisten wie Naloxon und Naltrexon wurden ebenfalls beim RDS getestet, ohne dass eine eindeutige Wirksamkeit belegt werden konnte [743, 744]

EMPFEHLUNG 13-10

Eine Therapie mit Pregabalin bei RDS zur Therapie des Symptoms „Bauchschmerzen“ kann nicht empfohlen werden.
[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar:

Ein erstes RCT an RDS-Patienten zeigte jetzt ganz aktuell zwar positive Effekte bei klinischen Endpunkten [745]. Es liegt ansonsten aber nur eine experimentelle „Proof of Concept“-Studie vor, bei der der Effekt von Pregabalin auf die Schmerzwahrnehmung bei einer kleinen Gruppe von RDS-Patienten mit Hypersensitivität nachgewiesen wurde [746]. Die Substanz ist nebenwirkungsträchtig und für die Indikation nicht zugelassen.

Kapitel 14 – Symptom Blähungen/abdominelle Distension/Flatulenz

Einleitung

Dem Gefühl von Blähungen können verschiedene Mechanismen zugrunde liegen [747]. Durch Insufflation eines inerten Gases in den Dünndarm und rektale oder anale Wiedergewinnung konnte gezeigt werden, dass bei Gesunden Luft unabhängig vom flüssigen oder festen Darminhalt transportiert werden kann und es erst bei Insufflation großer Luftmengen zu Blähgefühl und abdomineller Distension kommt. Bei RDS-Patienten mit Blähgefühl kommt es dagegen vielfach bereits bei geringer Luftinsufflation zum Auftreten von Beschwerden und/oder abdomineller Distension. Dabei können verschiedene Gruppen unterschieden werden. Bei einem Teil der Patienten findet sich eine vermehrte Retention insufflierter Luft, die auf einer selektiven Transportstörung für Luft im Bereich des Dünndarms zu beruhen scheint. Diese Patienten berichten zumeist über eine im Lauf des Tages zunehmende abdominelle Distension, die mit Dehnungsmessstreifen auch belegt werden konnte.

Zudem spielen beim Auftreten einer abdominellen Distension pathologische Reflexmechanismen (in dieser Studie einhergehend mit minimaler Gasretention im Dickdarm) mit inappropriatem Tiefertreten des Zwerchfells und Tonusverlust der Bauchwandmuskulatur mit ventrokaudaler Redistribution des Darms eine Rolle [748].

Eine weitere Gruppe von RDS-Patienten klagt trotz normalen Gastransports und ohne objektivierbare abdominelle Distension bei Luftinsufflation im Bereich des Dünns- oder Dickdarms über Blähbeschwerden [749]. Als Mechanismus wird bei ihnen eine Hypersensitivität des Darms für Dehnung angenommen, wie sie in Studien mit Ballondehnung des Darms bei einem Teil der Reizdarmpatienten wiederholt gezeigt werden konnte.

Die Mechanismen für das Auftreten von Blähbeschwerden scheinen dabei bei RDS-O und RDS-D unterschiedlich zu sein [747]. Bei RDS-Patienten mit (z. B. durch Dehnungsmessstreifen) objektiverter abdomineller Distension fanden sich vermehrt Patienten mit RDS-O und häufig eine viszerale Hyposensitivität. Bei den Patienten mit Blähbeschwerden ohne abdominelle

Distension lag dagegen häufiger ein RDS-D sowie eine viszerale Hypersensitivität vor.

Das Erstellen von Therapieempfehlungen für Patienten mit Blähbeschwerden wird dadurch erschwert, dass nur wenige Studien sich isoliert mit der Therapie von Blähbeschwerden befassen. Zumeist ist diese Symptomatik nur eine sekundäre Variable in Studien zur Therapie des RDS, oder die Beschwerden gehen in einen globalen Symptomscore ein und können nicht isoliert bewertet werden.

Blähbeschwerden werden pathophysiologisch schwerpunktmäßig mit dem Darm-Mikrobiom in Verbindung gebracht. Daher werden für diesen Symptomkomplex entsprechende Modulatoren besonders häufig eingesetzt, nämlich einerseits Probiotika (siehe Empfehlung 7-2) und andererseits das topische Antibiotikum Rifaximin (siehe Empfehlung 7-1). Darüber hinaus gibt es gute Evidenz, dass Blähungen auf eine Reihe weiterer Therapieansätze ansprechen können, so z. B. begleitend zur antiobstipativen Wirkung von Makrogol oder Prucaloprid (siehe Kapitel 12); auf spezielle Ernährungsumstellungen (insbesondere auf eine Low-FODMAP-Diät; siehe Kapitel 5); auf psychotherapeutische Verfahren (siehe Kapitel 6); und auf manche Phytotherapeutika (siehe Kapitel 9 und ► **Tab. 9-1**). Im Einzelfall (bei begleitender Diarrhoe) können auch Serotonin-3-Antagonisten symptomlindernd wirken (siehe Kapitel 11).

Die einzige spezifisch für Blähungen im Handel befindliche Therapie sind Entschäumer, für die die Wirksamkeit nicht sicher belegt ist. Substanzen zur Behandlung des RDS mit Obstipation, insbesondere Linaclotid, haben hingegen eine Wirksamkeit auf das Symptom „Blähungen“ zeigen können.

EMPFEHLUNG 14-1

Für entschäumende Substanzen (Simetikon, Dimetikon) zur Therapie des Symptoms „Blähungen“ kann keine Empfehlung abgegeben werden.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar:

Es liegen keine Studien in hinlänglicher Qualität zur Therapie von Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz bei RDS-Patienten mit Carminativa wie Simetikon oder Dimethikon vor.

Es gibt eine placebokontrollierte Kombinationsstudie zu Simetikon und dem Spasmolytikum Alverin-Zitrat [750], die jedoch lediglich auf den Parameter Schmerz fokussiert und keine Auswertung der Blähbeschwerden bietet. Insgesamt zeigt sich für die Kombination aus Simetikon und Alverin zwar ein positiver Effekt auf die Schmerzen, dies ist aber wegen der Kombination nicht eindeutig einer Substanz zuzuordnen, und der Effekt wäre durch die Wirkung des Spasmolytikums zu erklären.

Eine weitere Studie testet nur die On-Demand-Einnahme auch der Kombination aus Simetikon und Alverin-Zitrat ohne eine entsprechende Placebokontrolle, sodass eine Aussage zur Wirksamkeit nicht möglich ist [751]. Eine Empfehlung zur Behandlung der Blähungen bei Reizdarm mit Simetikon kann daraus nicht abgeleitet werden.

EMPFEHLUNG 14-2 (= 12-5)

Der Guanylatzyklase-C-Agonist Linaclotid sollte bei laxantienrefraktärer Obstipation und insbesondere bei begleitenden Bauchschmerzen und Blähungen empfohlen werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Siehe Kommentar zu Empfehlung 12-5

Teil VI – Reizdarmsyndrom bei Kindern

Kapitel 15 – Definition, Epidemiologie bei Kindern

Vorbemerkung

Der Begriff des Reizdarmsyndroms findet auch in der Pädiatrie zunehmend Eingang in die wissenschaftlichen Studien und in die Diagnoselisten der Patienten. Dazu beigetragen haben einerseits die Definitionen funktioneller Abdominalbeschwerden in den Rom-Konferenzen, aber auch die Publikation der vorangegangenen Version dieser Leitlinie [1].

Mittlerweile liegt die 4. Version der Rom-Definitionen funktioneller abdomineller Störungen bei Kindern > 4 Jahren und Jugendlichen vor [752]. Funktionelle Störungen werden gemäß Rom IV als Störungen der Interaktion ZNS – Darm verstanden [753, 754].

Die Inklusionskriterien der Rom-Definitionen differieren von Stufe zu Stufe [753, 755]. Es gibt derzeit nur vereinzelt Studien, die auf den neuen Rom-IV-Kriterien beruhen, sodass für die Leitlinienerstellung Studien berücksichtigt wurden, die Patienten nach Rom II oder Rom III inkludiert hatten.

Die Unterscheidung der verschiedenen Untergruppen der Rom-Definition bei Kindern ist nicht immer trennscharf und von den verwendeten Definitionen abhängig [754]. Aufgrund der Überlappungen der Charakteristika und der Gemeinsamkeiten der psychischen Profile gelten einige Aussagen und Statements auch für Kinder mit der Diagnosekategorie „funktionelle Bauchschmerzen; nicht anders zu spezifizieren“ [756]. Das Syndrom des zyklischen Erbrechens und die abdominelle Migräne stellen allerdings unterschiedliche Krankheitsbilder dar, die einer anderen Behandlung bedürfen.

Grundsätzlich können Erkenntnisse aus Erwachsenenstudien nicht auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Die Evidenzbasis ist bei Kindern und Jugendlichen deutlich kleiner als bei Erwachsenen. Glücklicherweise liegen aber einzelne aktuelle Metaanalysen auch für den Bereich Kinder und Jugendliche auf der Basis der Rom-III-Definitionen vor.

EMPFEHLUNG 15-1

Zur Definition des Reizdarmsyndroms bei Kindern und Jugendlichen sollen die Rom-IV-Kriterien verwendet werden. Diese differieren von den Erwachsenenkriterien. Das Vorliegen der Rom-Kriterien beweist nicht, dass die Beschwerden funktionell bedingt sind.

[Empfehlungsgrad A, Konsens]

Kommentar:

Im Gegensatz zu den Empfehlungen bei Erwachsenen wird die Anwendung der Rom-Kriterien im Kindesalter aus folgenden Gründen empfohlen:

1. Anwendbarkeit und Validität der Rom-Kriterien sind durch mehrere Studien belegt. Danach lassen sich durch Anwendung der Rom-III-Kriterien über 80 % der Kinder und Jugendlichen mit chronischen Bauchschmerzen klassifizieren, wobei die Diagnose „Reizdarmsyndrom“ in etwa 40–50 % gestellt werden kann [755, 757]. Aufgrund der Veränderungen der Rom-IV-Definition ist von einer geringeren Prävalenz der Diagnosen, aber einer unveränderten Verteilung auszugehen [758].
2. Alternative Konsensuskriterien oder evaluierte Kriterien für Kinder und Jugendliche existieren nicht.
3. Bis zu einem Alter von etwa 8–12 Jahren können Lokalisation und Charakter der Beschwerden von den Kindern selbst nicht gut spezifiziert werden. Das heißt, die Patienten sind in der Regel nicht in der Lage, ihre Beschwerden von sich aus nach ihrem subjektiven Eindruck auf den Darm zu beziehen. Die Diagnose muss sich daher zum großen Teil auf Angaben der Eltern stützen. Die Rom-Definition bietet dazu eine gewisse Hilfestellung in Form beobachtbarer Kriterien.
4. Die meisten der wenigen vorliegenden Studien zu Diagnostik und Therapie beruhen auf der Rom-Definition (► **Tab. 15-1**, Textkästen 15-1 und 15-2).

Neben dem RDS werden nach den Rom-IV-Kriterien funktionelle Bauchschmerzen, funktionelle Dyspepsie, zyklisches Erbrechen und die abdominelle Migräne klinisch definiert. Für die Validität dieser Unterscheidung gibt es eine Evidenz [759]. Die exakte Einordnung ist vor allem für Studien von Bedeutung, weniger im klinischen Alltag. Insgesamt sollte man von einem Kontinuum der verschiedenen funktionellen Abdominalerkrankungen ausgehen [753, 760].

Die Erfüllung der Rom-Kriterien allein beweist nicht, dass die Beschwerden rein funktionell bedingt sind [761].

Ein Problem in der Abgrenzung der verschiedenen Unterformen funktioneller abdomineller Beschwerden nach anamnestischen Kriterien besteht bei Kindern darin, dass die Angaben zur Stuhlfrequenz und -konsistenz in bestimmten Altersgruppen wenig zuverlässig sind und dass Lokalisation und Charakter der Beschwerden von Kindern oft nicht gut spezifiziert werden können [762]. Insbesondere wird das Vorliegen einer Obstipation wahrscheinlich im normalen Diagnoseprozess systematisch unterschätzt [763].

► **Tab. 15-1** Funktionelle Abdominalbeschwerden bei Kindern und Jugendlichen nach Rom IV [752]

Funktionelle Störungen mit Übelkeit und Erbrechen

- Syndrom des zyklischen Erbrechens
- Funktionelle Übelkeit und funktionelles Erbrechen
- Rumination
- Aerophagie

Funktionelle Störungen mit Bauchschmerzen

- Funktionelle Dyspepsie
- Reizdarmsyndrom
- Abdominelle Migräne
- Funktioneller Bauchschmerz, nicht anders spezifiziert

Funktionelle Defäkationsstörungen

- Funktionelle Verstopfung
- Nicht obstipationsassoziierte Stuhlinkontinenz

Zu Unterschieden der RDS-Symptomatik zwischen den verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen und Erwachsenen liegen keine Studien vor. Funktionelle Störungen bei Kindern <4 Jahren stellen aufgrund der unterschiedlichen Reifungsstadien des digestiven Systems und des enterischen Nervensystems vermutlich separate Entitäten dar und sind nicht Inhalt der vorliegenden Leitlinie.

In der psychiatrischen Literatur werden rezidivierende Bauchschmerzen bei Kindern ohne Nachweis einer organischen Ursache nach ICD 10 als „somatoforme Störung“ definiert [764, 765]. Eine Korrelation zwischen der psychiatrischen Nomenklatur und der Rom-Klassifikation wurde nicht hergestellt.

TEXTKASTEN 15-1

Diagnostische Kriterien des Reizdarmsyndroms nach Rom IV

Alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:

- Abdominelle Schmerzen, an mindestens 4 Tagen pro Monat, assoziiert mit einem oder mehr der folgenden Zeichen:
 - Bezug zur Defäkation
 - Änderung der Stuhlfrequenz
 - Änderung der Stuhlkonsistenz/-Beschaffenheit
- Bei Kindern mit Obstipation bessert sich der Schmerz nicht mit Behebung der Obstipation (diese haben dann eine funktionelle Obstipation)
- Die Symptome können nach sachgemäßer Diagnostik nicht vollständig durch eine andere medizinische Erkrankung erklärt werden.

Kriterien werden mindesten 2 Monate vor Diagnosestellung erfüllt [752].

TEXTKASTEN 15-2**Diagnostische Kriterien der Funktionellen Bauchschmerzen – nicht anders spezifiziert**

Die folgenden Kriterien müssen mindestens 4×/Monat erfüllt sein und umfassen alle folgenden Punkte:

- Intermittierender oder kontinuierlicher Bauchschmerz, der nicht nur bei physiologischen Vorgängen (Essen, Defäkation) auftritt
- Unzureichende Kriterien für Reizdarm, funktionelle Dyspepsie oder abdominelle Migräne
- Die Symptome können nach sachgemäßer Diagnostik nicht vollständig durch eine andere medizinische Erkrankung erklärt werden.

Die Kriterien werden über 2 Monate vor Diagnosestellung erfüllt [752].

STATEMENT 15-2

Die Prävalenz des Reizdarms bei Kindern und Jugendlichen ist abhängig von den Einschlusskriterien und von der untersuchten Altersgruppe; sie liegt zwischen 4,9 und 8,8 %. RDS und andere funktionelle Störungen gehören damit zu den häufigsten chronischen Beschwerden bei Kindern und Jugendlichen.

[Expertenkonsens, Konsens]

Kommentar:

Die Prävalenz funktioneller Abdominalbeschwerden bei Kindern und Jugendlichen ist abhängig von den Einschlusskriterien und von der untersuchten Altersgruppe. In einer Metaanalyse wird auf der Basis der Rom-III-Definition von einer weltweiten Gesamtprevalenz für das Kindes- und Jugendalter von 16,4 % ausgegangen, für den Reizdarm von 8,8 % [766]. Die Prävalenz war bei weiblichen Kindern höher (15,9 % vs. 11,5 %) und war assoziiert mit Angst, Depression, Stress und psychischen Traumata. In Deutschland liegen die Zahlen bei Kindern von 6–10 Jahren niedriger: Gesamtprevalenz funktioneller Bauchschmerzen 7,7 %, Reizdarmsyndrom 4,9 % [767]. Bauchschmerzen gehören bei den 11- bis 17-Jährigen neben Kopfschmerzen zu den häufigsten Schmerzformen in der KIGGS-Studie [768]. Die Prävalenzen könnten bei Anwendung der Rom-IV-Definition geringfügig niedriger bestimmt werden [758]. Die ökonomischen Kosten für die Behandlung von Kindern mit Reizdarm sind erheblich [769].

STATEMENT 15-3

Es gibt Hinweise darauf, dass chronische Bauchschmerzen im Kindesalter im Langzeitverlauf mit einem erhöhten Risiko sowohl für andere somatische Symptome wie Kopfschmerzen als auch für psychiatrische oder psychosoziale Störungen wie Angststörungen oder häufige Fehlzeiten in der Schule oder am Arbeitsplatz einhergehen.

[Expertenkonsens, Konsens]

Kommentar:

Es finden sich hauptsächlich Studien, die Kinder mit funktionellen abdominalen schmerzassoziierten Erkrankungen (FAP) hinsichtlich psychologischer Faktoren untersucht haben und meist nicht explizit die Subgruppe der RDS-Patienten analysieren. Die Unterschiede zwischen FAP-Patienten, die keiner anderen Gruppe zugeordnet werden können, und den RDS-Patienten diesbezüglich sind jedoch gering [756]. Weltweit zeigen Daten aus Selbstbeobachtungsfragebogen eine Zunahme von Stress, Ängsten, Depressionen und emotionalen Schwierigkeiten, vermehrte Schulabwesenheiten und assoziierte andere funktionelle somatische Beschwerden [760, 766, 767, 770, 771]. Umgekehrt haben 6- bis 13-jährige Kinder mit Angststörungen häufiger ein RDS [772].

STATEMENT 15-4

Es gibt Hinweise darauf, dass Bauchschmerzen im Kindesalter einen Risikofaktor für die Entwicklung eines RDS im Erwachsenenalter darstellen könnten.

[Expertenkonsens, Konsens]

Kommentar:

Die Evidenz dafür ist aufgrund eines Reviews von 8 prospektiven Kohortenstudien, die meist nicht auf den Rom-Kriterien beruhten, begrenzt [773]. Insgesamt wurden 17 prognostische Faktoren analysiert. Eine moderate Evidenz spricht dafür, dass ein Elternteil mit gastrointestinalen Symptomen die Persistenz der Symptome begünstigt. Es gab dabei keine Beweise, dass psychische Erkrankungen bei den Kindern die Persistenz von abdominalen Beschwerden verursachen.

STATEMENT 15-5

Reizdarmsyndrom und funktionelle Bauchschmerzen verursachen bei Kindern eine erhebliche Verminderung der Lebensqualität.

[Expertenkonsens, Konsens]

Kommentar:

Studien zeigen in selektierten Patientengruppen, dass funktionelle Bauchschmerzen im Kindesalter eine erhebliche Verminderung der Lebensqualität verursachen [774–776]. Die Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war sogar schwerer als bei organischen gastrointestinalen Erkrankungen wie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Refluxkrankheit [775].

STATEMENT 15-6

Es gibt Hinweise dafür, dass genetische Faktoren für die Entstehung des RDS im Kindesalter eine Rolle spielen. Familiäre Häufungen könnten aber auch durch intrafamiliäre Faktoren oder Umgebungsfaktoren (Ernährung, Mikrobiom) bzw. Coping-Strategien bedingt sein.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Eine Reihe von Untersuchungen zeigt familiäre Häufungen von Reizdarmsyndromen in Familien. Dafür könnten auch psychische Faktoren wie Coping-Strategien verantwortlich sein. Allerdings liegt die Konkordanzrate für RDS bei eineiigen Zwillingen rund doppelt so hoch wie bei zweieiigen [777, 778]. Insofern spielen genetische Faktoren eine Rolle, ohne dass man den Einfluss einzelner Gene benennen kann [186, 779, 780].

STATEMENT 15-7

Es gibt Hinweise für die ätiologische Bedeutung bakterieller gastrointestinaler Infektionen, von Harnwegsinfekten und Kuhmilchallergie im Säuglingsalter für die Genese des RDS und funktioneller Bauchschmerzen bei Kindern.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Bestimmte frühe Lebensereignisse bzw. Erkrankungen erhöhen das Risiko eines RDS: Eine intrauterine Mangelernährung, Absaugen des Magens postpartal, eine hypertrophe Pylorusstenose, eine Kuhmilchallergie im ersten Lebensjahr sowie eine Purpura Schönlein Henoch zeigten entsprechende risikosteigernde Effekte [781–786].

Häufige Auslöser des Reizdarmsyndroms sind bakterielle Darminfektionen. Hingegen sind Rotavirusinfektionen nicht mit einem erhöhten RDS-Risiko assoziiert [787]. Harnwegsinfektionen im ersten Lebensjahr erhöhen ebenfalls das Risiko funktioneller Abdominalbeschwerden [783].

Kapitel 16 – Pathophysiologie bei Kindern

STATEMENT 16-1

Eine viszerale Hypersensitivität kann beim kindlichen RDS eine Rolle spielen.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Ein chronischer viszeraler Schmerz führt zu einer Sensitivierung von zentralen Schmerzzentren, unter anderem in der vorderen Inselrinde und im vorderen Gyrus cinguli, die auch von inflammatorischen Prozessen und psychischen Faktoren wie Aufmerksamkeit/Ablenkung, Stress und Coping-Strategien beeinflusst werden

[788–790]. Mädchen mit RDS haben eine verminderte endogene Schmerzhemmung [791]. Kinder mit Reizdarmsyndrom weisen im Vergleich zu Gesunden oder Kindern mit organischen Erkrankungen bei Dehnung des Rektums durch einen Ballon eine erniedrigte Schmerzschwelle und eine erhöhte Schmerzintensität auf [792].

STATEMENT 16-2

Die Rolle des Darmmikrobioms für die Entstehung eines RDS ist bei Kindern noch unzureichend erforscht.

[Expertenkonsens, Konsens]

Kommentar:

Erste Untersuchungen konnten mit der 16S-rRNA-Methode bei Kindern mit RDS spezifische Mikrobiom-Signaturen nachweisen [793]. Ob diese Ursache oder Folge des RDS sind, bleibt noch unklar [794]. Möglicherweise spielen Mikrobiom-Signaturen eine Rolle beim Ansprechen auf spezifische Diäten [795].

STATEMENT 16-2A

Für die Rolle einer Histaminintoleranz oder einer Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität als mögliche Differenzialdiagnosen des kindlichen RDS gibt es unzureichende Evidenz.

