



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

Juni 2021 – AWMF-Registriernummer: 021/016

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)

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. Schwille-Kuntke^{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. Miehlke, M. C. Posovszky, R. Schaefer, 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

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. med. Peter Layer

Medizinische Klinik

Israelitisches Krankenhaus

Orchideenstieg 14

22297 Hamburg

Tel: 040-51 12 55 001

p.layer@ik-h.de

PD Dr. med. Viola Andresen

Medizinische Klinik

Israelitisches Krankenhaus

Orchideenstieg 14

22297 Hamburg

Tel: 040-51 12 55 001

v.andresen@ik-h.de

Institute

1. Medizinische Klinik,
Israelitisches Krankenhaus, Hamburg
Deutschland
2. Zentrum für Innere Medizin Gastroent.,
Hepatologie u. Stoffwechsel,
Klinikum Garmisch-Partenkirchen, Gar-
misch-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 Re