[Expertenkonsens, Konsens]

EMPFEHLUNG 16-2B

Eine diesbezügliche Diagnostik sollte nicht durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar zu 16-2 a+b:

Die Zöliakie verläuft häufig oligosymptomatisch, und das abdominelle Beschwerdebild überlappt mit dem des RDS, sodass viele Zöliakiepatienten auch die Kriterien eines Reizdarmsyndroms erfüllen. Insofern soll zunächst in allen Fällen eine Zöliakie formal ausgeschlossen werden.

Trotz Ausschlusses einer Zöliakie beginnen viele Familien ex juvantibus mit einer glutenfreien Ernährung. Wenn darunter eine Symptombesserung eintritt, deutet dies entweder auf einen Placeboeffekt, eine Weizenmehlallergie oder Weizenunverträglichkeit hin (Mansueto et al., 2015). Zum Nachweis einer Weizenmehlallergie oder Nicht-Zöliakie-nicht-Weizenallergie-Weizen-sensitivität (Weizenunverträglichkeit) wären doppelblinde, placebokontrollierte Expositionen erforderlich [419, 796–798]. Entsprechende Studien zur Glutensensitivität bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor. Auch die Daten zur Histaminintoleranz bei Kindern und Jugendlichen sprechen derzeit gegen eine Kausalität [799].

STATEMENT 16-3

Psychische und soziale Faktoren können bei funktionellen Bauchschmerzen im Kindesalter eine Rolle spielen.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Es finden sich hauptsächlich Studien, die Kinder mit funktionellen abdominalen schmerzassoziierten Erkrankungen (FAP) hinsichtlich psychologischer Faktoren untersucht haben und meist nicht explizit die Subgruppe der RDS-Patienten analysierten. Viele Studiendaten sprechen dafür, dass psychische Faktoren bei Kindern und Eltern zur Manifestation eines RDS beitragen, aber auch dafür, dass ein RDS erhebliche Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden und die soziale Situation hat [775, 776]. So zeigten britischen Schulkinder mit dem Auftreten von RDS-Symptomen eine veränderte Selbstwahrnehmung und vermehrte Besorgnis über den eigenen Gesundheitszustand [800]. Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurde das Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung durch RDS-Symptome davon beeinflusst, wie die Patienten ihre Kompetenzen in verschiedenen Bereichen (akademisch, sportlich, sozial) einschätzten [801]. Kinder mit RDS hatten erhebliche Schulfehlzeiten [774].

Es gibt bei Kindern mit funktionellen Bauchschmerzen keine Hinweise auf erhöhte Raten externalisierender Störungen (z. B. oppositionelles Verhalten) im Vergleich zu Kontrollgruppen. Kinder mit funktionellen abdominalen Erkrankungen haben ein höheres Risiko, als Erwachsene an einer Depression oder einer Angststörung zu erkranken [802]. Familiäre Faktoren wie psychische Erkrankungen der Mutter, Krankheitskonzepte der Familie, selektive Aufmerksamkeit, soziales Lernen sowie die erlernten Coping-Strategien beeinflussen die Manifestation eines RDS [803]. Offensichtlich spielt auch die elterliche Wahrnehmung einer Bedrohung für das Kind eine wesentliche Rolle bei der Krankheitsentstehung [804].

Kapitel 17 – Diagnostik bei Kindern**Vorbemerkung**

Das zentrale Dilemma der Untersuchung von Kindern mit Reizdarmsyndrom ist, dass die Diagnose bisher meist als Ausschlussdiagnose gestellt wurde. Leider bestärkt eine umfangreiche Diagnostik auch den Wunsch der Betroffenen, alle verfügbaren Untersuchungen durchzuführen, um eine organische Ursache zu finden. Insofern wird hier gemäß der pädiatrischen Rom-IV-Systematik ein weniger invasives Vorgehen vorgeschlagen. Auch durch ein einfaches und begrenztes diagnostisches Programm (s. u.) sind die wesentlichen somatischen Differenzialdiagnosen mit sehr großer Sicherheit auszuschließen, bzw. es ergeben sich klare Hinweise für die Notwendigkeit einer gezielten Diagnostik hinsichtlich einer bestimmten Erkrankung wie zum Beispiel Zöliakie oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Bereits bei der Erörterung der Diagnostik sollte auf die hohe Wahrscheinlichkeit einer funktionellen Störung hingewiesen werden, da eine Akzeptanz des biopsychosozialen Krankheitsmodells mit einer besseren Prognose einhergeht [805].

EMPFEHLUNG 17-1

Bei V. a. RDS bei Kindern sollen organische Erkrankungen mit angemessener Diagnostik ausgeschlossen werden.

[Empfehlungsgrad A, Konsens]

Kommentar:

Diese Empfehlung leitet sich aus der Definition gemäß Rom IV ab [752]. Der Umfang der Diagnostik wird im folgenden Statement beschrieben.

EMPFEHLUNG 17-2

Es soll eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung durchgeführt werden, insbesondere hinsichtlich anderer Erkrankungen mit Bauchschmerzen und Veränderungen der Stuhlfrequenz oder Konsistenz. Psychische und soziale Faktoren sollen in der Anamnese erfasst werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar:

Ziel ist vor allem eine gezielte Erfassung möglicher Alarmsymptome, die auf eine organische Pathologie hindeuten. Als Alarmsymptome gelten: Gewichtsabnahme, Abnahme der Wachstumsrate; gastrointestinaler (auch okkult) Blutverlust; signifikantes Erbrechen; chronische, schwere Diarrhoe; persistierende rechtsseitige Oberbauchschmerzen oder rechtseitige Unterbauchschmerzen; unerklärtes Fieber; positive Familiengeschichte für entzündliche Darmerkrankungen [806]. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität der Alarmsymptome ist allerdings begrenzt [761], sodass Labordiagnostik unverzichtbar ist. Auch gibt es keine Beweise dafür, dass klinische Charakteristika wie Häufigkeit, Lokalisation, Zeitpunkt des Auftretens (z. B. nächtliches Aufwachen aus dem Schlaf) zur Differenzierung zwischen organischen und funktionellen Beschwerden dienen können [806]. Erfragt werden sollten auch mögliche Auslöser der Beschwerden (insbesondere Darminfektionen).

EMPFEHLUNG 17-3

Bei Kindern sollte neben Anamnese und körperlicher Untersuchung eine Basislabordiagnostik durchgeführt werden.

Empfohlen werden folgende Laboruntersuchungen:

- ☒ BB, CRP und/oder BSG, Lipase, GPT, Gamma-GT, ges IgA, Gewebstransglutaminase-IgA-AK, TSH, Kreatinin, BZ
- ☒ Urinstatus
- ☒ Stuhl auf Giardia-lambliia-Antigen, Dientamoeba fragilis, Würmer
- ☒ Stuhluntersuchungen auf fäkale Inflammationsmarker (Calprotectin oder Laktoferrin)

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Daten zum diagnostischen Wert bestimmter diagnostischer Prozeduren oder Laborparameter wurden bisher nicht prospektiv untersucht, und die obige Liste leitet sich auch aus der Liste der häufigen Differenzialdiagnosen ab. Insbesondere eine Zöliakie, pankreatische und hepatische Erkrankungen sollten ausgeschlossen werden. Neben einer Anamnese mit dem Abfragen der Warnsymptome, einer gründlichen klinischen Untersuchung werden auch von der American Academy of Pediatrics einige Basislabor-tests empfohlen [806]. Darüber hinaus wurde in einer Studie in den Niederlanden nach den Ursachen von rez. Bauchschmerzen in einer Gruppe von 220 Kindern prospektiv gesucht und dabei wurden u. a. auch die hier aufgeführten Laborwerte erhoben [807].

Da insbesondere CED ähnliche klinische Symptome wie das RDS aufweisen können, sollte einer der fäkalen Inflammationsmarker als sensibler Parameter für entzündliche Darmprozesse bestimmt werden [808]. Die Spezifität der fäkalen Inflammationsmarker ist andererseits gering, da Erhöhungen auch als Folge von Infektionen vorkommen, sodass immer erregerbedingte Erkrankungen ausgeschlossen werden müssen.

Untersuchungen aus den Niederlanden ergaben in einem vergleichbaren Kollektiv eine relativ hohe Rate an Parasitennachweisen. Aufgrund der Bedeutung von *Giardia lamblia* und *Dientamoeba fragilis* in der Pathogenese des RDS sollten Stuhluntersuchungen auch diese Erreger berücksichtigen [809]. Die Pathogenität von *Dientamoeba fragilis* wird allerdings auch kontrovers diskutiert [810].

EMPFEHLUNG 17-4

Eine weiterführende Diagnostik soll bei Kindern erfolgen, wenn es Hinweise auf eine somatische Erkrankung anhand von Anamnese, Untersuchungsbefund und Basisdiagnostik gibt bzw. wenn Alarmzeichen vorliegen.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Kommentar:

Der diagnostische Wert spezifischer weiterführender Untersuchungen ist unklar. Für den prädiktiven Wert der **Sonografie** wurde keine Evidenz nachgewiesen [807, 811]. Bei vielen Pädiatern hat sich die Sonografie dennoch als ergänzende Untersuchung bewährt, weil man z. B. sowohl die Rektumerweiterung bei chronischer Obstipation erkennen kann als auch Darmwandverdickungen als Hinweis auf CED oder eine Lymphadenitis mesenterialis als Hinweis auf inflammatorische Prozesse bzw. eine postenteritische Genese eines Reizdarmsyndroms. Auch können beispielsweise obstruktive Nephropathien mit gestauten Nierenbecken und/oder Harnleitern oder eine Cholelithiasis derart erstmals auffällig werden. Darüber hinaus dient sie der Beruhigung von Patienten und Eltern. Eine endoskopische Diagnostik sollte nicht routinemäßig erfolgen, insbesondere wenn eine CED bereits aufgrund von nicht erhöhten fäkalen Inflammationsmarkern ausgeschlossen werden kann.

EMPFEHLUNG 17-5

Zum Ausschluss einer Kohlenhydratmalabsorption (Laktose, Fruktose) bei Kindern sollten Wasserstoffexhalationstests oder entsprechende probatorische Eliminationsdiäten erwogen werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Wegen der hohen Prävalenz der Kohlenhydratmalabsorption und der ähnlichen Symptomatik beider Störungsgruppen wird eine diesbezügliche Diagnostik bei entsprechender Anamnese empfohlen. Infrage kommen probatorische Eliminationsdiäten (beide Kohlenhydrate zusammen!) oder H₂-Atemtests. Sinnvoll sind solche Tests nur, wenn signifikante Mengen der entsprechenden Kohlenhydrate verzehrt werden.

Die Relevanz einer Fruktosemalabsorption für die RDS-Symptom wird in 2 prospektiven Studien hinterfragt [812, 813]. Die Untersuchung aus den Niederlanden ist aufgrund hoher, nicht physiologischer Fruktosedosierung und eines niedrigen Cut-off u. E. nur eingeschränkt übertragbar. Außerdem weisen Wirth et al. auf den begrenzten diagnostischen Wert der Atemtests hin [813]. Deswegen sollte die Relevanz eines positiven Atemtests durch Karenz und Exposition geprüft werden. Atemtests können darüber hinaus Hinweise auf eine bakterielle Dünndarmfehlsiedlung geben [814–816].

EMPFEHLUNG 17-6

Quantitative und qualitative Untersuchungen zur Zusammensetzung der Darmmikrobiota sollen nicht durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad A, Konsens]

Kommentar:

Auch wenn es erste Hinweise auf Veränderungen des Darmmikrobioms bei Kindern und Jugendlichen mit RDS gibt [793, 795], reicht die Evidenz nicht zu einer Empfehlung, insbesondere aufgrund schwieriger Interpretation und fehlender therapeutischer Konsequenz.

EMPFEHLUNG 17-7

Kinder mit RDS sollten auf Begleitfaktoren wie Stress, Ängste, Depression und emotionale Probleme untersucht werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Es finden sich hauptsächlich Studien, die Kinder mit funktionellen abdominalen schmerz-assoziierten Erkrankungen (FAP) hinsichtlich psychologischer Faktoren untersucht haben und meist nicht explizit die Subgruppe der RDS-Patienten analysieren. Die

Unterschiede zwischen FAP-Patienten, die keiner anderen Gruppe zugeordnet werden können, und den RDS-Patienten diesbezüglich sind jedoch gering [756]. In den großen Studien zu Kindern mit RDS aus China, Korea, Japan und Deutschland zeigen Daten aus Selbstbeobachtungsfragebogen eine Zunahme von Stress, Ängsten, Depressionen, Angststörungen und emotionalen Schwierigkeiten [767, 802, 817, 818]. Umgekehrt haben Kinder mit Angststörungen häufiger ein RDS [772, 819]. Kurze Eltern-Kind-Fragebogen hinsichtlich Angststörungen erscheinen eine sinnvolle Screening-Untersuchung mit klinischer Relevanz zur Therapieplanung bei Kindern mit FAP [820].

Kapitel 18: Therapie bei Kindern

EMPFEHLUNG 18-1

Die Betreuung eines Kindes mit RDS sollte ggf. unter Einbeziehung psychosozialer Professionen erfolgen. In therapierefraktären Fällen sollte frühzeitig ein Kindergastroenterologe mit einbezogen werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Gemäß dem aktuellen pathophysiologischen Konzept von Rom IV ist das Reizdarmsyndrom eine Störung der Darm-Hirn-Interaktion. Die Symptome und deren Ausprägung reflektieren dabei die individuell betroffenen Komponenten der Darm-Gehirn-Achse. Psychische Faktoren spielen bei der Entstehung, der Chronifizierung und den „maladaptativen“ Reaktionen der gesamten Familie eine wesentlich Rolle [756]. Die Lebensqualität ist bei Kindern mit sowohl organischen als auch funktionellen Bauchschmerzen reduziert [775]. Aufgrund der starken Beeinträchtigung der Lebensqualität sollten die Patienten und Eltern verstehen, dass die psychologische Interventionen Bestandteil der medizinischen Behandlung des RDS sind, um Coping-Strategien des Kindes und der Eltern zu verbessern.

Der pädiatrische Gastroenterologe bringt seine Expertise bezüglich seltener organischer Erkrankungen und die erweiterten, spezifischen Diagnoseverfahren (z. B. Endoskopie, Funktionstests) für die differenzierte Suche nach organischen Ursachen ein.

EMPFEHLUNG 18-2

In der Interaktion mit Kindern und Eltern sollten die Beschwerden der Kinder ernst genommen werden. Funktionelle Beschwerdemodelle und das biopsychosoziale Bauchschmerzmodell sollten thematisiert werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Die Akzeptanz eines biopsychosozialen Krankheitsmodells durch die Eltern verbessert den Outcome bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen [805]. Insofern sollte dies frühzeitig, zum Beispiel bereits im diagnostischen Prozess, thematisiert wer-

den. Eine Beratung bzw. eine Schulung der Eltern zum richtigen Umgang mit den Schmerzen („Ablenkung statt Verstärkung“) kann einen positiven Einfluss auf den Verlauf der Schmerzsymptomatik haben [821, 822].

EMPFEHLUNG 18-3

Eine medikamentöse Therapie des nicht obstipationsassoziierten RDS bei Kindern sollte nur in besonderen Fällen erwogen werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Diese Empfehlung beruht auf der Metaanalyse von Korterink [823] sowie der Cochrane-Analyse von 2017 [824].

Korterink analysierte die Ergebnisse von 6 randomisierten, kontrollierten Studien mit 275 inkludierten Kindern zwischen 4,5 und 18 Jahren, die eine mit abdominalen Schmerzen einhergehende funktionelle Störung aufwiesen. Martin inkludierten 16 Studien mit Kindern zwischen 5 und 18 Jahre, wobei neben funktionellen abdominalen Schmerzsyndromen auch Studien an Kindern mit rezidivierenden abdominalen Schmerzen (nach Apley und Naish) berücksichtigt wurden. Dabei wurden folgende Medikamente angewendet:

- Trizyklische Antidepressiva
- Antibiotika
- 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor-Agonisten
- Spasmolytika
- Antihistaminika
- H2-Rezeptoren-Blocker
- Serotonin-Antagonisten
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
- Hormone

Beide Metaanalysen kommen zum Ergebnis, dass die Evidenz für die Wirksamkeit von Medikamenten gering ist. Dabei berücksichtigt sind niedrige Fallzahlen und die niedrige Qualität der Studien bei den Medikamenten, bei denen ein geringer Effekt nachgewiesen wurde. Ein schwacher Effekt in Bezug auf Symptomverbesserung wurde für verkapseltes Pfefferminzöl gefunden (OR 3,3 (95 %-KI 0,9–12,0) [825] und für Cyproheptadin bei der Reduktion der Schmerzfrequenz und -stärke (RR 2,43, 95 %-KI 1,17–5,04 respektive RR 3,03, 95 %-KI 1,29–7,11) über einen Beobachtungszeitraum von nur 2 Wochen [826].

Amitriptylin zeigte in einer Studie eine 15 %-Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität gegenüber Placebo, in einer zweiten Studie nicht [827, 828]. Famotidin erbrachte nur einen Benefit bei den globalen Symptomen (OR 11,0; 95 %-KI 1,6–75,5; $P = ,02$). Polyethylenglycol mit Tegaserod verbesserte gegenüber einer Monotherapie mit Polyethylenglycol die Schmerzintensität (RR 3,60, 95 %-KI 1,54–8,40) [829].

In keiner der Studien kam es zu schweren Nebenwirkungen. Bemerkenswert ist auch die hohe Placeboerfolgsrate in vielen Studien.

In Zukunft könnten auch neurostimulatorische Therapien eine nichtpharmakologische Therapiealternative darstellen. In bisher allerdings nur einer randomisierten, Sham-kontrollierten monozentrischen klinischen Studie mit insgesamt 115 Teilnehmern im mittleren Alter von 15 Jahren konnte die „pain frequency-severity-duration“ mit perkutanen elektrischen Nervenstimulationen (PENS) am Ohr reduziert werden. Weitere Studien, die dieses Ergebnis bei Kindern und Jugendlichen bestätigen, gibt es bislang nicht. Des Weiteren ist das Gerät bisher nicht in Deutschland zugelassen.

EMPFEHLUNG 18-4

Bei Hinweisen auf Stuhlretention sollte eine Therapie mit Macrogol durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Die Behandlung der Obstipation und erschwerten Stuhlentleerung bei Kindern und Jugendlichen beruht hauptsächlich auf der Anwendung osmotischer Laxantien. Dabei hat sich Macrogol (Polyethylenglykol) in verschiedenen Präparationen und Molekülgrößen zum meitsverwendeten Stoff entwickelt, von dem die meisten Studien vorliegen und der auch in den Leitlinien zur Obstipation empfohlen wird [830–832]. Lactulose kann selbst Meteorismus und Bauchschmerzen hervorrufen und kommt deswegen bei RDS nicht infrage; für stimulierende Laxantien gibt es weniger Evidenz [832]. In einer prospektiven Studie von 200 Kindern mit rez. Bauchschmerzen führte eine nicht verblindete, probatorische Therapie mit Macrogol bei den Kindern ohne organische Ursache in einem hohen Prozentsatz zur Verbesserung der Beschwerden [763]. Randomisierte, kontrollierte Studien zur Anwendung von Macrogol beim Reizdarm bei Kindern liegen nicht vor.

EMPFEHLUNG 18-5

Zur Therapie des Reizdarmsyndroms bei ausgewogen und altersgemäß ernährten Kindern sollte die Ernährung nicht umgestellt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 18-6

Zusätzliche Gaben von Ballaststoffen sollten bei ausgewogener Mischkost nicht erfolgen.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

EMPFEHLUNG 18-7

Für den Einsatz einer FODMAP-reduzierten Diät ist die Evidenz bei Kindern noch unzureichend. Sie kann im Einzelfall erwogen werden.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Gemeinsamer Kommentar zu den Empfehlungen 18-5 bis 18-7:

In dem aktuellen Cochrane-Review zu diätetischen Interventionen wurden 19 randomisierte Studien in 27 Publikationen mit einer Gesamtzahl von 1453 Probanden untersucht [833]. Die Studien wurden bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 18 Jahren durchgeführt, der Follow-up lag bei 1–4 Monaten. 14 der Studien schlossen Kinder unter der Diagnose „Rez. Bauchschmerzen“ nach Apley oder funktionelle Abdominalbeschwerden ein; nur 5 wurden bei einer Population von Reizdarmpatienten durchgeführt. 13 inkludierten Interventionen mit Probiotika (Diskussion siehe bei Statement 23), 4 Studien mit Ballaststoffen, eine mit FODMAP-reduzierter Diät und eine Studie mit Fruktosereduktion.

Die Anwendung von Ballaststoffen führte nicht zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzhäufigkeit oder -stärke. Darüber hinaus waren die Studien aufgrund methodischer Einschränkungen (Bias, Ungenauigkeiten, Heterogenität) von begrenzter Qualität.

Die Studie zur FODMAP-Reduktion inkludierte 33 Kinder mit RDS nach Rom III, die nach einem Cross-over-Design über 48 Stunden entweder eine FODMAP-Diät oder eine „typische amerikanische Kost“, unterbrochen von 5 Tagen wash-out mit normaler Ernährung erhielten. Es kam unter FODMAP-Reduktion zu einer Reduktion der Bauchschmerzepisoden $1,1 \pm 0,2$ (SEM) Episoden/d versus $1,7 \pm 0,4$, $P < 0,05$. Im Vergleich zur Normalnahrung zu Hause ($1,4 \pm 0,2$), hatten die Kinder weniger Bauchschmerzepisoden, während die typische amerikanische Kost zu mehr Beschwerdeepisoden führte. Parallel wurden Veränderungen der Dickdarmmikrobiota bei den Respondern gefunden [795]. Aufgrund der geringen Fallzahl und der sehr kurzen Interventionsperioden und Beobachtungszeiträume reicht die Evidenz nicht zu einer Empfehlung aus.

In der Studie von Wirth et al. wurden 103 Kinder mit funktionellen Bauchschmerzen randomisiert, von denen 51 eine fruktosereduzierte Ernährung erhielten, ohne dass vorher entsprechende Diagnostik durchgeführt worden war. Nach 2 Wochen kam es in der Gruppe mit Fruktosereduktion zu einem signifikanten Rückgang der Schmerzintensität. In der Diätgruppe hatten sowohl die atemtestpositiven als auch die -negativen Patienten eine signifikant niedrigere Schmerzintensität (-2 bzw. $-1,75$). Die Schmerzfrequenz reduzierte sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Ein positiver H_2 -Atemtest war, wie auch Bauchschmerzen während des Tests, kein prädiktiver Faktor [813]. Dies kann als Hinweis auf die ätiologische Bedeutung von Fruktose und FODMAP gewertet werden (siehe auch Statement 16). Formal sollten aber die Kohlenhydratmalabsorptionen als Differenzialdiagnose und nicht als ursächlicher Faktor für den Reizdarm angesehen werden.

Darüber hinaus liegt ein Review zu Diät bei funktionellen Bauchschmerzen vor, das ebenfalls keinen kausalen Zusammenhang zwischen Nahrungsmitteln und Beschwerden ableiten konnte [834].

EMPFEHLUNG 18-8

Der Einsatz von Probiotika kann bei Kindern versucht werden, insbesondere bei postenteritischer Genese des Reizdarmsyndroms oder prädominanter Diarrhoe.

[Empfehlungsgrad O, Konsens]

Kommentar:

Zur Anwendung von Probiotika liegt die bereits erwähnte Cochrane-Analyse vor [833]. Darüber hinaus gibt es 3 weitere Reviews [835–837].

Fünf der berichteten Studien verwendeten *Lactobazillus rhamnosus* LGG, 3 *Lactobazillus reuteri*, einer *Lactobazillus plantarum*; in einer Studie kam eine Probiotika-Mischung (VSL#3) zum Einsatz, in einer eine Mischung von 3 *Bifidobakterium*-Spezies, in einer *Bacillus coagulans* plus Fructooligosacchariden. In den meisten Studien wurden die Symptome am Ende der Intervention (von 4 Wochen bis 8 Wochen) gemessen. In einer Studie wurde über 16 Wochen, in 2 über 1 Jahr nachbeobachtet.

Die Cochrane-Analyse kommt zum Ergebnis, dass es innerhalb von 3 Monaten post interventionem zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzfrequenz kommt (standardisierte mittlere Differenz SMD –0,55, 95 %-KI –0,98 bis –0,12; 6 Studien; 523 Teilnehmer). Auch ergab sich eine Verminderung der Schmerzstärke (SMD –0,50, 95 %-KI –0,85 bis –0,15; 7 Studien; 575 Kinder). Die Wahrscheinlichkeit einer Besserung des Bauchschmerzes war bei mit Probiotika behandelten Kindern höher als bei Placebo (OR 1,63, 95 %-KI 1,07–2,47; 7 Studien; 722 Kinder). Dieser Effekt war besser in der Subgruppe von Kindern mit RDS (OR 3,01, 95 %-KI 1,77–5,13; 4 Studien; 344 Kinder). Die geschätzte „number needed to treat“ (NNTB) lag bei 8 Kindern, um bei einem Kind eine Besserung der Schmerzsymptome zu erreichen.

Insgesamt wird die Evidenz aufgrund eines unklaren Biasrisikos, einer signifikanten Heterogenität und inkompletter Ergebnisparameter als mäßig eingeschätzt [833]. Dies führt zu einer Herabstufung des Empfehlungsgrads.

EMPFEHLUNG 18-9A

Der betreuende Arzt soll den Eltern verständlich vermitteln, dass psychologische Maßnahmen Teil der medizinischen Behandlung des RDS sind.

[Empfehlungsgrad A, Konsens]

EMPFEHLUNG 18-9B

Kindern mit RDS sollte eine psychosoziale Betreuung angeboten werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar zu 18-9 a + b:

Aufgrund der ätiologischen Bedeutung psychischer und sozialer Faktoren und wegen der erheblichen Minderung der Lebensqualität (siehe auch Kommentare zu Statements 15-5 und 16-3) gehört das Verständnis der gestörten Darm-Hirn-Interaktion zur erfolgreichen Behandlung [821, 838, 839]. In der Behandlung geht es immer auch um den Umgang mit möglicherweise fortbestehenden Beschwerden und um Vermittlung von Coping-Strategien.

Die Patienten und Eltern sollten verstehen, dass die psychischen Interventionen Bestandteil der medizinischen Behandlung des RDS sind um Coping-Strategien des Kindes zu verbessern.

EMPFEHLUNG 18-10

Kognitiv-verhaltenstherapeutische Behandlungen sollten bei Kindern mit RDS empfohlen werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Insgesamt wird die Datenlage zur Evidenz für den Behandlungserfolg einer kognitiven Verhaltenstherapie bei Kindern zur Therapie des RDS bei Kindern in einer Cochrane-Analyse als mäßig eingestuft [838]. Darüber hinaus liegt ein Review vor [840].

Die meisten Studien beziehen sich nicht spezifisch auf Kinder mit Reizdarmsyndrom, sondern auf funktionelle Bauchschmerzen (FAP). Bei beiden funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen sollte der primäre Fokus einer Verhaltenstherapie auf der Verbesserung der Coping-Strategien der Kinder liegen. Eine Reduktion der elterlichen Protektion und eine Verbesserung der Coping-Fähigkeiten der Kinder verringerten den Bauchschmerz und die Symptomausprägung gegenüber einer Kontrollgruppe mit reinen edukativen Massnahmen [841]. Dieser Effekt war auch noch nach 12 Monaten nachweisbar [842]. Auch eine telefonische Intervention hatte einen ähnlichen Effekt wie die direkte therapeutische Intervention [843].

Familienzentrierte kognitive verhaltenstherapeutische Maßnahmen haben einen Nutzen in randomisierten, kontrollierten Studien bei FAPD gezeigt [844, 845]. Vier Studien mit insgesamt 175 Kindern ergaben einen direkten postinterventionellen Behandlungserfolg der kognitiven Verhaltenstherapie gegenüber den Placebogruppen [846–849]. Ein kognitives deutschsprachiges, verhaltenstherapeutisches Programm für Kinder von 7–12 Jahren mit funktionellen Bauchschmerzen und deren Eltern „Stop-FAP with Happy Pingu“ ergab ebenfalls eine Schmerzreduktion und eine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der Wartegruppe [846]. Kinder mit Bauchschmerzen, die an diesem Programm teilgenommen haben, zeigen ein besseres Selbstwertgefühl, weniger Stresserleben und setzen vermehrt positive Selbstinstruktion und weniger passive Schmerzbewältigung als Coping-Strategie ein [846]. Dieses Schulungsprogramm wird derzeit in einem RCT untersucht, Ergebnisse liegen noch nicht vor [850].

EMPFEHLUNG 18-11

Eine darmzentrierte Hypnotherapie ist bei Kindern mit RDS wirksam und sollte erwogen werden.
[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Mehrere Studien zeigen einen Nutzen einer darmzentrierten Hypnotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit RDS [851–854]. Die gepoolte Odds Ratio aus diesen Studien für den Behandlungserfolg lag bei 6,78 (95 %-KI 2,41–19,07; $p = 0,0003$) und suggeriert einen Effekt der Hypnotherapie [838]. Die Schmerzintensität wurde in 3 Studien deutlicher gesenkt als in der Kontrollgruppe [851–853]. In dieser Cochrane-Analyse wurde die Qualität nach GRADE aufgrund der niedrigen Teilnehmeranzahl und des hohen Risikos für einen Bias als niedrig eingestuft [838]. Zwei Drittel der Patienten aus der niederländischen Studie waren auch noch nach 5 Jahren in Remission [855]. Eine individuelle Hypnotherapie durch einen Therapeuten erscheint dabei genauso effektiv wie eine häusliche Hypnotherapie mit einer CD [856, 857].

EMPFEHLUNG 18-12

Yoga oder das Schreiben von Symptomtagebüchern sollten bei Kindern mit RDS erwogen werden.
[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Drei Studien untersuchten den Effekt von Yoga bei insgesamt 122 Kindern mit FAPD und RDS [637, 858, 859]. Es ergibt sich aus der aktuellen Studienlage keine Evidenz, dass Yoga bei Kindern zu einer Reduktion der Schmerzintensität, der schmerzbedingten Alltagseinschränkungen und sozialen oder psychischen Situation führt [838] (Abbott et al., 2017). Eine Studie an 63 Kindern hat den Nutzen von schriftlichen Selbstoffenbarungen („written self-disclosure“ (WSD)) bei 11- bis 18-jährigen mit FAPD untersucht. Dabei zeigte sich erst nach 6 Monaten ein Effekt des WSD auf die Schmerzfrequenz, zuvor nach 3 Monaten ergaben sich noch keine Unterschiede zur Standardbehandlung [860].

EMPFEHLUNG 18-13

Komplementäre oder alternative Therapieformen (Akupunktur, TCM, Homöopathie, etc.) sollten beim kindlichen RDS eher nicht angewendet werden.
[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Diese Therapieverfahren werden häufig angewendet [861], ihre Sicherheit und Wirkung sind bislang aber nicht dokumentiert. Ein starker Placeboeffekt ist aufgrund der Daten zu placebokontrollierten Medikamentenstudien zu postulieren [796, 798].

Appendix I: Beispiele für gebräuchliche Therapieschemata von pharmakologischen Behandlungen des Reizdarmsyndroms bei Erwachsenen

Die folgende Tabelle gibt einige Beispiele von gängigen Therapieschemata bei der pharmakologischen Behandlung des RDS von Erwachsenen und erhebt dabei keinesfalls den Anspruch auf Vollständigkeit. Es wurden verschiedene wirksame Substanzen aufgelistet unabhängig von ihrem Zulassungsstatus, also auch für eine Anwendung im Off-Label-Bereich. Zudem weisen wir ausdrücklich darauf hin, dass diese Angaben lediglich der Orientierung dienen. Indikationsstellung, Überprüfung von möglichen Kontraindikationen sowie die individuelle Dosierung liegen allein in der Verantwortung des Verschreibers (► Tab. A-1).

Appendix II: Diagnosekriterien des RDS in historischer Reihenfolge

Die Manning-Kriterien [4]

- Beginn der Schmerzen im Zusammenhang mit häufigeren Stuhlentleerungen
- Flüssigere Stühle assoziiert mit dem Beginn von Schmerzen
- Schmerzlinderung nach Stuhlentleerung
- Deutliche abdominelle Blähungen
- Gefühl der unvollständigen Darmentleerung in mehr als 25 % der Zeit
- Diarrhoe mit Schleimbeimengungen in mehr als 25 % der Zeit

Die Kruis-Kriterien [5]

Ein Gesamtscore von ≥ 44 spricht für ein RDS mit einem prädiktiven Wert von 94 %.

A: Fragen, die vom Patienten ausgefüllt werden

Frage	Score
1. Sind Sie hier wegen Ihrer Bauchschmerzen? Leiden Sie unter Blähungen? Leiden Sie an unregelmäßigem Stuhlgang?	+ 34
2. Leiden Sie unter diesen Beschwerden seit mehr als 2 Jahren?	+ 16
3. Wie können Ihre Bauchschmerzen beschrieben werden: brennend, stechend, sehr stark, fürchterlich, Druckgefühl, dumpf, bohrend, nicht so schlimm?	+ 23
4. Ist Ihnen wechselhaftes Stuhlverhalten zwischen Verstopfung und Durchfall aufgefallen?	+ 14

► **Tab. A-1** Beispiele von gängigen Therapieschemata bei der pharmakologischen Behandlung des RDS von Erwachsenen.

Präparate (alphabetisch geordnet)	Dosierung	Anmerkung
Alosetron Tabletten	2 × tgl. 0,5 bis 1 mg Tabletten	Nur bei therapierefraktärer Diarrhoe; nur in den USA im Rahmen eines Verschreibungsprogramms zugelassen. Obstipation als bekannte Nebenwirkung beachten; Aufklärung über ischämische Colitis als mögliche seltene NW
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	CAVE: Anwendungsbeschränkungen! wegen Lebertoxizität
Lactulose Saft	1–4 × tgl. 10–20 ml	Dauertherapie möglich
Linaclotid Kapseln (290 µg)	1 × tgl. 1 Kapsel	Bei Auftreten von Durchfall Dosisreduktion sinnvoll
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	
Ondansetron (als Tablette oder als Tropfen)	Dosis einschleichen: Beginn mit 4 mg 1 × tgl., bei Bedarf langsam steigern bis zu 8 mg 3 × tgl.	Off-Label; Obstipation als bekannte Nebenwirkung beachten; Aufklärung über ischämische Colitis als mögliche seltene NW
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/Macrogole (Pulver zum Auflösen)	1–4 × tgl. 1 Beutel	Dauertherapie möglich
Pfefferminzöl; diverse Zubereitungsformen	Siehe Herstellerangaben	
Probiotika; unterschiedliche Stämme in unterschiedlichen Zubereitungsformen (vgl. Kapitel 5)	Therapieschemata unterschiedlich, siehe Herstellerangaben	Diverse Probiotika auch in kommerziell erhältlichen Joghurtzubereitungen enthalten
Prucaloprid 1 oder 2 mg	1 × tgl. 2 mg bei Erwachsenen bzw. 1 × tgl. 1 mg bei Personen > 65 Jahre	Zulassung nur für chronische Obstipation
Rifaximin 550 mg Tabletten	3 × tgl. 1 Tablette für 2 Wochen	Off-Label; 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

B: Checkliste, die vom Arzt ausgefüllt wird

Frage	Score
1. Auffällige Befunde in der körperlichen Untersuchung und/oder Anamnese, die auf eine andere Erkrankung als RDS hinweisen	-47
2. BSG > 20/2 Stunden	-13
3. Leukozytose > 10 000/cm ³	-50
4. Hämoglobin ▪ < 12 % bei Frauen ▪ < 14 % bei Männern	-98
5. Anamnestisch Blut im Stuhl	-98

Die Rom-I-Kriterien [6]

Drei Monate lang andauernde oder rezidivierende Symptome von abdominellem Schmerz oder Irritation, die

- sich mit einer Stuhlentleerung bessern können,
- an eine Änderung der Stuhlfrequenz gekoppelt sein können oder
- mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz zusammenhängen können.

Zwei oder mehr der folgenden Kriterien bestehen mindestens 25 % (ein Viertel) der Zeit:

- Eine Änderung der Stuhlfrequenz (mehr als 3 Stuhlentleerungen pro Tag oder weniger als 3 Stuhlentleerungen pro Woche)
- Deutlicher Unterschied in der Stuhlkonsistenz (hart, weich, wässrig oder kaum geformt)
- Schleimbeimengungen im Stuhl
- Blähungen oder Gefühl der abdominalen Distension
- Veränderte Stuhlpassage (z. B. Gefühl der inkompletten Entleerung, Pressen, Stuhldrang)

Die Rom-II-Kriterien [7]

Während der vergangenen 12 Monate über die Dauer von mindestens 12 Wochen (nicht unbedingt aufeinander folgend) abdominelle Schmerzen oder abdominelles Unwohlsein, wobei mindestens 2 der 3 folgenden Charakteristika erfüllt sind:

1. Erleichterung der Beschwerden nach der Defäkation
2. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz und/oder
3. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz

Symptome, die darüber hinaus die Diagnose Reizdarmsyndrom stützen:

1. Abnorme Veränderung der Stuhlfrequenz (< 3 Stuhlgänge pro Woche oder > 3 Stuhlgänge pro Tag)
2. Abnorme Veränderung der Stuhlkonsistenz (hart, breiig, wässrig)
3. Abnorme Stuhlpassage (mühsam, gesteigerter Stuhldrang, Gefühl der inkompletten Entleerung)
4. perianaler Schleimabgang
5. Blähungen oder Gefühl der abdominalen Distension

Die Rom-III-Kriterien [8]

Für mindestens 3 Tage pro Monat während der vergangenen 3 Monate rezidivierende abdominelle Schmerzen oder abdominelles Unwohlsein# in Assoziation mit **mindestens 2** der folgenden Faktoren:

1. Besserung der Beschwerden nach der Defäkation*
2. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz*
3. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz*

* Die Kriterien müssen erfüllt sein für die vergangenen 3 Monate, und die Symptome müssen mindestens 6 Monate vor Diagnosestellung begonnen haben

Unwohlsein meint ein unangenehmes Empfinden, das nicht als Schmerz beschrieben wird. Bei pathophysiologischer Forschung und in klinischen Studien sollte eine aktuell bestehende Schmerz-/Unwohlseinsfrequenz von mindestens 2 Tagen pro Woche als Einschlusskriterium gewählt werden.

Symptome, die darüber hinaus die Diagnose Reizdarmsyndrom stützen:

1. Abnorme Veränderung der Stuhlfrequenz (< 3 Stuhlgänge pro Woche oder > 3 Stuhlgänge pro Tag)
2. Abnorme Veränderung der Stuhlkonsistenz (hart/klumpig oder breiig/wässrig)
3. Mühsame Stuhlentleerung mit starkem Pressen
4. Gesteigerter Stuhldrang
5. Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung
6. Perianaler Schleimabgang
7. Blähungen oder Gefühl der abdominalen Distension

Die Rom-IV-Kriterien [9]

Wiederkehrende abdominelle Schmerzen, im Mittel mindestens einmal pro Woche in den letzten 3 Monaten, zusammen mit mindestens 2 der nachfolgenden Kriterien*:

1. Zusammenhang zur Defäkation
2. Assoziiert mit einer veränderten Stuhlfrequenz
3. Assoziiert mit einer veränderten Stuhlkonsistenz/-form

* Kriterien erfüllt für die letzten 3 Monate mit Symptombeginn vor > 6 Monaten

Appendix III: Beispiele von Substanzen in der Entwicklung oder für Substanzen aus anderen Indikationen zum potenziellen Einsatz bei RDS

Zunehmende Erkenntnisse der physiologischen Vorgänge sowie der reizdarmsyndromassoziierten pathophysiologischen Veränderungen im Darm und im enterischen Nervensystem (vgl. Kapitel 2) tragen auch zur Entwicklung neuer, eher zielgerichteter Medikamente bei, die in der Zukunft für das Reizdarmsyndrom und die verschiedenen RDS-Subtypen möglicherweise effektivere Therapieansätze schaffen können. Im Folgenden sind verschiedene Bei-

sowie für Substanzen aufgeführt, die sich entweder als neue Wirkstoffe in der direkten Entwicklung für die RDS-Therapie befinden oder die bereits für andere Indikationen zugelassen sind und sich in Studien als zumindest potenziell wirksam beim RDS erwiesen haben. Die Zusammenstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Mastzellstabilisatoren – Ketotifen und Cromoglycinsäure

Da Mastzellen eine mögliche Transmitterrolle bei der viszeralen Hypersensitivität besitzen, wurde der Mastzellstabilisator Ketotifen in placebokontrollierter Studie bezüglich der rektalen Sensitivität und der klinischen Symptomatik bei der RDS-Patienten in einer Fallkontrollstudie mit 60 RDS-Patienten evaluiert [164]. Ketotifen erhöhte zwar die Schmerzschwelle bei der rektalen Barostat-Dehnung, wenn eine rektale Hypersensitivität vorlag. Dieser Effekt ließ sich aber nicht bei RDS-Patienten mit normaler rektaler Sensitivität zeigen. Ketotifen reduzierte den abdominalen Schmerz und die anderen RDS-Symptome und verbesserte die QoL unabhängig vom Sensitivitätszustand des Rektums, sodass unklar bleibt, ob dieser Effekt durch die mastzellstabilisierende Wirkung vermittelt wird.

In einer weiteren Studie an 16 Normalpersonen und RDS-D-Patienten wurde der Einfluss einer prolongierten 6-monatigen Gabe von Di-Natrium Cromoglycinsäure (n = 18) oder Placebo auf die Genexpression von Immunmarkern und die gastrointestinalen Symptome untersucht [862]. Die Behandlung mit DSCG normalisierte die erhöhte Genexpression der RDS-D-Patienten und verbesserte im Vergleich zu Placebo die abdominale Schmerzsymptomatik und die Stuhlkonsistenz.

Andere alternative neue Therapieansätze

Na-Butyrat

In einer prospektiven Studie wurden 66 Patienten mit IBS über 3 Monate mit microverkapselten Na-Butyrat im Vergleich zu Placebo behandelt. Nach 4 und 12 Wochen zeigte sich eine Reduktion der Defäkationsschmerzen, während die gastrointestinalen Symptome, die abdominalen Schmerzen und die Flatulenz nicht signifikant reduziert wurden [863].

Alpha-Galactosidase

Randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie an 54 pädiatrischen Patienten (4–17 Jahre), die entweder Placebo (n = 25) oder α -Galactosidase (n = 27) über einen Zeitraum von 2 Wochen erhielten. α -Galactosidase reduzierte signifikant die Gesamtsymptome, die Zahl der Tage mit Blähungen und Flatulenz. Es zeigt sich jedoch kein Einfluss auf die abdominalen Schmerzen oder die abdominale Distention [864].

Larazotide

Substanz, die die intestinale Permeabilität verbessern soll. Bei RDS-Patienten noch nicht getestet [865].

Chenodossychole Acid

Induziert in einer Dosis von 750–1000 mg/d spontane Darmentleerungen, erhöht aber eventuell die abdominalen Schmerzen [866].

Elobixibat (A3309)

Oral wirksamer Inhibitor des ilealen Gallensäure-Transporters (Inhibitor of ileal bile acid transporter, IBAT Inhibitor). Andere IBAT-Inhibitoren sind in Entwicklung (SC 435, S8921, S-0960). Verbessert die Stuhlkonsistenz und die Blähbeschwerden [867–869].

Tenapanor (AZD1722 / RDX5791)

Oral wirksamer Inhibitor des Na⁺/H⁺-Austauschers-3 (NHE3), der kaum resorbiert wird. Tenapanor erhöht den luminalen Na-Anteil und reduziert die Phosphatabsorption. Es verbessert die Stuhlkonsistenz und die Stuhlfrequenz und zeigt sich in einer Phase-II-Studie eine Verbesserung der Blähbeschwerden und der abdominalen Schmerzen [870–873].

Piromelatine

Melatonin mit positivem Effekt auf die gastrointestinalen Symptome, einer Stimulation des gastrointestinalen Transits [874, 875].

LX-1031

Tryptophan-Hydroxylase-Inhibitor, der die periphere Serotoninsynthese reduzieren kann. In der ersten Studie an IBS-D-Patienten getestet [876].

ASP-7147

Bombesin-2-Rezeptor-Antagonist, der die intestinale Sekretion und Motilität reduzieren kann. In einer ersten Studie zeigt sich ein positiver Effekt bei Patienten mit IBS-D [877].

GLP-1-Agonisten (ROSE-010)

„Proof of concept“-Studie in der Akuttherapie mit einem interessanten Ansatz und mit einer Akutwirkung auf Schmerz, aber ohne Relevanz für die Langzeittherapie bei Reizdarm [878].

AST-120 (Kremesin)

Intestinales Bindemittel und Adsorbans, die in einer prospektiven Studie die intestinale Symptomatik bei IBS-Patienten verbesserte [879, 880].

Ibodontant

NK-2-Rezeptor-Antagonist verbessert in einer großen prospektiven, placebokontrollierten Studie signifikant den abdominalen Schmerz, die gastrointestinalen Symptome und die QoL [881].

Tiropamide

Tyrosine-Derivat, das die intrazelluläre Ca²⁺-Freisetzung im glatten Muskel reduziert. Verbessert in einer prospektiven Doppelblindstudie die gastrointestinale Symptomausprägung [882].

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Layer P, Andresen V, Pehl C et al. [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 237–293
- [2] Phillips BDM, Ball C, Sackett D et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. In: CEBM 2009; 2009
- [3] Talley NJ. Irritable bowel syndrome: definition, diagnosis and epidemiology. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13: 371–384
- [4] Manning AP, Thompson WG, Heaton KW et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978; 2: 653–654
- [5] Kruis W, Thieme C, Weinzierl M et al. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984; 87: 1–7
- [6] Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA et al. Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int* 1989; 2: 92–95
- [7] Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 (Suppl. 2): II43–II47
- [8] Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480–1491
- [9] Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–1407
- [10] Marshall JK, Thabane M, Borgeonkar MR et al. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 457–460
- [11] Thompson WG. Gastrointestinal symptoms in the irritable bowel compared with peptic ulcer and inflammatory bowel disease. *Gut* 1984; 25: 1089–1092
- [12] Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ et al. Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut* 1990; 31: 77–81
- [13] Rao KP, Gupta S, Jain AK et al. Evaluation of Manning's criteria in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *J Assoc Physicians India* 1993; 41: 357–358, 363
- [14] Jeong H, Lee HR, Yoo BC et al. Manning criteria in irritable bowel syndrome: its diagnostic significance. *Korean J Intern Med* 1993; 8: 34–39
- [15] Zighelboim J, Talley NJ. What are functional bowel disorders? *Gastroenterology* 1993; 104: 1196–1201
- [16] Hotz J, Enck P, Goebell H et al. [Consensus report: irritable bowel syndrome – definition, differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic possibilities. Consensus of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 685–700
- [17] Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 15
- [18] Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL et al. Development and Validation of the Rome IV Diagnostic Questionnaire for Adults. *Gastroenterology* 2016; 150: 1481–1491
- [19] Enck P, Frieling T, Schemmann M. Irritable bowel syndrome – dissection of a disease. A 13-steps polemic. *Z Gastroenterol* 2017; 55: 679–684
- [20] Lacy BE, Lee RD. Irritable bowel syndrome: a syndrome in evolution. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S230–242
- [21] Howship J. Practical remarks on the discrimination and successful treatment of spasmodic stricture in the colon considered as an occasional cause of habitual confinement of the bowel. London, 1830
- [22] Da Costa JM. Mucous enteritis. *Am J Med Sci* 1871; 62: 321–338
- [23] Maxwell PR, Mendall MA, Kumar D. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1691–1695
- [24] Bockus HL, Bank J, Wilkinson SA. Neurogenic mucous colitis. *Am J Med Sci* 1928; 176: 813–829t
- [25] Ryle JA. Chronic spasmodic afflictions of the colon. *Lancet II* 1928; 212: 1115–1119
- [26] Smits BJ. The irritable bowel syndrome. *Practitioner* 1974; 213: 37–46
- [27] Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med* 1962; 31: 307–322
- [28] Frieling T, Schemmann M, Pehl C. [Irritable bowel syndrome – a misnomer?]. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 577–578
- [29] von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 480–486
- [30] Spiller R, Aziz Q, Creed F et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56: 1770–1798
- [31] Drossman DA, McKee DC, Sandler RS et al. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988; 95: 701–708
- [32] Blewett A, Allison M, Calcraft B et al. Psychiatric disorder and outcome in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 1996; 37: 155–160
- [33] Drossman DA. Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med* 1999; 107: 415–505
- [34] Smith RC, Greenbaum DS, Vancouver JB et al. Psychosocial factors are associated with health care seeking rather than diagnosis in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 293–301
- [35] Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1340–1349
- [36] Locke GR 3rd, Weaver AL, Melton LJ 3rd et al. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 350–357
- [37] Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ* 1992; 304: 87–90
- [38] Heaton KW, Parker D, Cripps H. Bowel function and irritable bowel symptoms after hysterectomy and cholecystectomy – a population based study. *Gut* 1993; 34: 1108–1111
- [39] Mardini HE, Kip KE, Wilson JW. Crohn's disease: a two-year prospective study of the association between psychological distress and disease activity. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 492–497
- [40] Kettel J, Jones R, Lydeard S. Reasons for consultation in irritable bowel syndrome: symptoms and patient characteristics. *Br J Gen Pract* 1992; 42: 459–461
- [41] Donker GA, Foets M, Spreeuwenberg P. Patients with irritable bowel syndrome: health status and use of health care services. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 787–792
- [42] Icks A, Haastert B, Enck P et al. Prevalence of functional bowel disorders and related health care seeking: a population-based study. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 177–183
- [43] Badia X, Mearin F, Balboa A et al. Burden of illness in irritable bowel syndrome comparing Rome I and Rome II criteria. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 749–758
- [44] Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712–721.e714

- [45] Ford AC, Forman D, Bailey AG et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1229–1239; quiz 1240
- [46] Halder SL, Locke GR 3rd, Schleck CD et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007; 133: 799–807
- [47] Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl. 1): S1–S35
- [48] Hauser W, Marschall U, Layer P et al. The Prevalence, Comorbidity, Management and Costs of Irritable Bowel Syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 463–470
- [49] Saito YA, Talley NJ, Melton LJ et al. The effect of new diagnostic criteria for irritable bowel syndrome on community prevalence estimates. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 687–694
- [50] Andrews EB, Eaton SC, Hollis KA et al. Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 935–942
- [51] Hungin AP, Chang L, Locke GR et al. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1365–1375
- [52] Minocha A, Johnson WD, Abell TL et al. Prevalence, sociodemography, and quality of life of older versus younger patients with irritable bowel syndrome: a population-based study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 446–453
- [53] Kumano H, Kaiya H, Yoshiuchi K et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome, panic disorder, and agoraphobia in a Japanese representative sample. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 370–376
- [54] Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 395–402
- [55] Lackner JM, Jaccard J, Krasner SS et al. Self-administered cognitive behavior therapy for moderate to severe irritable bowel syndrome: clinical efficacy, tolerability, feasibility. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 899–906
- [56] Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI et al. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2550–2561
- [57] Sabate JM, Veyrac M, Mion F et al. Relationship between rectal sensitivity, symptoms intensity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 484–490
- [58] Whitehead WE, Palsson OS, Levy RL et al. Reports of “satisfactory relief” by IBS patients receiving usual medical care are confounded by baseline symptom severity and do not accurately reflect symptom improvement. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1057–1065
- [59] Bray BD, Nicol F, Penman ID et al. Symptom interpretation and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Br J Gen Pract* 2006; 56: 122–126
- [60] Drossman DA, Li Z, Toner BB et al. Functional bowel disorders. A multi-center comparison of health status and development of illness severity index. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 986–995
- [61] Sperber AD, Carmel S, Atzmon Y et al. Use of the Functional Bowel Disorder Severity Index (FBDSI) in a study of patients with the irritable bowel syndrome and fibromyalgia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 995–998
- [62] Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS – a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 129–134
- [63] Wiklund IK, Fullerton S, Hawkey CJ et al. An irritable bowel syndrome-specific symptom questionnaire: development and validation. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 947–954
- [64] Karling P, Danielsson A, Adolfsson R et al. No difference in symptoms of irritable bowel syndrome between healthy subjects and patients with recurrent depression in remission. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 896–904
- [65] Bengtsson M, Ohlsson B, Ulander K. Development and psychometric testing of the Visual Analogue Scale for Irritable Bowel Syndrome (VAS-IBS). *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 16
- [66] Posserud I, Syrous A, Lindstrom L et al. Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology* 2007; 133: 1113–1123
- [67] Spiegel B, Strickland A, Naliboff BD et al. Predictors of patient-assessed illness severity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2536–2543
- [68] Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S et al. Patient-perceived severity of irritable bowel syndrome in relation to symptoms, health resource utilization and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 553–559
- [69] Lembo A, Ameen VZ, Drossman DA. Irritable bowel syndrome: toward an understanding of severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 717–725
- [70] Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1538–1551
- [71] Camilleri M, Mangel AW, Fehnel SE et al. Primary endpoints for irritable bowel syndrome trials: a review of performance of endpoints. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 534–540
- [72] Whitehead WE, Burnett CK, Cook EW et al. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2248–2253
- [73] Brun-Strang C, Dapoigny M, Lafuma A et al. Irritable bowel syndrome in France: quality of life, medical management, and costs: the Encoli study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 1097–1103
- [74] Dean BB, Aguilar D, Barghout V et al. Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS. *Am J Manag Care* 2005; 11: S17–S26
- [75] Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000; 119: 654–660
- [76] Frank L, Kleinman L, Rentz A et al. Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases. *Clin Ther* 2002; 24: 675–689; discussion 674
- [77] Halder SL, Locke GR 3rd, Talley NJ et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on health-related quality of life: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 233–242
- [78] Creed F, Ratcliffe J, Fernandez L et al. Health-related quality of life and health care costs in severe, refractory irritable bowel syndrome. *Ann Intern Med* 2001; 134: 860–868
- [79] Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S et al. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 547–552
- [80] Borgeonkar MR, Irvine EJ. Quality of life measurement in gastrointestinal and liver disorders. *Gut* 2000; 47: 444–454
- [81] Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO et al. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 400–411
- [82] Chassany O, Marquis P, Scherrer B et al. Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders. *Gut* 1999; 44: 527–533
- [83] Stewart AL, Hays RD, Ware JE et al. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988; 26: 724–735
- [84] McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF et al. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994; 32: 40–66

- [85] Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473–483
- [86] Lackner JM, Gudleski GD, Ma CX et al. Fear of GI symptoms has an important impact on quality of life in patients with moderate-to-severe IBS. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1815–1823
- [87] Lackner JM, Gudleski GD, Thakur ER et al. The impact of physical complaints, social environment, and psychological functioning on IBS patients' health perceptions: looking beyond GI symptom severity. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 224–233
- [88] Jerndal P, Ringstrom G, Agerforz P et al. Gastrointestinal-specific anxiety: an important factor for severity of GI symptoms and quality of life in IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 646–e179
- [89] Michalsen VL, Vandvik PO, Farup PG. Predictors of health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome. A cross-sectional study in Norway. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 113
- [90] Blagden S, Kingstone T, Soundy A et al. A Comparative Study of Quality of Life in Persons With Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Nurs* 2015; 38: 268–278
- [91] Liss JL, Alpers D, Woodruff RA et al. The irritable colon syndrome and psychiatric illness. *Dis Nerv Syst* 1973; 34: 151–157
- [92] Young SJ, Alpers DH, Norland CC et al. Psychiatric illness and the irritable bowel syndrome. Practical implications for the primary physician. *Gastroenterology* 1976; 70: 162–166
- [93] Lydiard RB, Fossey MD, Marsh W et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 1993; 34: 229–234
- [94] Walker EA, Gelfand AN, Gelfand MD et al. Psychiatric diagnoses, sexual and physical victimization, and disability in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease. *Psychol Med* 1995; 25: 1259–1267
- [95] Woodman CL, Breen K, Noyes R Jr et al. The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric illness. A family study. *Psychosomatics* 1998; 39: 45–54
- [96] Miller AR, North CS, Clouse RE et al. The association of irritable bowel syndrome and somatization disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13: 25–30
- [97] North CS, Downs D, Clouse RE et al. The presentation of irritable bowel syndrome in the context of somatization disorder. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 787–795
- [98] North CS, Alpers DH, Thompson SJ et al. Gastrointestinal symptoms and psychiatric disorders in the general population. Findings from NIMH Epidemiologic Catchment Area Project. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 633–640
- [99] Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med* 2001; 134: 868–881
- [100] Kanaan RA, Lepine JP, Wessely SC. The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosom Med* 2007; 69: 855–859
- [101] Fossey MD, Lydiard RB. Anxiety and the gastrointestinal system. *Psychiatr Med* 1990; 8: 175–186
- [102] Walker EA, Roy-Byrne PP, Katon WJ et al. Psychiatric illness and irritable bowel syndrome: a comparison with inflammatory bowel disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1656–1661
- [103] Irwin C, Falsetti SA, Lydiard RB et al. Comorbidity of posttraumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 576–578
- [104] Lydiard RB. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 8): 38–45; discussion 46–37
- [105] Walker EA, Katon WJ, Jemelka R et al. The prevalence of chronic pelvic pain and irritable bowel syndrome in two university clinics. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1991; 12: S65–75
- [106] Maunder RG. Panic disorder associated with gastrointestinal disease: review and hypotheses. *J Psychosom Res* 1998; 44: 91–105
- [107] Noyes R Jr, Cook B, Garvey M et al. Reduction of gastrointestinal symptoms following treatment for panic disorder. *Psychosomatics* 1990; 31: 75–79
- [108] Kaplan DS, Masand PS, Gupta S. The relationship of irritable bowel syndrome (IBS) and panic disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1996; 8: 81–88
- [109] Lydiard RB. Increased prevalence of functional gastrointestinal disorders in panic disorder: clinical and theoretical implications. *CNS Spectr* 2005; 10: 899–908
- [110] Roy-Byrne PP, Davidson KW, Kessler RC et al. Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 208–225
- [111] Gros DF, Antony MM, McCabe RE et al. Frequency and severity of the symptoms of irritable bowel syndrome across the anxiety disorders and depression. *J Anxiety Disord* 2009; 23: 290–296
- [112] Garakani A, Win T, Virk S et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review. *Am J Ther* 2003; 10: 61–67
- [113] Cohen H, Jotkowitz A, Buskila D et al. Post-traumatic stress disorder and other co-morbidities in a sample population of patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 567–571
- [114] Liebschutz J, Saitz R, Brower V et al. PTSD in urban primary care: high prevalence and low physician recognition. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 719–726
- [115] Savas LS, White DL, Wieman M et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia among women veterans: prevalence and association with psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 115–125
- [116] Mayer EA, Craske M, Naliboff BD. Depression, anxiety, and the gastrointestinal system. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 8): 28–36. doi; discussion 37
- [117] Perkins SJ, Keville S, Schmidt U et al. Eating disorders and irritable bowel syndrome: is there a link? *J Psychosom Res* 2005; 59: 57–64
- [118] Boyd C, Abraham S, Kellow J. Psychological features are important predictors of functional gastrointestinal disorders in patients with eating disorders. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 929–935
- [119] Nellesen D, Chawla A, Oh DL et al. Comorbidities in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic idiopathic constipation: a review of the literature from the past decade. *Postgrad Med* 2013; 125: 40–50
- [120] Enck P, Aziz Q, Barbara G et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16014
- [121] Camilleri M, Halawi H, Oduyebo I. Biomarkers as a diagnostic tool for irritable bowel syndrome: where are we? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 303–316
- [122] Scheemann M. Reizdarm und Reizmagen – Pathophysiologie und Biomarker. *Der Gastroenterologe* 2017; 12: 114–129
- [123] Camilleri M, Shin A, Busciglio I et al. Validating biomarkers of treatable mechanisms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1677–1685
- [124] Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257–1261
- [125] Gunnarsson J, Simren M. Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 788–793
- [126] Camilleri M, McKinzie S, Busciglio I et al. Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 772–781
- [127] Manabe N, Wong BS, Camilleri M et al. Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 293–e282
- [128] Ng C, Danta M, Kellow J et al. Attenuation of the colorectal tonic reflex in female patients with irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G489–G494

- [129] Fukudo S, Kanazawa M, Kano M et al. Exaggerated motility of the descending colon with repetitive distention of the sigmoid colon in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2002; 37 (Suppl. 14): 145–150
- [130] van der Veek PP, Steenvoorden M, Steens J et al. Recto-colonic reflex is impaired in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 653–659
- [131] Lembo T, Munakata J, Naliboff B et al. Sigmoid afferent mechanisms in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1112–1120
- [132] Serra J, Villoria A, Azpiroz F et al. Impaired intestinal gas propulsion in manometrically proven dysmotility and in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 401–406, e491–e402
- [133] Peleman C, Camilleri M, Busciglio I et al. Colonic Transit and Bile Acid Synthesis or Excretion in Patients With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea Without Bile Acid Malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 720–727 e721
- [134] Vijayvargiya P, Busciglio I, Burton D et al. Bile Acid Deficiency in a Subgroup of Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation Based on Biomarkers in Serum and Fecal Samples. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 522–527
- [135] Piche T, Barbara G, Aubert P et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58: 196–201
- [136] Martinez C, Gonzalez-Castro A, Vicario M et al. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2012; 6: 305–315
- [137] Gonzalez-Castro AM, Martinez C, Salvo-Romero E et al. Mucosal pathobiology and molecular signature of epithelial barrier dysfunction in the small intestine in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 53–63
- [138] Coeffier M, Gloro R, Boukhetala N et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1181–1188
- [139] Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2009; 146: 41–46
- [140] Larsson MH, Simren M, Thomas EA et al. Elevated motility-related transmucosal potential difference in the upper small intestine in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 812–820
- [141] Medland JE, Pohl CS, Edwards LL et al. Early life adversity in piglets induces long-term upregulation of the enteric cholinergic nervous system and heightened, sex-specific secretomotor neuron responses. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 1317–1329
- [142] Blackshaw LA, Brookes SJ, Grundy D et al. Sensory transmission in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 1–19
- [143] Mertz H, Naliboff B, Munakata J et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 40–52
- [144] Ng C, Malcolm A, Hansen R et al. Distension technique influences the relationship between colonic and rectal hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 206–210
- [145] Scanzani J, Accarie A, Muller E et al. Colonic overexpression of the T-type calcium channel Cav 3.2 in a mouse model of visceral hypersensitivity and in irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 1632–1640
- [146] Munakata J, Naliboff B, Harraf F et al. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997; 112: 55–63
- [147] Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Perception and reflex responses to intestinal distention in humans are modified by simultaneous or previous stimulation. *Gastroenterology* 1995; 109: 1742–1749
- [148] Gonlachanvit S, Mahayosnond A, Kullavanijaya P. Effects of chili on postprandial gastrointestinal symptoms in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: evidence for capsaicin-sensitive visceral nociception hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 23–32
- [149] Akbar A, Yiangou Y, Facer P et al. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* 2008; 57: 923–929
- [150] van Wanrooij SJ, Wouters MM, Van Oudenhove L et al. Sensitivity testing in irritable bowel syndrome with rectal capsaicin stimulations: role of TRPV1 upregulation and sensitization in visceral hypersensitivity? *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 99–109
- [151] Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636–647
- [152] Hughes PA, Harrington AM, Castro J et al. Sensory neuro-immune interactions differ between irritable bowel syndrome subtypes. *Gut* 2013; 62: 1456–1465
- [153] Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804–811
- [154] Spiller R, Lam C. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 258–268
- [155] Gupta S. Infectious disease: Something in the water. *Nature* 2016; 533: S114–S115
- [156] Collins SM, Chang C, Mearin F. Postinfectious Chronic Gut Dysfunction: From Bench to Bedside. *The American Journal of Gastroenterology Supplements* 2012; 1: 2–8
- [157] Schemann M, Camilleri M. Functions and imaging of mast cell and neural axis of the gut. *Gastroenterology* 2013; 144: 698–704 e694
- [158] Pike BL, Paden KA, Alcalá AN et al. Immunological Biomarkers in Post-infectious Irritable Bowel Syndrome. *J Travel Med* 2015; 22: 242–250
- [159] Liebrechts T, Adam B, Bredack C et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913–920
- [160] Bashashati M, Moossavi S, Cremon C et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: doi:10.1111/nmo.13192
- [161] Wood JD, Liu S, Drossman DA et al. Anti-enteric neuronal antibodies and the irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 78–85
- [162] Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 392–400
- [163] Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693–702
- [164] Klooker TK, Braak B, Koopman KE et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 1213–1221
- [165] Langhorst J, Junge A, Rueffer A et al. Elevated human beta-defensin-2 levels indicate an activation of the innate immune system in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 404–410
- [166] Palsson OS, Morteau O, Bozyski EM et al. Elevated vasoactive intestinal peptide concentrations in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1236–1243
- [167] Dothel G, Barbaro MR, Boudin H et al. Nerve fiber outgrowth is increased in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015; 148: 1002–1011 e1004
- [168] Xu XJ, Zhang YL, Liu L et al. Increased expression of nerve growth factor correlates with visceral hypersensitivity and impaired gut barrier function in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a preliminary explorative study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 100–114

- [169] Berdun S, Rychter J, Vergara P. Effects of nerve growth factor antagonist K252a on peritoneal mast cell degranulation: implications for rat postoperative ileus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G801–G806
- [170] Guarino MP, Barbara G, Cicenía A et al. Supernatants of irritable bowel syndrome mucosal biopsies impair human colonic smooth muscle contractility. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: doi:10.1111/nmo.12928
- [171] Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B et al. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 1972–1979
- [172] Buhner S, Li Q, Vignali S et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137: 1425–1434
- [173] Barbara G, Wang B, Stanghellini V et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26–37
- [174] Buhner S, Li Q, Berger T et al. Submucous rather than myenteric neurons are activated by mucosal biopsy supernatants from irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 1134–e1572
- [175] Buhner S, Braak B, Li Q et al. Neuronal activation by mucosal biopsy supernatants from irritable bowel syndrome patients is linked to visceral sensitivity. *Exp Physiol* 2014; 99: 1299–1311
- [176] Ostertag D, Buhner S, Michel K et al. Reduced Responses of Submucous Neurons from Irritable Bowel Syndrome Patients to a Cocktail Containing Histamine, Serotonin, TNFalpha, and Tryptase (IBS-Cocktail). *Front Neurosci* 2015; 9: 465
- [177] Wouters MM, Balemans D, Van Wanrooy S et al. Histamine Receptor H1-Mediated Sensitization of TRPV1 Mediates Visceral Hypersensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2016; 150: 875–887 e879
- [178] El-Salhy M, Gilja OH. Abnormalities in ileal stem, neurogenin 3, and enteroendocrine cells in patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 90
- [179] El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH et al. Densities of rectal peptide YY and somatostatin cells as biomarkers for the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Peptides* 2015; 67: 12–19
- [180] El-Salhy M. Recent advances in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 1161–1174
- [181] El-Salhy M, Gundersen D, Ostgaard H et al. Low densities of serotonin and peptide YY cells in the colon of patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 873–878
- [182] Spiller R. Serotonin and GI clinical disorders. *Neuropharmacology* 2008; 55: 1072–1080
- [183] Grover M, Camilleri M, Smith K et al. On the fiftieth anniversary. Postinfectious irritable bowel syndrome: mechanisms related to pathogens. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 156–167
- [184] Mazzawi T, El-Salhy M. Changes in duodenal enteroendocrine cells in patients with irritable bowel syndrome following dietary guidance. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 242: 1355–1362
- [185] Yano JM, Yu K, Donaldson GP et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264–276
- [186] Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojscik L et al. Lessons learned – resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 77–87
- [187] Kumar S, Ranjan P, Mittal B et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 31–38
- [188] Cremon C, Carini G, Wang B et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1290–1298
- [189] Stasi C, Bellini M, Gambaccini D et al. Neuroendocrine Dysregulation in Irritable Bowel Syndrome Patients: A Pilot Study. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 428–434
- [190] Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ et al. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130: 34–43
- [191] Coates MD, Mahoney CR, Linden DR et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 1657–1664
- [192] Keszthelyi D, Troost FJ, Jonkers DM et al. Decreased levels of kynurenic acid in the intestinal mucosa of IBS patients: relation to serotonin and psychological state. *J Psychosom Res* 2013; 74: 501–504
- [193] Keszthelyi D, Troost FJ, Jonkers DM et al. Serotonergic reinforcement of intestinal barrier function is impaired in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 392–402
- [194] Keszthelyi D, Troost FJ, Jonkers DM et al. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: evidence for involvement of serotonin metabolism—a preliminary study. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1127–1137
- [195] Thijssen AY, Mujagic Z, Jonkers DM et al. Alterations in serotonin metabolism in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 272–282
- [196] Mueller K, Michel K, Krueger D et al. Activity of protease-activated receptors in the human submucous plexus. *Gastroenterology* 2011; 141: 2088–2097 e2081
- [197] Gecse K, Roka R, Ferrier L et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008; 57: 591–599
- [198] Annahazi A, Gecse K, Dabek M et al. Fecal proteases from diarrheic-IBS and ulcerative colitis patients exert opposite effect on visceral sensitivity in mice. *Pain* 2009; 144: 209–217
- [199] Kerckhoffs AP, Ter Linde JJ, Akkermans LM et al. Trypsinogen IV, serotonin transporter transcript levels and serotonin content are increased in small intestine of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 900–907
- [200] Rolland-Fourcade C, Denadai-Souza A, Cirillo C et al. Epithelial expression and function of trypsin-3 in irritable bowel syndrome. *Gut* 2017; 66: 1767–1778
- [201] Buhner S, Hahne H, Hartwig K et al. Protease signaling through protease activated receptor 1 mediate nerve activation by mucosal supernatants from irritable bowel syndrome but not from ulcerative colitis patients. *PLoS One* 2018; 13: e0193943
- [202] Desormeaux C, Bautzova T, Garcia-Caraballo S et al. Protease-activated receptor 1 is implicated in irritable bowel syndrome mediators-induced signaling to thoracic human sensory neurons. *Pain* 2018; 159: 1257–1267
- [203] Farup PG, Rudi K, Hestad K. Faecal short-chain fatty acids – a diagnostic biomarker for irritable bowel syndrome? *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 51
- [204] Mayer EA, Gupta A, Kilpatrick LA et al. Imaging brain mechanisms in chronic visceral pain. *Pain* 2015; 156 (Suppl. 1): S50–S63
- [205] Mertz H, Morgan V, Tanner G et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology* 2000; 118: 842–848
- [206] Lawal A, Kern M, Sidhu H et al. Novel evidence for hypersensitivity of visceral sensory neural circuitry in irritable bowel syndrome patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 26–33
- [207] Naliboff BD, Berman S, Chang L et al. Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology* 2003; 124: 1738–1747

- [208] Tanaka T, Manabe N, Hata J et al. Characterization of autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome using fingertip blood flow. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 498–504
- [209] Spaziani R, Bayati A, Redmond K et al. Vagal dysfunction in irritable bowel syndrome assessed by rectal distension and baroreceptor sensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 336–342
- [210] Spetalen S, Sandvik L, Blomhoff S et al. Autonomic function at rest and in response to emotional and rectal stimuli in women with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1652–1659
- [211] Mazur M, Furgala A, Jablonski K et al. Dysfunction of the autonomic nervous system activity is responsible for gastric myoelectric disturbances in the irritable bowel syndrome patients. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 (Suppl. 3): 131–139
- [212] Liu Q, Wang EM, Yan XJ et al. Autonomic functioning in irritable bowel syndrome measured by heart rate variability: a meta-analysis. *J Dig Dis* 2013; 14: 638–646
- [213] Salvioli B, Pellegatta G, Malacarne M et al. Autonomic nervous system dysregulation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 423–430
- [214] Heitkemper M, Jarrett M, Cain K et al. Increased urine catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 906–913
- [215] Heitkemper M, Jarrett M, Cain KC et al. Autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1276–1284
- [216] Mazurak N, Seredyuk N, Sauer H et al. Heart rate variability in the irritable bowel syndrome: a review of the literature. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 206–216
- [217] Polster A, Friberg P, Gunterberg V et al. Heart rate variability characteristics of patients with irritable bowel syndrome and associations with symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13320
- [218] Tanaka Y, Kanazawa M, Palsson OS et al. Increased Postprandial Colonic Motility and Autonomic Nervous System Activity in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Prospective Study. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 87–95
- [219] Mulak A, Tache Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2433–2448
- [220] Meleine M, Matricon J. Gender-related differences in irritable bowel syndrome: potential mechanisms of sex hormones. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6725–6743
- [221] Kiank C, Tache Y, Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 41–48
- [222] Chato M, Li Y, Ma Z et al. Involvement of Corticotropin-Releasing Factor and Receptors in Immune Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 21
- [223] Markert C, Suarez-Hitz K, Ehlert U et al. Endocrine dysregulation in women with irritable bowel syndrome according to Rome II criteria. *J Behav Med* 2016; 39: 519–526
- [224] Suarez-Hitz KA, Otto B, Bidlingmaier M et al. Altered psychobiological responsiveness in women with irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 2012; 74: 221–231
- [225] Saito YA. The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 45–67
- [226] Lyons JJ, Yu X, Hughes JD et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet* 2016; 48: 1564–1569
- [227] Wohlfarth C, Schmitteckert S, Hartle JD et al. miR-16 and miR-103 impact 5-HT4 receptor signalling and correlate with symptom profile in irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2017; 7: 14680
- [228] Henstrom M, Hadizadeh F, Beyder A et al. TRPM8 polymorphisms associated with increased risk of IBS-C and IBS-M. *Gut* 2017; 66: 1725–1727
- [229] Henstrom M, Diekmann L, Bonfiglio F et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut* 2018; 67: 263–270
- [230] Holliday EG, Attia J, Hancock S et al. Genome-wide association study identifies two novel genomic regions in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 770–772
- [231] Ek WE, Reznichenko A, Ripke S et al. Exploring the genetics of irritable bowel syndrome: a GWA study in the general population and replication in multinational case-control cohorts. *Gut* 2015; 64: 1774–1782
- [232] Bonfiglio F, Henstrom M, Nag A et al. A GWAS meta-analysis from 5 population-based cohorts implicates ion channel genes in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13358
- [233] Bonfiglio F, Zheng T, Garcia-Etxebarria K et al. Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2018; 155: 168–179
- [234] Dinan TG, Cryan J, Shanahan F et al. IBS: An epigenetic perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 465–471
- [235] Mahurkar S, Polyarchou C, Iliopoulos D et al. Genome-wide DNA methylation profiling of peripheral blood mononuclear cells in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 410–422
- [236] Liao XJ, Mao WM, Wang Q et al. MicroRNA-24 inhibits serotonin reuptake transporter expression and aggravates irritable bowel syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469: 288–293
- [237] Codling C, O'Mahony L, Shanahan F et al. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 392–397
- [238] Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133: 24–33
- [239] Krogius-Kurikka L, Lyra A, Malinen E et al. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 95
- [240] Lyra A, Rinttilä T, Niskala J et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome distinguishable by 16S rRNA gene phylotype quantification. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5936–5945
- [241] Tana C, Umesaki Y, Imaoka A et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 512–519, e114–515
- [242] Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2887–2892
- [243] Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012; 61: 997–1006
- [244] Chassard C, Dapoigny M, Scott KP et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 828–838
- [245] Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014; 63: 1737–1745
- [246] Jalanka J, Salonen A, Fuentes S et al. Microbial signatures in post-infectious irritable bowel syndrome – toward patient stratification for improved diagnostics and treatment. *Gut Microbes* 2015; 6: 364–369

- [247] Maharshak N, Ringel Y, Katibian D et al. Fecal and Mucosa-Associated Intestinal Microbiota in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1890–1899
- [248] Villarreal AA, Aberger FJ, Benrud R et al. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *WMJ* 2012; 111: 17–20
- [249] Tap J, Derrien M, Tornblom H et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 111–123 e118
- [250] Bennet SMP, Bohn L, Storsrud S et al. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. *Gut* 2018; 67: 872–881
- [251] Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW et al. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet* 1996; 347: 150–153
- [252] Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S et al. One-year follow-up of newly diagnosed irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1097–1102
- [253] Neal KR, Barker L, Spiller RC. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. *Gut* 2002; 51: 410–413
- [254] Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P et al. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 1187–1192
- [255] Naliboff BD, Munakata J, Fullerton S et al. Evidence for two distinct perceptual alterations in irritable bowel syndrome. *Gut* 1997; 41: 505–512
- [256] Dorn SD, Palsson OS, Thiwan SI et al. Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. *Gut* 2007; 56: 1202–1209
- [257] Holtmann G, Goebell H, Talley NJ. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: is there a common pathophysiological basis? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 954–959
- [258] Elsenbruch S. Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: a review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 386–394
- [259] Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G141–G154
- [260] Boeckstaens G, Camilleri M, Sifrim D et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility – Sensation. *Gastroenterology* 2016; S0016-5085(16)00221-3. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.030
- [261] Mikocka-Walus A, Turnbull D, Moulding N et al. Psychological comorbidity and complexity of gastrointestinal symptoms in clinically diagnosed irritable bowel syndrome patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1137–1143
- [262] Elsenbruch S, Rosenberger C, Enck P et al. Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Gut* 2010; 59: 489–495
- [263] Grinsvall C, Tornblom H, Tack J et al. Psychological factors selectively upregulate rectal pain perception in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1772–1782
- [264] Simren M, Tornblom H, Palsson OS et al. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts. *Gut* 2018; 67: 255–262
- [265] Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S et al. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 131–139
- [266] Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 18: S0016-5085(16); 00218-3
- [267] Levy RL, Whitehead WE, Von Korff MR et al. Intergenerational transmission of gastrointestinal illness behavior. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 451–456
- [268] Levy RL, Jones KR, Whitehead WE et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001; 121: 799–804
- [269] Chitkara DK, van Tilburg MA, Blois-Martin N et al. Early life risk factors that contribute to irritable bowel syndrome in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 765–774; quiz 775
- [270] Drossman DA, Leserman J, Li Z et al. Effects of coping on health outcome among women with gastrointestinal disorders. *Psychosom Med* 2000; 62: 309–317
- [271] Jones MP, Wessinger S, Crowell MD. Coping strategies and interpersonal support in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 474–481
- [272] Drossman DA, Chang L, Bellamy N et al. Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1749–1759; quiz 1760
- [273] Whitehead WE, Winget C, Fedoravicius AS et al. Learned illness behavior in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 202–208
- [274] Tanum L, Malt UF. Personality and physical symptoms in nonpsychiatric patients with functional gastrointestinal disorder. *J Psychosom Res* 2001; 50: 139–146
- [275] Elsenbruch S, Enck P. Placebo effects and their determinants in gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 472–485
- [276] Wilpart K, Tornblom H, Svedlund J et al. Coping Skills Are Associated With Gastrointestinal Symptom Severity and Somatization in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1565–1571 e1563
- [277] Keefer L. Behavioural medicine and gastrointestinal disorders: the promise of positive psychology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 378–386
- [278] Park SH, Vidlock EJ, Shih W et al. Adverse childhood experiences are associated with irritable bowel syndrome and gastrointestinal symptom severity. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 1252–1260
- [279] Jarrett M, Heitkemper M, Cain KC et al. The relationship between psychological distress and gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome. *Nurs Res* 1998; 47: 154–161
- [280] Sibelli A, Chalder T, Everitt H et al. A systematic review with meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset. *Psychol Med* 2016; 46: 3065–3080
- [281] Bennett EJ, Tennant CC, Piesse C et al. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut* 1998; 43: 256–261
- [282] Koloski NA, Jones M, Kalantar J et al. The brain – gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012; 61: 1284–1290
- [283] Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 592–600
- [284] Jones MP, Tack J, Van Oudenhove L et al. Mood and Anxiety Disorders Precede Development of Functional Gastrointestinal Disorders in Patients but Not in the Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1014–1020 e1014
- [285] Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136: 1979–1988
- [286] Lowe B, Lohse A, Andresen V et al. The Development of Irritable Bowel Syndrome: A Prospective Community-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1320–1329

- [287] Blanchard EB, Lackner JM, Jaccard J et al. The role of stress in symptom exacerbation among IBS patients. *J Psychosom Res* 2008; 64: 119–128
- [288] Gray MA, Chao CY, Staudacher HM et al. Anti-TNF α therapy in IBD alters brain activity reflecting visceral sensory function and cognitive-affective biases. *PLoS One* 2018; 13: e0193542
- [289] Holtmann G, Enck P. Stress and Gastrointestinal Motility in Humans: A Review of the Literature. *Neurogastroenterol Motil* 1991; 3: 245–254
- [290] Mayer EA, Naliboff BD, Chang L et al. V. Stress and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G519–G524
- [291] Fukudo S. Stress and visceral pain: focusing on irritable bowel syndrome. *Pain* 2013; 154 (Suppl. 1): S63–S70
- [292] Elsenbruch S, Enck P. The stress concept in gastroenterology: from Selye to today. *F1000Res* 2017; 6: 2149
- [293] Dickhaus B, Mayer EA, Firooz N et al. Irritable bowel syndrome patients show enhanced modulation of visceral perception by auditory stress. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 135–143
- [294] Posserud I, Agerforz P, Ekman R et al. Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress. *Gut* 2004; 53: 1102–1108
- [295] Elsenbruch S, Rosenberger C, Bingel U et al. Patients with irritable bowel syndrome have altered emotional modulation of neural responses to visceral stimuli. *Gastroenterology* 2010; 139: 1310–1319
- [296] Holtmann G, Singer MV, Kriebel R et al. Differential effects of acute mental stress on interdigestive secretion of gastric acid, pancreatic enzymes, and gastroduodenal motility. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1701–1707
- [297] Tache Y, Martinez V, Million M et al. Stress and the gastrointestinal tract III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factor receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G173–G177
- [298] Liebrechts T, Adam B, Bertel A et al. Psychological stress and the severity of post-inflammatory visceral hyperalgesia. *Eur J Pain* 2007; 11: 216–222
- [299] Pohl CS, Medland JE, Moeser AJ. Early-life stress origins of gastrointestinal disease: animal models, intestinal pathophysiology, and translational implications. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G927–G941
- [300] O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG et al. Irritable Bowel Syndrome and Stress-Related Psychiatric Co-morbidities: Focus on Early Life Stress. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 219–246
- [301] Meerveld BG, Johnson AC. Mechanisms of Stress-induced Visceral Pain. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 7–18
- [302] Moloney RD, O'Mahony SM, Dinan TG et al. Stress-induced visceral pain: toward animal models of irritable-bowel syndrome and associated comorbidities. *Front Psychiatry* 2015; 6: 15
- [303] Osadchiv V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 322–332
- [304] Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci* 2018; 12: 49
- [305] Yarandi SS, Nasseri-Moghaddam S, Mostajabi P et al. Overlapping gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: increased dysfunctional symptoms. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1232–1238
- [306] Hammer J, Talley NJ. Value of different diagnostic criteria for the irritable bowel syndrome among men and women. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 160–166
- [307] Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology* 2016; 13: S0016-5085(16); 00180-3
- [308] Costanza CD, Longstreth GF, Liu AL. Chronic abdominal wall pain: clinical features, health care costs, and long-term outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 395–399
- [309] Harvey RF, Mauad EC, Brown AM. Prognosis in the irritable bowel syndrome: a 5-year prospective study. *Lancet* 1987; 1: 963–965
- [310] Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med* 1995; 122: 107–112
- [311] Svendsen JH, Munck LK, Andersen JR. Irritable bowel syndrome – prognosis and diagnostic safety. A 5-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 415–418
- [312] Sullivan SN. Management of the irritable bowel syndrome: a personal view. *J Clin Gastroenterol* 1983; 5: 499–502
- [313] Holmes KM, Salter RH. Irritable bowel syndrome – a safe diagnosis? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 1533–1534
- [314] Jellema P, van der Windt DA, Schellevis FG et al. Systematic review: accuracy of symptom-based criteria for diagnosis of irritable bowel syndrome in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 695–706
- [315] Spiegel BM, Farid M, Esrailian E et al. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 848–858
- [316] El-Serag HB, Pilgrim P, Schoenfeld P. Systemic review: Natural history of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 861–870
- [317] Canavan C, Card T, West J. The incidence of other gastroenterological disease following diagnosis of irritable bowel syndrome in the UK: a cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e106478
- [318] Chang HC, Yen AM, Fann JC et al. Irritable bowel syndrome and the incidence of colorectal neoplasia: a prospective cohort study with community-based screened population in Taiwan. *Br J Cancer* 2015; 112: 171–176
- [319] Norgaard M, Farkas DK, Pedersen L et al. Irritable bowel syndrome and risk of colorectal cancer: a Danish nationwide cohort study. *Br J Cancer* 2011; 104: 1202–1206
- [320] Wedlake L, A'Hern R, Russell D et al. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 707–717
- [321] Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 359–365.e351
- [322] Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for Celiac Disease in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 65–76
- [323] Ford AC, Chey WD, Talley NJ et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 651–658
- [324] Card TR, Siffledeen J, West J et al. An excess of prior irritable bowel syndrome diagnoses or treatments in Celiac disease: evidence of diagnostic delay. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 801–807
- [325] Sanchez-Vargas LA, Thomas-Dupont P, Torres-Aguilera M et al. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III criteria. A case-control study. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 994–1000
- [326] Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1474–1482
- [327] Card TR, Siffledeen J, Fleming KM. Are IBD patients more likely to have a prior diagnosis of irritable bowel syndrome? Report of a case-control study in the General Practice Research Database. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 505–512
- [328] Fukuba N, Ishihara S, Tada Y et al. Prevalence of irritable bowel syndrome-like symptoms in ulcerative colitis patients with clinical and endoscopic evidence of remission: prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 674–680

- [329] Porter CK, Cash BD, Pimentel M et al. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 55
- [330] Guagnozzi D, Arias A, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 851–862
- [331] Slattery SA, Niaz O, Aziz Q et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 3–11
- [332] Herve S, Beaugier L, Bouhnik Y et al. Irritable bowel syndrome is more frequent in patients hospitalized for ischaemic colitis: results of a case-control study. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1170–e1102
- [333] Mathur R, Ko A, Hwang LJ et al. Polycystic ovary syndrome is associated with an increased prevalence of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1085–1089
- [334] Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG et al. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2912–2917
- [335] Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 137–146
- [336] Patel P, Bercik P, Morgan DG et al. Prevalence of organic disease at colonoscopy in patients with symptoms compatible with irritable bowel syndrome: cross-sectional survey. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 816–823
- [337] Ilnyckij A, Graff LA, Blanchard JF et al. Therapeutic value of a gastroenterology consultation in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 871–880
- [338] Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008; 336: 999–1003
- [339] Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Wallander MA et al. Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 306–311
- [340] Eltabbakh GH, Yadav PR, Morgan A. Clinical picture of women with early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 476–479
- [341] Goff BA, Mandel LS, Melancon CH et al. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA* 2004; 291: 2705–2712
- [342] Goff BA, Mandel LS, Drescher CW et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109: 221–227
- [343] Vine MF, Calingaert B, Berchuck A et al. Characterization of pre-diagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 75–82
- [344] Friedman GD, Skilling JS, Udaltsova NV et al. Early symptoms of ovarian cancer: a case-control study without recall bias. *Fam Pract* 2005; 22: 548–553
- [345] Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C et al. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2998
- [346] Behtash N, Ghayouri Azar E, Fakhrehjani F. Symptoms of ovarian cancer in young patients 2 years before diagnosis, a case-control study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008; 17: 483–487
- [347] Goff BA, Mandel L, Muntz HG et al. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* 2000; 89: 2068–2075
- [348] Olsen CM, Cnossen J, Green AC et al. Comparison of symptoms and presentation of women with benign, low malignant potential and invasive ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28: 376–380
- [349] Webb PM, Purdie DM, Grover S et al. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 232–239
- [350] Smith LH, Morris CR, Yasmien S et al. Ovarian cancer: can we make the clinical diagnosis earlier? *Cancer* 2005; 104: 1398–1407
- [351] Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA et al. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 469–474
- [352] Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B et al. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 38–46
- [353] Kamp EJ, Kane JS, Ford AC. Irritable Bowel Syndrome and Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 659–668.e651; quiz e654–655
- [354] Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001; 358: 1504–1508
- [355] O'Leary C, Wieneke P, Buckley S et al. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1463–1467
- [356] Zipser RD, Patel S, Yahya KZ et al. Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 761–764
- [357] Wilder-Smith CH, Olesen SS, Materna A et al. Fermentable Sugar Ingestion, Gas Production, and Gastrointestinal and Central Nervous System Symptoms in Patients With Functional Disorders. *Gastroenterology* 2018; 155: 1034–1044.e1036
- [358] Jung KW, Seo M, Cho YH et al. Prevalence of Fructose Malabsorption in Patients With Irritable Bowel Syndrome After Excluding Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 307–316
- [359] Melchior C, Gourcerol G, Dechelotte P et al. Symptomatic fructose malabsorption in irritable bowel syndrome: A prospective study. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 131–137
- [360] Varju P, Gede N, Szakacs Z et al. Lactose intolerance but not lactose maldigestion is more frequent in patients with irritable bowel syndrome than in healthy controls: A meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 31: e13527
- [361] Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1279–1286
- [362] Ghoshal UC, Srivastava D, Ghoshal U et al. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome in comparison with quantitative upper gut aspirate culture. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 753–760
- [363] Rana SV, Sharma S, Kaur J et al. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Digestion* 2012; 85: 243–247
- [364] Valentin N, Camilleri M, Altayar O et al. Biomarkers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2016; 65: 1951–1959
- [365] Carroccio A, Mansueto P, Iacono G et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1898–1906; quiz 1907
- [366] Alamo RZ, Quigley EMM. Irritable bowel syndrome and colonic diverticular disease: overlapping symptoms and overlapping therapeutic approaches. *Curr Opin Gastroenterol* 2019; 35: 27–33
- [367] Cremon C, Bellacosa L, Barbaro MR et al. Diagnostic challenges of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017; 63: 119–129

- [368] Jarbrink-Sehgal ME, Andreasson A, Talley NJ et al. Symptomatic Diverticulosis Is Characterized By Loose Stools. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1763–1770 e1761
- [369] Tursi A, Elisei W, Picchio M et al. Moderate to severe and prolonged left lower-abdominal pain is the best symptom characterizing symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a comparison with fecal calprotectin in clinical setting. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 218–221
- [370] Tursi A, Elisei W, Giorgetti G et al. Role of fecal calprotectin in the diagnosis and treatment of segmental colitis associated with diverticulosis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011; 57: 247–255
- [371] Ierardi E, Meucci G, Hassan C et al. Tumour necrosis factor alpha in segmental colitis associated with diverticula. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1865–1868
- [372] Schomacker ML, Hansen KE, Ramlau-Hansen CH et al. Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 65–69
- [373] Ek M, Roth B, Nilsson PM et al. Characteristics of endometriosis: A case-cohort study showing elevated IgG titers against the TSH receptor (TRAb) and mental comorbidity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 8–14
- [374] Vigano D, Zara F, Usai P. Irritable bowel syndrome and endometriosis: New insights for old diseases. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 213–219
- [375] Lee CE, Yong PJ, Williams C et al. Factors Associated with Severity of Irritable Bowel Syndrome Symptoms in Patients with Endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40: 158–164
- [376] Moore JS, Gibson PR, Perry RE et al. Endometriosis in patients with irritable bowel syndrome: Specific symptomatic and demographic profile, and response to the low FODMAP diet. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57: 201–205
- [377] Ek M, Roth B, Ekstrom P et al. Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients – A case-cohort study. *BMC Womens Health* 2015; 15: 59
- [378] Wu CY, Chang WP, Chang YH et al. The risk of irritable bowel syndrome in patients with endometriosis during a 5-year follow-up: a nationwide population-based cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 907–912
- [379] Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH et al. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 859–865
- [380] Gu HX, Zhang YL, Zhi FC et al. Organic colonic lesions in 3332 patients with suspected irritable bowel syndrome and lacking warning signs, a retrospective case-control study. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 935–940
- [381] Waugh N, Cummins E, Royle P et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013; 17: xv–xix, 1–211
- [382] Menees SB, Powell C, Kurlander J et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 444–454
- [383] Zhou XL, Xu W, Tang XX et al. Fecal lactoferrin in discriminating inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome: a diagnostic meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 121
- [384] Emmanuel A, Landis D, Peucker M et al. Faecal biomarker patterns in patients with symptoms of irritable bowel syndrome. *Frontline Gastroenterol* 2016; 7: 275–282
- [385] Sood R, Gracie DJ, Law GR et al. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of diagnosing irritable bowel syndrome with symptoms, biomarkers and/or psychological markers. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 491–503
- [386] Vernia P, Marinaro V, Argnani F et al. Self-reported milk intolerance in irritable bowel syndrome: what should we believe? *Clin Nutr* 2004; 23: 996–1000
- [387] Wilder-Smith CH, Olesen SS, Materna A et al. Repeatability and effect of blinding of fructose breath tests in patients with functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13497
- [388] Chen B, Kim JJ, Zhang Y et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2018; 53: 807–818
- [389] Fernandez-Banares F, Esteve M, Salas A et al. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2520–2528
- [390] National Institute for Health and Clinical Excellence N. Clinical Practice Guideline on Irritable Bowel Syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. 2008 www.nice.org.uk
- [391] Bouin M, Plourde V, Boivin M et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 2002; 122: 1771–1777
- [392] Whitehead WE, Palsson OS. Is rectal pain sensitivity a biological marker for irritable bowel syndrome: psychological influences on pain perception. *Gastroenterology* 1998; 115: 1263–1271
- [393] Lembo AJ, Neri B, Tolley J et al. Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 834–842
- [394] Aerssens J, Camilleri M, Talloen W et al. Alterations in mucosal immunity identified in the colon of patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 194–205
- [395] Mujagic Z, Tigchelaar EF, Zhemakova A et al. A novel biomarker panel for irritable bowel syndrome and the application in the general population. *Sci Rep* 2016; 6: 26420
- [396] Parsons K, Goepp J, Dechairo B et al. Novel Testing Enhances Irritable Bowel Syndrome Medical Management: The IMMINENT Study. *Glob Adv Health Med* 2014; 3: 25–32
- [397] Pimentel M, Morales W, Rezaie A et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. *PLoS One* 2015; 10: e0126438
- [398] Whitehead WE, Palsson OS, Simren M. Biomarkers to distinguish functional constipation from irritable bowel syndrome with constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 783–792
- [399] DuPont HL. Persistent Diarrhea: A Clinical Review. *JAMA* 2016; 315: 2712–2723
- [400] Duplessis CA, Gutierrez RL, Porter CK. Review: chronic and persistent diarrhea with a focus in the returning traveler. *Trop Dis Travel Med Vaccines* 2017; 3: 9
- [401] El-Abassi R, Soliman MY, Williams F et al. Whipple's disease. *J Neurol Sci* 2017; 377: 197–206
- [402] Vazquez Guillamet LJ, Saul Z, Miljkovich G et al. Strongyloides Stercoralis Infection Among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Patients in the United States of America: A Case Report and Review of Literature. *Am J Case Rep* 2017; 18: 339–346
- [403] Raynaud L, Delbac F, Broussolle V et al. Identification of Encephalitozoon intestinalis in travelers with chronic diarrhea by specific PCR amplification. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 37–40
- [404] Enck P, Mazurak N. Dysbiosis in Functional Bowel Disorders. *Ann Nutr Metab* 2018; 72: 296–306
- [405] Rodino-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C et al. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther* 2018; 35: 289–310

- [406] Simren M, Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 589–605
- [407] Claesson MJ, Clooney AG, O'Toole PW. A clinician's guide to microbiome analysis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 585–595
- [408] Valeur J, Smastuen MC, Knudsen T et al. Exploring Gut Microbiota Composition as an Indicator of Clinical Response to Dietary FODMAP Restriction in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 429–436
- [409] Bellinghausen I, Weigmann B, Zevallos V et al. Wheat amylase-trypsin inhibitors exacerbate intestinal and airway allergic immune responses in humanized mice. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 201–212 e204
- [410] Bohn L, Storsrud S, Tornblom H et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 634–641
- [411] Bischoff S, Crowe SE. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2005; 128: 1089–1113
- [412] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med* 2009; 60: 261–277
- [413] DGAKI. Leitlinien für Diagnostik und Therapie Allergologie und klinische Immunologie. AWMF-Online.
- [414] Keller J, Franke A, Storr M et al. [Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics – recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 1071–1090
- [415] Bengtsson M, Ulander K, Borgdal EB et al. A course of instruction for women with irritable bowel syndrome. *Patient Educ Couns* 2006; 62: 118–125
- [416] Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. The value of a general therapeutic approach in subjects with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 21–27
- [417] Saito YA, Prather CM, Van Dyke CT et al. Effects of multidisciplinary education on outcomes in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 576–584
- [418] O'Sullivan MA, Mahmud N, Kelleher DP et al. Patient knowledge and educational needs in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 39–43
- [419] Felber J, Aust D, Baas S et al. [Results of a S2k-Consensus Conference of the German Society of Gastroenterology, Digestive- and Metabolic Diseases (DGVS) in conjunction with the German Coeliac Society (DZG) regarding coeliac disease, wheat allergy and wheat sensitivity]. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 711–743
- [420] Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 467–483
- [421] Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 765–771
- [422] Choi YK, Kraft N, Zimmerman B et al. Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 233–238
- [423] Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 1631–1639
- [424] Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome – etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 667–672
- [425] Goldstein R, Braverman D, Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 583–587
- [426] Zar S, Mincher L, Benson MJ et al. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 800–807
- [427] Zar S, Benson MJ, Kumar D. Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1550–1557
- [428] Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N et al. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 1459–1464
- [429] Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo J Int* 2017; 26: 72–79
- [430] Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008; 63: 793–796
- [431] Ford RP. The gluten syndrome: a neurological disease. *Med Hypotheses* 2009; 73: 438–440
- [432] Zanwar VG, Pawar SV, Gambhire PA et al. Symptomatic improvement with gluten restriction in irritable bowel syndrome: a prospective, randomized, double blinded placebo controlled trial. *Intest Res* 2016; 14: 343–350
- [433] Catassi C, Elli L, Bonaz B et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966–4977
- [434] Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145: 320–328.e321–323
- [435] Lionetti E, Pulvirenti A, Vallorani M et al. Re-challenge Studies in Non-celiac Gluten Sensitivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2017; 8: 621
- [436] Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013; 144: 903–911.e903
- [437] Sattler J, Hafner D, Klotter HJ et al. Food-induced histaminosis as an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). *Agents Actions* 1988; 23: 361–365
- [438] Music E, Korosec P, Silar M et al. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 239–243
- [439] Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1185–1196
- [440] Hausteiner-Wiehle C, Schäfer R, Sattel H et al. S3 Leitlinie „Funktionelle Körperbeschwerden“. 2018
- [441] Hermann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. Hospital anxiety and depression scale – Deutsche Version (HADS-D). Göttingen: Hogrefe; 1995
- [442] Löwe B, Spitzer R, Zipfel S et al. Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). Manual und Testunterlagen. Karlsruhe: Pfitzer. 2002
- [443] Palsson OS, Whitehead WE. Psychological treatments in functional gastrointestinal disorders: a primer for the gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 208–216; quiz e222–203
- [444] Ng QX, Soh AYS, Loke W et al. Systematic review with meta-analysis: The association between post-traumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 68–73
- [445] Afari N, Ahumada SM, Wright LJ et al. Psychological trauma and functional somatic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2014; 76: 2–11

- [446] Fischer G, Riedesser P. Lehrbuch der Psychotraumatologie. 2009
- [447] Hinson VK, Haren WB. Psychogenic movement disorders. *Lancet Neurol* 2006; 5: 695–700
- [448] Connor FL, Di Lorenzo C. Chronic intestinal pseudo-obstruction: assessment and management. *Gastroenterology* 2006; 130: S29–36
- [449] Stanghellini V, Cogliandro RF, de Giorgio R et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 440–452
- [450] Seidl H, Pehl C, Schepp W et al. [Chronic intestinal pseudo-obstruction – review and update 2008]. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 704–711
- [451] Kessmann J. Hirschsprung's disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006; 74: 1319–1322
- [452] De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2004; 126: 1872–1883
- [453] Di Nardo G, Blandizzi C, Volta U et al. Review article: molecular, pathological and therapeutic features of human enteric neuropathies. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 25–42
- [454] Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP et al. Gastrointestinal neuromuscular pathology: guidelines for histological techniques and reporting on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 271–301
- [455] Kirsch R, Riddell RH. Histopathological alterations in irritable bowel syndrome. *Mod Pathol* 2006; 19: 1638–1645
- [456] Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA et al. Acute colonic pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 789–792
- [457] Saunders MD. Acute colonic pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17: 341–360, vi-vii
- [458] Saunders MD, Kimmey MB. Systematic review: acute colonic pseudo-obstruction. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 917–925
- [459] Gladman MA, Knowles CH. Novel concepts in the diagnosis, pathophysiology and management of idiopathic megabowel. *Colorectal Dis* 2008; 10: 531–538; discussion 538–540
- [460] Martucciello G. Hirschsprung's disease, one of the most difficult diagnoses in pediatric surgery: a review of the problems from clinical practice to the bench. *Eur J Pediatr Surg* 2008; 18: 140–149
- [461] Bassotti G, Villanacci V. Slow transit constipation: a functional disorder becomes an enteric neuropathy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4609–4613
- [462] Bharucha AE. Constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 709–731
- [463] Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 687–711, x
- [464] Spiller R. Role of motility in chronic diarrhoea. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 1045–1055
- [465] de Lorijn F, Kremer LC, Reitsma JB et al. Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 496–505
- [466] Rao SS, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1605–1615
- [467] Camilleri M, Bharucha AE, di Lorenzo C et al. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 1269–1282
- [468] Andresen V, Lowe B, Broicher W et al. Post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) after infection with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O104:H4: A cohort study with prospective follow-up. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 121–131
- [469] Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1042–1054 e1041
- [470] Aiartzaguena JM, Grandes G, Gaminde I et al. A randomized controlled clinical trial of a psychosocial and communication intervention carried out by GPs for patients with medically unexplained symptoms. *Psychol Med* 2007; 37: 283–294
- [471] van Dulmen AM, Fennis JF, Mookink HG et al. The relationship between complaint-related cognitions in referred patients with irritable bowel syndrome and subsequent health care seeking behaviour in primary care. *Fam Pract* 1996; 13: 12–17
- [472] Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT et al. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut* 2000; 46: 78–82
- [473] Bertram S, Kurland M, Lydick E et al. The patient's perspective of irritable bowel syndrome. *J Fam Pract* 2001; 50: 521–525
- [474] Bijkerk CJ, de Wit NJ, Stalman WA et al. Irritable bowel syndrome in primary care: the patients' and doctors' views on symptoms, etiology and management. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 363–368; quiz 405–366
- [475] Halpert A, Dalton CB, Palsson O et al. Irritable bowel syndrome patients' ideal expectations and recent experiences with healthcare providers: a national survey. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 375–383
- [476] Dhaliwal SK, Hunt RH. Doctor-patient interaction for irritable bowel syndrome in primary care: a systematic perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1161–1166
- [477] Pitz M, Cheang M, Bernstein CN. Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 237–247
- [478] Spiegel BM, Hays RD, Bolus R et al. Development of the NIH Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) gastrointestinal symptom scales. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1804–1814
- [479] Schafer SK, Weidner KJ, Hoppner J et al. Design and validation of a German version of the GSRS-IBS – an analysis of its psychometric quality and factorial structure. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 139
- [480] Koloski NA, Jones M, Hammer J et al. The Validity of a New Structured Assessment of Gastrointestinal Symptoms Scale (SAGIS) for Evaluating Symptoms in the Clinical Setting. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1913–1922
- [481] Ringstrom G, Storsrud S, Posserud I et al. Structured patient education is superior to written information in the management of patients with irritable bowel syndrome: a randomized controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 420–428
- [482] Labus J, Gupta A, Gill HK et al. Randomised clinical trial: symptoms of the irritable bowel syndrome are improved by a psycho-education group intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 304–315
- [483] Camilleri M. Management Options for Irritable Bowel Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 1858–1872
- [484] Cashman MD, Martin DK, Dhillon S et al. Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Review. *Curr Rheumatol Rev* 2016; 12: 13–26
- [485] Laird KT, Tanner-Smith EE, Russell AC et al. Short-term and Long-term Efficacy of Psychological Therapies for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 937–947.e934
- [486] Tillisch K, Labus JS, Naliboff BD et al. Characterization of the alternating bowel habit subtype in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 896–904
- [487] Westerberg L, Theorell T. Working conditions and family situation in relation to functional gastrointestinal disorders. The Swedish Dyspepsia Project. *Scand J Prim Health Care* 1997; 15: 76–81

- [488] Kang SH, Choi SW, Lee SJ et al. The effects of lifestyle modification on symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome: a prospective observational study. *Gut Liver* 2011; 5: 472–477
- [489] Ohlsson B, Manjer J. Physical inactivity during leisure time and irregular meals are associated with functional gastrointestinal complaints in middle-aged and elder subjects. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1299–1307
- [490] Johannesson E, Ringstrom G, Abrahamsson H et al. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 600–608
- [491] Johannesson E, Simren M, Strid H et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 915–922
- [492] Liegl G, Plessen CY, Leitner A et al. Guided self-help interventions for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1209–1221
- [493] Zheng SC, Gong H, Wang YP et al. Health education program improves QOL in students with irritable bowel syndrome after the Wenchuan earthquake: a five-year multi-center study. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 119
- [494] Eugenio MD, Jun SE, Cain KC et al. Comprehensive self-management reduces the negative impact of irritable bowel syndrome symptoms on sexual functioning. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1636–1646
- [495] Everitt H, Moss-Morris R, Sibelli A et al. Management of irritable bowel syndrome in primary care: the results of an exploratory randomised controlled trial of mebeverine, methylcellulose, placebo and a self-management website. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 68
- [496] Heitkemper MM, Jarrett ME, Levy RL et al. Self-management for women with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 585–596
- [497] Hunt MG, Moshier S, Milonova M. Brief cognitive-behavioral internet therapy for irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther* 2009; 47: 797–802
- [498] Ljotsson B, Hedman E, Andersson E et al. Internet-delivered exposure-based treatment vs. stress management for irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1481–1491
- [499] Ljotsson B, Andersson G, Andersson E et al. Acceptability, effectiveness, and cost-effectiveness of internet-based exposure treatment for irritable bowel syndrome in a clinical sample: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 110
- [500] Ljotsson B, Falk L, Vesterlund AW et al. Internet-delivered exposure and mindfulness based therapy for irritable bowel syndrome—a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2010; 48: 531–539
- [501] Moss-Morris R, McAlpine L, Didsbury LP et al. A randomized controlled trial of a cognitive behavioural therapy-based self-management intervention for irritable bowel syndrome in primary care. *Psychol Med* 2010; 40: 85–94
- [502] Oerlemans S, van Cranenburgh O, Herremans PJ et al. Intervening on cognitions and behavior in irritable bowel syndrome: A feasibility trial using PDAs. *J Psychosom Res* 2011; 70: 267–277
- [503] Jarrett ME, Cain KC, Burr RL et al. Comprehensive self-management for irritable bowel syndrome: randomized trial of in-person vs. combined in-person and telephone sessions. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3004–3014
- [504] Beatty L, Lambert S. A systematic review of internet-based self-help therapeutic interventions to improve distress and disease-control among adults with chronic health conditions. *Clin Psychol Rev* 2013; 33: 609–622
- [505] Flik CE, van Rood YR, de Wit NJ. Systematic review: knowledge and educational needs of patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 367–371
- [506] Ringstrom G, Storsrud S, Simren M. A comparison of a short nurse-based and a long multidisciplinary version of structured patient education in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 950–957
- [507] Lakhan SE, Schofield KL. Mindfulness-based therapies in the treatment of somatization disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e71834
- [508] O'Keefe M, Jansen C, Martin L et al. Long-term impact of the low-FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, dietary intake, patient acceptability, and healthcare utilization in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: doi:10.1111/nmo.13154
- [509] Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE et al. The Effect of Dietary Intervention on Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e107
- [510] Hughes PA, Zola H, Penttila IA et al. Immune activation in irritable bowel syndrome: can neuroimmune interactions explain symptoms? *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1066–1074
- [511] Ligaarden SC, Lydersen S, Farup PG. Diet in subjects with irritable bowel syndrome: a cross-sectional study in the general population. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 61
- [512] Nwosu BU, Maranda L, Candela N. Vitamin D status in pediatric irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2017; 12: e0172183
- [513] Manz M, Meier R. [Pharmacologic treatments of transit disorders]. *Ther Umsch* 2007; 64: 227–232
- [514] Zuckerman MJ. The role of fiber in the treatment of irritable bowel syndrome: therapeutic recommendations. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 104–108
- [515] Rao SS, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1256–1270
- [516] McEligot AJ, Gilpin EA, Rock CL et al. High dietary fiber consumption is not associated with gastrointestinal discomfort in a diet intervention trial. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 549–551
- [517] Singh N, Makharia GK, Joshi YK. Dietary survey and total dietary fiber intake in patients with irritable bowel syndrome attending a tertiary referral hospital. *Indian J Gastroenterol* 2008; 27: 66–70
- [518] Anti M, Pignataro G, Armuzzi A et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 727–732
- [519] Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA et al. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 245–251
- [520] Parisi GC, Zilli M, Miani MP et al. High-fiber diet supplementation in patients with irritable bowel syndrome (IBS): a multicenter, randomized, open trial comparison between wheat bran diet and partially hydrolyzed guar gum (PHGG). *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1697–1704
- [521] Nagarajan N, Morden A, Bischof D et al. The role of fiber supplementation in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1002–1010
- [522] Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1367–1374
- [523] Hongisto SM, Paajanen L, Saxelin M et al. A combination of fibre-rich rye bread and yoghurt containing *Lactobacillus GG* improves bowel function in women with self-reported constipation. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 319–324
- [524] Tabas G, Beaves M, Wang J et al. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 914–920

- [525] Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J et al. Bulking agents, anti-spasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003460
- [526] Hebden JM, Blackshaw E, D'Amato M et al. Abnormalities of GI transit in bloated irritable bowel syndrome: effect of bran on transit and symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2315–2320
- [527] McRorie J, Kesler J, Bishop L et al. Effects of wheat bran and Olestra on objective measures of stool and subjective reports of GI symptoms. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1244–1252
- [528] Zumarraga L, Levitt MD, Suarez F. Absence of gaseous symptoms during ingestion of commercial fibre preparations. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1067–1072
- [529] Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1366–1373
- [530] Austin GL, Dalton CB, Hu Y et al. A very low-carbohydrate diet improves symptoms and quality of life in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 706–708.e701
- [531] Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T et al. A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1824–1832
- [532] Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 67–75.e65
- [533] Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM et al. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017; 9: 940
- [534] Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2016; 55: 897–906
- [535] Varju P, Farkas N, Hegyi P et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS One* 2017; 12: e0182942
- [536] Schumann D, Klose P, Lauche R et al. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2018; 45: 24–31
- [537] Pols RG, Battersby MW. Coordinated care in the management of patients with unexplained physical symptoms: depression is a key issue. *Med J Aust* 2008; 188: S133–S137
- [538] Gerson CD, Gerson MJ. A collaborative health care model for the treatment of irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 446–452
- [539] Zijdenbos IL, de Wit NJ, van der Heijden GJ et al. Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006442
- [540] Ford AC, Lacy BE, Harris LA et al. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 21–39
- [541] Li L, Xiong L, Zhang S et al. Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *J Psychosom Res* 2014; 77: 1–12
- [542] Altayar O, Sharma V, Prokop LJ et al. Psychological therapies in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 549308
- [543] Schaefer R, Klose P, Moser G et al. Efficacy, tolerability, and safety of hypnosis in adult irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2014; 76: 389–398
- [544] Moser G, Tragner S, Gajowniczek EE et al. Long-term success of GUT-directed group hypnosis for patients with refractory irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 602–609
- [545] Schaefer R, Hausteiner-Wiehle C, Hauser W et al. Non-specific, functional, and somatoform bodily complaints. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 803–813
- [546] Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 28–35; quiz 36
- [547] Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L et al. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1161–1168
- [548] Pimentel M, Lembo A, Chey WD et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364: 22–32
- [549] Lembo A, Pimentel M, Rao SS et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2016; 151: 1113–1121
- [550] Bischoff S. Probiotika, Präbiotika, Synbiotika; Thieme; 2009
- [551] Ford AC, Harris LA, Lacy BE et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1044–1060
- [552] Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 1075–1084
- [553] Ford AC, Quigley EM, Lacy BE et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1547–1561; quiz 1546, 1562
- [554] Nikfar S, Mozafari S, Didari T et al. Effectiveness Of Probiotics In Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Value Health* 2014; 17: A363
- [555] Didari T, Mozaffari S, Nikfar S et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3072–3084
- [556] Tiequn B, Guanqun C, Shuo Z. Therapeutic effects of Lactobacillus in treating irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Intern Med* 2015; 54: 243–249
- [557] Koppen IJ, Benninga MA, Tabbers MM. Is There A Role for Pre-, Pro- and Synbiotics in the Treatment of Functional Constipation in Children? A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63 (Suppl. 1): S27–S35
- [558] Zhang Y, Li L, Guo C et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 62
- [559] Cayzele-Decherf A, Pelerin F, Leuillet S et al. *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: An individual subject meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 336–344
- [560] Sebastian Domingo JJ. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40: 417–429
- [561] Han K, Wang J, Seo JG et al. Efficacy of double-coated probiotics for irritable bowel syndrome: a randomized double-blind controlled trial. *J Gastroenterol* 2017; 52: 432–443
- [562] Pedersen N, Andersen NN, Vegh Z et al. Ehealth: low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16215–16226
- [563] Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 1345–1350

- [564] Abbas Z, Yakoob J, Jafri W et al. Cytokine and clinical response to *Saccharomyces boulardii* therapy in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 630–639
- [565] Lorenzo-Zuniga V, Llop E, Suarez C et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8709–8716
- [566] Ludidi S, Jonkers DM, Koning CJ et al. Randomized clinical trial on the effect of a multispecies probiotic on visceroperception in hypersensitive IBS patients. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 705–714
- [567] Sisson G, Ayis S, Sherwood RA et al. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome—a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 51–62
- [568] Yoon JS, Sohn W, Lee OY et al. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 52–59
- [569] Choi CH, Kwon JG, Kim SK et al. Efficacy of combination therapy with probiotics and mosapride in patients with IBS without diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase II trial. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 705–716
- [570] Fuke N, Aizawa K, Suganuma H et al. Effect of combined consumption of *Lactobacillus brevis* KB290 and beta-carotene on minor diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome-like symptoms in healthy subjects: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Int J Food Sci Nutr* 2017; 68: 973–986
- [571] Faghihi AH, Agah S, Masoudi M et al. Efficacy of Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in Patients with Irritable Bowel Syndrome: a Double Blind Placebo-controlled Randomized Trial. *Acta Med Indones* 2015; 47: 201–208
- [572] Hod K, Sperber AD, Ron Y et al. A double-blind, placebo-controlled study to assess the effect of a probiotic mixture on symptoms and inflammatory markers in women with diarrhea-predominant IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: doi:10.1111/nmo.13037
- [573] Jafari E, Vahedi H, Merat S et al. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med* 2014; 17: 466–470
- [574] Lyra A, Hillila M, Huttunen T et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10631–10642
- [575] Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S et al. *Bacillus coagulans* MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome: a double blind randomized placebo controlled pilot clinical study. *Nutr J* 2016; 15: 21
- [576] Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: The Efficacy of Multispecies Probiotic Supplementation in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome Associated with Constipation. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 4740907
- [577] Moreira TR, Leonhardt D, Conde SR. Influence of drinking a probiotic fermented milk beverage containing *Bifidobacterium animalis* on the symptoms of constipation. *Arquivos De Gastroenterologia* 2017; 54: 206–210
- [578] Nobutani K, Sawada D, Fujiwara S et al. The effects of administration of the *Lactobacillus gasseri* strain CP2305 on quality of life, clinical symptoms and changes in gene expression in patients with irritable bowel syndrome. *J Appl Microbiol* 2017; 122: 212–224
- [579] Ojetti V, Ianiro G, Tortora A et al. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointest Liver Dis* 2014; 23: 387–391
- [580] Pineton de Chambrun G, Neut C, Chau A et al. A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 119–124
- [581] Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017; 153: 448–459 e448
- [582] Ringel-Kulka T, McRorie J, Ringel Y. Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Benefit of the Probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in Non-Patients With Symptoms of Abdominal Discomfort and Bloating. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 145–151
- [583] Shavakhi A, Minakari M, Farzamnia S et al. The effects of multi-strain probiotic compound on symptoms and quality-of-life in patients with irritable bowel syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 140
- [584] Spiller R, Pelerin F, Cayzele Decherf A et al. Randomized double blind placebo-controlled trial of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: improvement in abdominal pain and bloating in those with predominant constipation. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 353–362
- [585] Stevenson C, Blaauw R, Fredericks E et al. Randomized clinical trial: effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on symptoms of irritable bowel syndrome. *Nutrition* 2014; 30: 1151–1157
- [586] Thijssen AY, Clemens CH, Vankerckhoven V et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* Shirota for patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 8–14
- [587] Yoon H, Park YS, Lee DH et al. Effect of administering a multi-species probiotic mixture on the changes in fecal microbiota and symptoms of irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 57: 129–134
- [588] O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541–551
- [589] Whorwell PJ, Altringer L, Morel J et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1581–1590
- [590] Charbonneau D, Gibb RD, Quigley EM. Fecal excretion of *Bifidobacterium infantis* 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. *Gut Microbes* 2013; 4: 201–211
- [591] Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 475–486
- [592] Marteau P, Cuillerier E, Meance S et al. *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 587–593
- [593] Guglielmetti S, Mora D, Gschwendner M et al. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1123–1132
- [594] Nobaek S, Johansson ML, Molin G et al. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1231–1238
- [595] Niedzieln K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1143–1147
- [596] Sen S, Mullan MM, Parker TJ et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2615–2620

- [597] Ducrotte P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4012–4018
- [598] Murakami K, Habukawa C, Nobuta Y et al. The effect of *Lactobacillus brevis* KB290 against irritable bowel syndrome: a placebo-controlled double-blind crossover trial. *Biopsychosoc Med* 2012; 6: 16
- [599] Sinn DH, Song JH, Kim HJ et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2714–2718
- [600] Niv E, Naftali T, Hallak R et al. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome – a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr* 2005; 24: 925–931
- [601] Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P et al. Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 655–659
- [602] Mazlyn MM, Nagarajah LH, Fatimah A et al. Effects of a probiotic fermented milk on functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1141–1147
- [603] Dolin BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009; 31: 655–659
- [604] Hun L. *Bacillus coagulans* significantly improved abdominal pain and bloating in patients with IBS. *Postgrad Med* 2009; 121: 119–124
- [605] Enck P, Zimmermann K, Menke G et al. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic *E. coli* preparation (DSM17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 209–214
- [606] Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 687–696
- [607] Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 48–57
- [608] Williams EA, Stimpson J, Wang D et al. Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 97–103
- [609] Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401–1412
- [610] Basturk A, Artan R, Yilmaz A. Efficacy of synbiotic, probiotic, and prebiotic treatments for irritable bowel syndrome in children: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 439–443
- [611] Silk DB, Davis A, Vulevic J et al. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 508–518
- [612] Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 245–252
- [613] Dorofeyev AE, Kiriyan EA, Vasilenko IV et al. Clinical, endoscopic and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 141–153
- [614] Barbara G, Cremon C, Annese V et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut* 2016; 65: 82–90
- [615] Lam C, Tan W, Leighton M et al. A mechanistic multicentre, parallel group, randomised placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D). *Gut* 2016; 65: 91–99
- [616] Tuteja AK, Fang JC, Al-Suqi M et al. Double-blind placebo-controlled study of mesalazine in post-infective irritable bowel syndrome—a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1159–1164
- [617] Balemans D, Mondelaers SU, Cibert-Goton V et al. Evidence for long-term sensitization of the bowel in patients with post-infectious-IBS. *Sci Rep* 2017; 7: 13606
- [618] Balemans D, Aguilera-Lizarraga J, Florens MV et al. Histamine-mediated potentiation of transient receptor potential (TRP) ankyrin 1 and TRP vanilloid 4 signaling in submucosal neurons in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019; 316: G338–G349
- [619] Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut* 2016; 65: 155–168
- [620] Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 505–512
- [621] Cash BD, Epstein MS, Shah SM. A Novel Delivery System of Peppermint Oil Is an Effective Therapy for Irritable Bowel Syndrome Symptoms. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 560–571
- [622] Merat S, Khalili S, Mostajabi P et al. The effect of enteric-coated, delayed-release peppermint oil on irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1385–1390
- [623] Liu JP, Yang M, Liu YX et al. Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004116
- [624] Shi J, Tong Y, Shen JG et al. Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 454–462
- [625] Bortolotti M, Porta S. Effect of red pepper on symptoms of irritable bowel syndrome: preliminary study. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3288–3295
- [626] Brinkhaus B, Hentschel C, Von Keudell C et al. Herbal medicine with curcuma and fumitory in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 936–943
- [627] Chen C, Tao C, Liu Z et al. A Randomized Clinical Trial of Berberine Hydrochloride in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Phytother Res* 2015; 29: 1822–1827
- [628] Davis K, Philpott S, Kumar D et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of aloe vera for irritable bowel syndrome. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1080–1086
- [629] Ko SJ, Han G, Kim SK et al. Effect of Korean herbal medicine combined with a probiotic mixture on diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 824605
- [630] Lauche R, Kumar S, Hallmann J et al. Efficacy and safety of Ayurvedic herbs in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised controlled crossover trial. *Complement Ther Med* 2016; 26: 171–177
- [631] Madisch A, Holtmann G, Plein K et al. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 271–279
- [632] Van Tilburg MAL, Palsson OS, Ringel Y et al. Is ginger effective for the treatment of irritable bowel syndrome? A double blind randomized controlled pilot trial. *Complementary Therapies in Medicine* 2014; 22: 17–20
- [633] Saito YA, Rey E, Almazan-Elder AE et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of St John's wort for treating irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 170–177
- [634] Sallon S, Ben-Arye E, Davidson R et al. A novel treatment for constipation-predominant irritable bowel syndrome using Padma Lax, a Tibetan herbal formula. *Digestion* 2002; 65: 161–171

- [635] Lauche R, Janzen A, Ludtke R et al. Efficacy of Caraway Oil Poultices in Treating Irritable Bowel Syndrome – A Randomized Controlled Cross-Over Trial. *Digestion* 2015; 92: 22–31
- [636] Schumann D, Anheyer D, Lauche R et al. Effect of Yoga in the Therapy of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1720–1731
- [637] Evans S, Lung KC, Seidman LC et al. Iyengar yoga for adolescents and young adults with irritable bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 244–253
- [638] Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet* 2007; 369: 946–955
- [639] Brands MM, Purperhart H, Deckers-Kocken JM. A pilot study of yoga treatment in children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome. *Complement Ther Med* 2011; 19: 109–114
- [640] Shahabi L, Naliboff BD, Shapiro D. Self-regulation evaluation of therapeutic yoga and walking for patients with irritable bowel syndrome: a pilot study. *Psychol Health Med* 2016; 21: 176–188
- [641] Manheimer E, Cheng K, Wieland LS et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Cd005111
- [642] Chao GQ, Zhang S. Effectiveness of acupuncture to treat irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1871–1877
- [643] Park JW, Lee BH, Lee H. Moxibustion in the management of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 247
- [644] Tang B, Zhang J, Yang Z et al. Moxibustion for Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 5105108
- [645] Bian Z, Wu T, Liu L et al. Effectiveness of the Chinese herbal formula TongXieYaoFang for irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Altern Complement Med* 2006; 12: 401–407
- [646] Li Q, Liu F, Hou Z et al. Treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome by focusing on the liver in terms of Traditional Chinese Medicine: a meta-analysis. *J Tradit Chin Med* 2013; 33: 562–571
- [647] Xiao Y, Liu Y, Huang S et al. The efficacy of Shugan Jianpi Zhixie therapy for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *PLoS One* 2015; 10: e0122397
- [648] Oka T, Okumi H, Nishida S et al. Effects of Kampo on functional gastrointestinal disorders. *Biopsychosoc Med* 2014; 8: 5
- [649] Peckham EJ, Nelson EA, Greenhalgh J et al. Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Cd009710
- [650] Park SH, Han KS, Kang CB. Relaxation Therapy for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* 2014; 8: 182–192
- [651] Dobbin A, Dobbin J, Ross SC et al. Randomised controlled trial of brief intervention with biofeedback and hypnotherapy in patients with refractory irritable bowel syndrome. *J R Coll Physicians Edinb* 2013; 43: 15–23
- [652] Tovey P. A single-blind trial of reflexology for irritable bowel syndrome. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 19–23
- [653] Aucoin M, Lalonde-Parsi MJ, Cooley K. Mindfulness-based therapies in the treatment of functional gastrointestinal disorders: a meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 140724
- [654] van Tilburg MA, Palsson OS, Ringel Y et al. Is ginger effective for the treatment of irritable bowel syndrome? A double blind randomized controlled pilot trial. *Complement Ther Med* 2014; 22: 17–20
- [655] Vejdani R, Shalmani HR, Mir-Fattahi M et al. The efficacy of an herbal medicine, Carmint, on the relief of abdominal pain and bloating in patients with irritable bowel syndrome: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1501–1507
- [656] Daley AJ, Grimmett C, Roberts L et al. The effects of exercise upon symptoms and quality of life in patients diagnosed with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Int J Sports Med* 2008; 29: 778–782
- [657] Dorn SD. Systematic review: self-management support interventions for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 513–521
- [658] Xiao Y, Liu Y, Huang S et al. The efficacy of Shugan Jianpi Zhixie therapy for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *PLoS ONE* 2015; 10: e0122397
- [659] Zhang W, Sun JH, Pei LX et al. Traditional Chinese medicine for treatment of irritable bowel syndrome: An overview of systematic reviews and Metaanalyses. *World Chinese Journal of Digestology* 2014; 22: 1747–1755
- [660] Kanazawa M, Fukudo S. Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome. *Int J Behav Med* 2006; 13: 214–220
- [661] Muller A, Franke H, Resch KL et al. Effectiveness of osteopathic manipulative therapy for managing symptoms of irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Am Osteopath Assoc* 2014; 114: 470–479
- [662] Hundscheid HW, Pepels MJ, Engels LG et al. Treatment of irritable bowel syndrome with osteopathy: results of a randomized controlled pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1394–1398
- [663] Hsu HH, Leung WH, Hu GC. Treatment of irritable bowel syndrome with a novel colonic irrigation system: a pilot study. *Tech Coloproctol* 2016; 20: 551–557
- [664] Fassov J, Brock C, Lundby L et al. Sacral nerve stimulation changes rectal sensitivity and biomechanical properties in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1597–1604
- [665] Fassov J, Lundby L, Laurberg S et al. Three-year follow-up of sacral nerve stimulation for patients with diarrhoea-predominant and mixed irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2016; 19: 188–193
- [666] Fassov J, Lundby L, Worsoe J et al. A randomised, controlled study of small intestinal motility in patients treated with sacral nerve stimulation for irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 111
- [667] Fassov JL, Lundby L, Laurberg S et al. A randomized, controlled, crossover study of sacral nerve stimulation for irritable bowel syndrome. *Ann Surg* 2014; 260: 31–36
- [668] Lundby L, Krogh K, Buntzen S et al. Temporary sacral nerve stimulation for treatment of irritable bowel syndrome: a pilot study. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1074–1078
- [669] Tipsmark LS, Fassov J, Lundby L et al. Cost-effectiveness analysis of sacral nerve stimulation as treatment for severe irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2016; 18: O30–O36
- [670] Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with Loperamide in irritable bowel syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1996; 31: 463–468
- [671] Lavö B, Stenstam M, Nielsen A. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome – a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987: 77-80
- [672] Cann P, Read N, Holdworth C et al. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 1984; 29: 239–247
- [673] Camilleri M, Acosta A, Busciglio I et al. Effect of colesevelam on faecal bile acids and bowel functions in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 438–448
- [674] Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ et al. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med* 2016; 374: 242–253
- [675] Dove LS, Lembo A, Randall CW et al. Eluxadoline benefits patients with irritable bowel syndrome with diarrhea in a phase 2 study. *Gastroenterology* 2013; 145: 329–338.e321

- [676] Fant RV, Henningfield JE, Cash BD et al. Eluxadoline Demonstrates a Lack of Abuse Potenzial in Phase 2 and 3 Studies of Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1021–1029 e1026
- [677] Lacy BE, Chey WD, Cash BD et al. Eluxadoline Efficacy in IBS-D Patients Who Report Prior Loperamide Use. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 924–932
- [678] Cash BD, Lacy BE, Schoenfeld PS et al. Safety of Eluxadoline in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 365–374
- [679] Chey WD, Dove LS, Andrae DA et al. Early response predicts a sustained response to eluxadoline in patients with irritable bowel syndrome with diarrhoea in two Phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1319–1328
- [680] Andresen V, Montori VM, Keller J et al. Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 545–555
- [681] Zheng Y, Yu T, Tang Y et al. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12: e0172846
- [682] Qi Q, Zhang Y, Chen F et al. Ramosetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 5
- [683] Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of alosetron for the treatment of irritable bowel syndrome in women and men: a meta-analysis of eight randomized, placebo-controlled, 12-week trials. *Clin Ther* 2008; 30: 884–901
- [684] Cremonini F, Delgado-Aros S, Camilleri M. Efficacy of alosetron in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 79–86
- [685] Ford AC, Brandt LJ, Young C et al. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1831–1843; quiz 1844
- [686] Garsed K, Chernova J, Hastings M et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014; 63: 1617–1625
- [687] Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 936–971
- [688] Minguez M, Lopez Higuera A, Judez J. Use of polyethylene glycol in functional constipation and fecal impaction. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108: 790–806
- [689] Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1508–1515
- [690] Katelaris P, Naganathan V, Liu K et al. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 42
- [691] Szojda MM, Mulder CJ, Felt-Bersma RJ. Differences in taste between two polyethylene glycol preparations. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 379–381
- [692] Belsey JD, Geraint M, Dixon TA. Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 944–955
- [693] Seinela L, Sairanen U, Laine T et al. Comparison of polyethylene glycol with and without electrolytes in the treatment of constipation in elderly institutionalized patients: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Drugs Aging* 2009; 26: 703–713
- [694] Cinca R, Chera D, Gruss HJ et al. Randomised clinical trial: macrogol/PEG 3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation – a comparison in a controlled environment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 876–886
- [695] Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2011; 60: 209–218
- [696] Medoff J, Katz S, Malik P et al. Open-label, dose-ranging pilot study of 4 weeks of low-dose therapy with sodium phosphate tablets in chronically constipated adults. *Clin Ther* 2004; 26: 1479–1491
- [697] Miller LE, Tennila J, Ouwehand AC. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 241–248
- [698] Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 897–903
- [699] Soufi-Afshar I, Moghadamnia A, Bijani A et al. Comparison of pyridostigmine and bisacodyl in the treatment of refractory chronic constipation. *Caspian J Intern Med* 2016; 7: 19–24
- [700] Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A et al. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 577–583
- [701] Sajid MS, Hebbar M, Baig MK et al. Use of Prucalopride for Chronic Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Randomized, Controlled Trials. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 412–422
- [702] Tack J, Stanghellini V, Dubois D et al. Effect of prucalopride on symptoms of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 21–27
- [703] Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of renzapride in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials including 2528 patients. *Arch Med Sci* 2014; 10: 10–18
- [704] Shin A, Camilleri M, Kolar G et al. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT₄ agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 239–253
- [705] Yu SW, Rao SS. Advances in the management of constipation-predominant irritable bowel syndrome: the role of linaclotide. *Therap Adv Gastroenterol* 2014; 7: 193–205
- [706] Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 329–338
- [707] Eutamene H, Bradesi S, Larauche M et al. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 312–e384
- [708] Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1149–1172. e1142
- [709] Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE et al. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 499–509
- [710] Videlock EJ, Cheng V, Cremonini F. Effects of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1084–1092. e1083; quiz e1068
- [711] Quigley EM, Tack J, Chey WD et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C – a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 49–61

- [712] Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010; 139: 1877–1886.e1872
- [713] Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702–1712
- [714] Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714–1724; quiz p.1725
- [715] Rao SS, Quigley EM, Shiff SJ et al. Effect of linaclotide on severe abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 616–623
- [716] Chey W, Lembo A et al. Efficacy and Safety of Once-daily Linaclotide Administered Orally for 12 Weeks to Patients with IBS-C: *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702
- [717] Miner P, DeLuca R, La Portilla M et al. Plecanatide, a Novel Uroguanylin Analog: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation (IBS-C). *Am J Gastroenterol* 2014; 109 (Suppl. 2): S541
- [718] Brenner DM, Fogel R, Dorn SD et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 735–745
- [719] Wilson N, Schey R. Lubiprostone in constipation: clinical evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 40–50
- [720] Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G942–G947
- [721] Drossman DA, Chey WD, Johanson JF et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome – results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 329–341
- [722] Li F, Fu T, Tong WD et al. Lubiprostone Is Effective in the Treatment of Chronic Idiopathic Constipation and Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 456–468
- [723] Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003460
- [724] Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a2313
- [725] Clave P, Tack J. Efficacy of otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a pooled analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 311–322
- [726] Clave P, Acalovschi M, Triantafyllidis JK et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 432–442
- [727] Chmielewska-Wilkoń D, Reggiardo G, Egan CG. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a dose-ranging randomized double-blind placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12283–12291
- [728] Camilleri M, Ford AC. Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med* 2017; 6: 101
- [729] Ford AC, Quigley EM, Lacy BE et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1350–1365; quiz 1366
- [730] Xie C, Tang Y, Wang Y et al. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0127815
- [731] Chao GQ, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of amitriptyline for treating irritable bowel syndrome. *Intern Med* 2013; 52: 419–424
- [732] Lewis-Fernandez R, Lam P, Lucak S et al. An Open-Label Pilot Study of Duloxetine in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Comorbid Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 710–715
- [733] Kaplan A, Franzen MD, Nickell PV et al. An open-label trial of duloxetine in patients with irritable bowel syndrome and comorbid generalized anxiety disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014; 18: 11–15
- [734] Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL et al. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24: 423–428
- [735] Vahedi H, Merat S, Momtahan S et al. Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 678–684
- [736] Vahedi H, Merat S, Rashidioon A et al. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 381–385
- [737] Schafer E, Ewe K. [The treatment of irritable colon. Efficacy and tolerance of buscopan plus, buscopan, paracetamol and placebo in ambulatory patients with irritable colon]. *Fortschr Med* 1990; 108: 488–492
- [738] Mueller-Lissner S, Tytgat GN, Paulo LG et al. Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1741–1748
- [739] Szarka LA, Camilleri M, Burton D et al. Efficacy of on-demand asimadoline, a peripheral kappa-opioid agonist, in females with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1268–1275
- [740] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR et al. Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 239–249
- [741] Dapoigny M, Abitbol JL, Fraïtag B. Efficacy of peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in treatment of irritable bowel syndrome. A multicenter dose-response study. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2244–2249
- [742] Delvaux M, Louvel D, Lagier E et al. The kappa agonist fedotozine relieves hypersensitivity to colonic distention in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999; 116: 38–45
- [743] Hawkes ND, Rhodes J, Evans BK et al. Naloxone treatment for irritable bowel syndrome – a randomized controlled trial with an oral formulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1649–1654
- [744] Kariv R, Tiomny E, Greshpon R et al. Low-dose naltrexone for the treatment of irritable bowel syndrome: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2128–2133
- [745] Saito YA, Almazan AE, Tilkes KE et al. Randomised clinical trial: pregabalin vs placebo for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 389–397
- [746] Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ et al. Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 1218–1225
- [747] Simren M. Bloating and abdominal distention: not so poorly understood anymore! *Gastroenterology* 2009; 136: 1487–1490
- [748] Accarino A, Perez F, Azpiroz F et al. Abdominal distention results from caudo-ventral redistribution of contents. *Gastroenterology* 2009; 136: 1544–1551
- [749] Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; 48: 14–19

- [750] Wittmann T, Paradowski L, Ducrotte P et al. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 615–624
- [751] Ducrotte P, Grimaud JC, Dapigny M et al. On-demand treatment with alverine citrate/simeticone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 245–254
- [752] Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M et al. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology* 2016; 15: S0016-5085
- [753] Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 19: S0016-5085
- [754] Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 151–163
- [755] Baber KF, Anderson J, Puzanovova M et al. Rome II versus Rome III classification of functional gastrointestinal disorders in pediatric chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 299–302
- [756] Rutten JM, Benninga MA, Vlieger AM. IBS and FAPS in children: a comparison of psychological and clinical characteristics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 493–499
- [757] Helgeland H, Flagstad G, Grotta J et al. Diagnosing pediatric functional abdominal pain in children (4–15 years old) according to the Rome III Criteria: results from a Norwegian prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 309–315
- [758] Saps M, Velasco-Benitez CA, Langshaw AH et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: Comparison Between Rome III and Rome IV Criteria. *J Pediatr* 2018; 199: 212–216
- [759] Saps M, Nichols-Vinueza DX, Mintjens S et al. Construct validity of the pediatric Rome III criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 577–581
- [760] Friesen CA, Rosen JM, Schurman JV. Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 75
- [761] Gijsbers CF, Benninga MA, Schweizer JJ et al. Validation of the Rome III criteria and alarm symptoms for recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 779–785
- [762] Czyzewski DI, Lane MM, Weidler EM et al. The interpretation of Rome III criteria and method of assessment affect the irritable bowel syndrome classification of children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 403–411
- [763] Gijsbers CF, Kneepkens CM, Vergouwe Y et al. Occult constipation: faecal retention as a cause of recurrent abdominal pain in children. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 781–785
- [764] Garraalda ME. Practitioner review: Assessment and management of somatisation in childhood and adolescence: a practical perspective. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 1159–1167
- [765] Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6024–6030
- [766] Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA et al. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0126982
- [767] Gulewitsch MD, Enck P, Schwille-Kiuntke J et al. Rome III criteria in parents' hands: pain-related functional gastrointestinal disorders in community children and associations with somatic complaints and mental health. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1223–1229
- [768] Ellert U, Neuhauser H, Roth-Isigkeit A. [Pain in children and adolescents in Germany: the prevalence and usage of medical services. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50: 711–717
- [769] Hoekman DR, Rutten JM, Vlieger AM et al. Annual Costs of Care for Pediatric Irritable Bowel Syndrome, Functional Abdominal Pain, and Functional Abdominal Pain Syndrome. *J Pediatr* 2015; 167: 1103–1108 e1102
- [770] Devanarayana NM, de Silva DG, de Silva HJ. Aetiology of recurrent abdominal pain in a cohort of Sri Lankan children. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 195–200
- [771] Friedrichsdorf SJ, Giordano J, Desai Dakoji K et al. Chronic Pain in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment of Primary Pain Disorders in Head, Abdomen, Muscles and Joints. *Children (Basel)* 2016; 3: 42
- [772] Waters AM, Schilpzand E, Bell C et al. Functional gastrointestinal symptoms in children with anxiety disorders. *J Abnorm Child Psychol* 2013; 41: 151–163
- [773] Gieteling MJ, Bierma-Zeinstra SM, Lisman-van Leeuwen Y et al. Prognostic factors for persistence of chronic abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 154–161
- [774] Assa A, Ish-Tov A, Rinawi F et al. School Attendance in Children With Functional Abdominal Pain and Inflammatory Bowel Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 553–557
- [775] Varni JW, Bendo CB, Nurko S et al. Health-related quality of life in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases. *J Pediatr* 2015; 166: 85–90
- [776] Youssef NN, Murphy TG, Langseder AL et al. Quality of life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients' and parents' perceptions. *Pediatrics* 2006; 117: 54–59
- [777] Bengtson MB, Ronning T, Vatn MH et al. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006; 55: 1754–1759
- [778] Bengtson MB, Aamodt G, Vatn MH et al. Co-occurrence of IBS and symptoms of anxiety or depression, among Norwegian twins, is influenced by both heredity and intrauterine growth. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 9
- [779] Henstrom M, D'Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome. *Mol Cell Pediatr* 2016; 3: 7
- [780] Makker J, Chilimuri S, Bella JN. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11353–11361
- [781] Bonilla S, Saps M. Early life events predispose the onset of childhood functional gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78: 82–91
- [782] Bradford K, Shih W, Vidlock EJ et al. Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 385–390 e381-e383
- [783] Rosen JM, Kriegermeier A, Adams PN et al. Urinary tract infection in infancy is a risk factor for chronic abdominal pain in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 214–216
- [784] Saps M, Bonilla S. Early life events: infants with pyloric stenosis have a higher risk of developing chronic abdominal pain in childhood. *J Pediatr* 2011; 159: 551–554 e551
- [785] Saps M, Lu P, Bonilla S. Cow's-milk allergy is a risk factor for the development of FGIDs in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 166–169
- [786] Saps M, Dhroove G, Chogle A. Henoch-Schönlein purpura leads to functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1789–1793
- [787] Saps M, Pensabene L, Turco R et al. Rotavirus gastroenteritis: precursor of functional gastrointestinal disorders? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 580–583
- [788] Keszthelyi D, Troost FJ, Simren M et al. Revisiting concepts of visceral nociception in irritable bowel syndrome. *Eur J Pain* 2012; 16: 1444–1454
- [789] Liu X, Silverman A, Kern M et al. Excessive coupling of the salience network with intrinsic neurocognitive brain networks during rectal distension in adolescents with irritable bowel syndrome: a preliminary report. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 43–53

- [790] Mayer EA, Labus JS, Tillisch K et al. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 592–605
- [791] Williams AE, Heitkemper M, Self MM et al. Endogenous inhibition of somatic pain is impaired in girls with irritable bowel syndrome compared with healthy girls. *J Pain* 2013; 14: 921–930
- [792] Halac U, Noble A, Faure C. Rectal sensory threshold for pain is a diagnostic marker of irritable bowel syndrome and functional abdominal pain in children. *J Pediatr* 2010; 156: 60–65.e61
- [793] Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1782–1791
- [794] Rajilic-Stojanovic M, Jonkers DM, Salonen A et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 278–287
- [795] Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 418–427
- [796] Benninga MA, Mayer EA. The power of placebo in pediatric functional gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 1207–1210
- [797] De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut* 2016; 65: 169–178
- [798] Hoekman DR, Zeevenhooven J, van Etten-Jamaludin FS et al. The Placebo Response in Pediatric Abdominal Pain-Related Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* 2017; 182: 155–163.e157
- [799] Hoffmann KM, Gruber E, Deutschmann A et al. Histamine intolerance in children with chronic abdominal pain. *Arch Dis Child* 2013; 98: 832–833
- [800] Thomson S, Dancey CP. Symptoms of irritable bowel in school children: prevalence and psychosocial effects. *J Pediatr Health Care* 1996; 10: 280–285
- [801] Claar RL, Walker LS, Smith CA. Functional disability in adolescents and young adults with symptoms of irritable bowel syndrome: the role of academic, social, and athletic competence. *J Pediatr Psychol* 1999; 24: 271–280
- [802] Campo JV, Bridge J, Ehmann M et al. Recurrent abdominal pain, anxiety, and depression in primary care. *Pediatrics* 2004; 113: 817–824
- [803] Campo JV, Bridge J, Lucas A et al. Physical and emotional health of mothers of youth with functional abdominal pain. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 131–137
- [804] Calvano C, Warschburger P. Chronic Abdominal Pain in Children and Adolescents: Parental Threat Perception Plays a Major Role in Seeking Medical Consultations. *Pain Res Manag* 2016; 2016: 3183562
- [805] Crushell E, Rowland M, Doherty M et al. Importance of parental conceptual model of illness in severe recurrent abdominal pain. *Pediatrics* 2003; 112: 1368–1372
- [806] Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP et al. Chronic abdominal pain in children: a clinical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 245–248
- [807] Gijsbers CF, Benninga M, Buller H. Clinical and laboratory findings in 220 children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1028–1032
- [808] Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 637–645
- [809] Gijsbers CF, Schweizer JJ, Buller HA. Protozoa as a cause of recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 603–606
- [810] Holtman GA, Kranenberg JJ, Blanker MH et al. *Dientamoeba fragilis* colonization is not associated with gastrointestinal symptoms in children at primary care level. *Fam Pract* 2017; 34: 25–29
- [811] Yip WC, Ho TF, Yip YY et al. Value of abdominal sonography in the assessment of children with abdominal pain. *J Clin Ultrasound* 1998; 26: 397–400
- [812] Gijsbers CF, Kneepkens CM, Buller HA. Lactose and fructose malabsorption in children with recurrent abdominal pain: results of double-blinded testing. *Acta Paediatr* 2012; 101: e411–415
- [813] Wirth S, Klodt C, Wintermeyer P et al. Positive or negative fructose breath test results do not predict response to fructose restricted diet in children with recurrent abdominal pain: results from a prospective randomized trial. *Klin Padiatr* 2014; 226: 268–273
- [814] Collins BS, Lin HC. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 382–386
- [815] Korterink JJ, Benninga MA, van Wering HM et al. Glucose hydrogen breath test for small intestinal bacterial overgrowth in children with abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 498–502
- [816] Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study. *J Pediatr* 2009; 155: 416–420
- [817] Shelby GD, Shirkey KC, Sherman AL et al. Functional abdominal pain in childhood and long-term vulnerability to anxiety disorders. *Pediatrics* 2013; 132: 475–482
- [818] Zhou H, Li D, Cheng G et al. An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in adolescents and children in South China: a school-based study. *Child Care Health Dev* 2010; 36: 781–786
- [819] Yacob D, Di Lorenzo C, Bridge JA et al. Prevalence of pain-predominant functional gastrointestinal disorders and somatic symptoms in patients with anxiety or depressive disorders. *J Pediatr* 2013; 163: 767–770
- [820] Cunningham NR, Cohen MB, Farrell MK et al. Concordant parent-child reports of anxiety predict impairment in youth with functional abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 312–317
- [821] Reed-Knight B, Claar RL, Schurman JV et al. Implementing psychological therapies for functional GI disorders in children and adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 981–984
- [822] Walker LS, Williams SE, Smith CA et al. Parent attention versus distraction: impact on symptom complaints by children with and without chronic functional abdominal pain. *Pain* 2006; 122: 43–52
- [823] Korterink JJ, Rutten JM, Venmans L et al. Pharmacologic treatment in pediatric functional abdominal pain disorders: a systematic review. *J Pediatr* 2015; 166: 424–431.e426
- [824] Martin AE, Newlove-Delgado TV, Abbott RA et al. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD010973
- [825] Kline RM, Kline JJ, Di Palma J et al. Enteric-coated, pH-dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children. *J Pediatr* 2001; 138: 125–128
- [826] Madani S, Cortes O, Thomas R. Cyproheptadine Use in Children With Functional Gastrointestinal Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 409–413
- [827] Bahar RJ, Collins BS, Steinmetz B et al. Double-blind placebo-controlled trial of amitriptyline for the treatment of irritable bowel syndrome in adolescents. *J Pediatr* 2008; 152: 685–689
- [828] Saps M, Youssef N, Miranda A et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2009; 137: 1261–1269

- [829] Khoshoo V, Armstead C, Landry L. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 191–196
- [830] Koppen IJN, Broekaert IJ, Wilschanski M et al. Role of Polyethylene Glycol in the Treatment of Functional Constipation in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 361–363
- [831] Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J et al. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Cd007570
- [832] Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 258–274
- [833] Newlove-Delgado TV, Martin AE, Abbott RA et al. Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD010972
- [834] van Tilburg MA, Felix CT. Diet and functional abdominal pain in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 141–148
- [835] Giannetti E, Staiano A. Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: Clinical Data in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63 (Suppl. 1): S25–S26
- [836] Guandalini S. Are probiotics or prebiotics useful in pediatric irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease? *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 23
- [837] Parker EA, Roy T, D'Adamo CR et al. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition* 2018; 45: 125–134 e111
- [838] Abbott RA, Martin AE, Newlove-Delgado TV et al. Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD010971
- [839] Eccleston C, Palermo TM, Williams AC et al. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Cd003968
- [840] Rutten JM, Korterink JJ, Venmans LM et al. Nonpharmacologic treatment of functional abdominal pain disorders: a systematic review. *Pediatrics* 2015; 135: 522–535
- [841] Levy RL, Langer SL, Walker LS et al. Cognitive-behavioral therapy for children with functional abdominal pain and their parents decreases pain and other symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 946–956
- [842] Levy RL, Langer SL, Walker LS et al. Twelve-month follow-up of cognitive behavioral therapy for children with functional abdominal pain. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 178–184
- [843] Levy RL, Langer SL, van Tilburg MA et al. Brief telephone-delivered cognitive behavioral therapy targeted to parents of children with functional abdominal pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2017; 158: 618–628
- [844] Duarte MA, Penna FJ, Andrade EM et al. Treatment of nonorganic recurrent abdominal pain: cognitive-behavioral family intervention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 59–64
- [845] Robins PM, Smith SM, Glutting JJ et al. A randomized controlled trial of a cognitive-behavioral family intervention for pediatric recurrent abdominal pain. *J Pediatr Psychol* 2005; 30: 397–408
- [846] Gross M, Warschburger P. Evaluation of a cognitive-behavioral pain management program for children with chronic abdominal pain: a randomized controlled study. *Int J Behav Med* 2013; 20: 434–443
- [847] Sanders MR, Rebetz M, Morrison M et al. Cognitive-behavioral treatment of recurrent nonspecific abdominal pain in children: an analysis of generalization, maintenance, and side effects. *J Consult Clin Psychol* 1989; 57: 294–300
- [848] Sanders MR, Shepherd RW, Cleghorn G et al. The treatment of recurrent abdominal pain in children: a controlled comparison of cognitive-behavioral family intervention and standard pediatric care. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62: 306–314
- [849] van der Veek SM, Derkx BH, Benninga MA et al. Cognitive behavior therapy for pediatric functional abdominal pain: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013; 132: e1163–1172
- [850] Warschburger P, Calvano C, Becker S et al. Stop the pain: study protocol for a randomized-controlled trial. *Trials* 2014; 15: 357
- [851] Gulewitsch MD, Muller J, Hautzinger M et al. Brief hypnotherapeutic-behavioral intervention for functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in childhood: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 1043–1051
- [852] van Tilburg MA, Chitkara DK, Palsson OS et al. Audio-recorded guided imagery treatment reduces functional abdominal pain in children: a pilot study. *Pediatrics* 2009; 124: e890–897
- [853] Vlieger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp SC et al. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2007; 133: 1430–1436
- [854] Weydert JA, Shapiro DE, Acra SA et al. Evaluation of guided imagery as treatment for recurrent abdominal pain in children: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2006; 6: 29
- [855] Vlieger AM, Rutten JM, Govers AM et al. Long-term follow-up of gut-directed hypnotherapy vs. standard care in children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 627–631
- [856] Rutten JM, Vlieger AM, Frankenhuis C et al. Gut-directed hypnotherapy in children with irritable bowel syndrome or functional abdominal pain (syndrome): a randomized controlled trial on self exercises at home using CD versus individual therapy by qualified therapists. *BMC Pediatr* 2014; 14: 140
- [857] Rutten J, Vlieger AM, Frankenhuis C et al. Home-Based Hypnotherapy Self-exercises vs Individual Hypnotherapy With a Therapist for Treatment of Pediatric Irritable Bowel Syndrome, Functional Abdominal Pain, or Functional Abdominal Pain Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 470–477
- [858] Korterink JJ, Ockeloen LE, Hilbink M et al. Yoga Therapy for Abdominal Pain-Related Functional Gastrointestinal Disorders in Children: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 481–487
- [859] Kuttner L, Chambers CT, Hardial J et al. A randomized trial of yoga for adolescents with irritable bowel syndrome. *Pain Res Manag* 2006; 11: 217–223
- [860] Wallander JL, Madan-Swain A, Klapow J et al. A randomised controlled trial of written self-disclosure for functional recurrent abdominal pain in youth. *Psychol Health* 2011; 26: 433–447
- [861] Vlieger AM, Blink M, Tromp E et al. Use of complementary and alternative medicine by pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases: results from a multicenter survey. *Pediatrics* 2008; 122: e446–451
- [862] Lobo B, Ramos L, Martinez C et al. Downregulation of mucosal mast cell activation and immune response in diarrhoea-irritable bowel syndrome by oral disodium cromoglycate: A pilot study. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 887–897
- [863] Banasiewicz T, Krokowicz L, Stojcev Z et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2013; 15: 204–209
- [864] Di Nardo G, Oliva S, Ferrari F et al. Efficacy and tolerability of α -galactosidase in treating gas-related symptoms in children: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 142
- [865] Leffler DA, Kelly CP, Green PH et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 148: 1311–1319 e1316
- [866] Odunsi-Shiyanbade ST, Camilleri M, McKinzie S et al. Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colestevam, on intestinal transit and bowel function. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 159–165

- [867] Chey WD, Camilleri M, Chang L et al. A randomized placebo-controlled phase IIb trial of a3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1803–1812
- [868] Acosta A, Camilleri M. Elobixibat and its potential role in chronic idiopathic constipation. *Therap Adv Gastroenterol* 2014; 7: 167–175
- [869] Wong BS, Camilleri M. Elobixibat for the treatment of constipation. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22: 277–284
- [870] Spencer AG, Jacobs JW, Leadbetter MR et al. RDX5791, a First-in-Class Minimally Systemic NHE3 Inhibitor in Clinical Development for CIC and IBS-C, Increases Intestinal Sodium Leading to Enhanced Intestinal Fluid Volume and Transit. *Gastroenterology* 2011; 140: s-99
- [871] Spencer AG, Labonte ED, Rosenbaum DP et al. Intestinal inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger 3 prevents cardiorenal damage in rats and inhibits Na⁺ uptake in humans. *Sci Transl Med* 2014; 6: 227ra236
- [872] Eutamene H, Charnot D, Navre M et al. Visceral Antinociceptive Effects of RDX5791, a First-in-Class Minimally Systemic NHE3 Inhibitor on Stress-Induced Colorectal Hypersensitivity to Distension in Rats. *Gastroenterology* 2011; 140: S57–S58
- [873] Rosenbaum DP, Spencer AG, Jacobs JW et al. The Safety, Tolerability, Systemic Exposure, and Effect on Bowel Habits of Single and Multiple Doses of the Intestinal Sodium Re-Uptake Inhibitor RDX5791 in Normal Healthy Volunteers. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: S504
- [874] Song GH, Leng PH, Gwee KA et al. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 1402–1407
- [875] Lu WZ, Song GH, Gwee KA et al. The effects of melatonin on colonic transit time in normal controls and IBS patients. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1087–1093
- [876] Camilleri M. LX-1031, a tryptophan 5-hydroxylase inhibitor, and its potential in chronic diarrhea associated with increased serotonin. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 193–200
- [877] Lembo A, Huber J, Schinagl RM et al. Efficacy and Safety of ASP7147, a Bombesin-2 Receptor Antagonist, in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-D): Results of a Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015; 148: S69
- [878] Hellstrom PM, Hein J, Bytzer P et al. Clinical trial: the glucagon-like peptide-1 analogue ROSE-010 for management of acute pain in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 198–206
- [879] Mosinska P, Storr M, Fichna J. The role of AST-120 and protein-bound uremic toxins in irritable bowel syndrome: a therapeutic perspective. *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 278–284
- [880] Tack JF, Miner PB Jr, Fischer L et al. Randomised clinical trial: the safety and efficacy of AST-120 in non-constipating irritable bowel syndrome – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 868–877
- [881] Corsetti M, Akyuz F, Tack J. Targeting tachykinin receptors for the treatment of functional gastrointestinal disorders with a focus on irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1354–1370
- [882] Lee KN, Lee OY, Choi MG et al. Efficacy and Safety of Tiropramide in the Treatment of Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Non-inferiority Trial, Compared With Octylonium. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 113–121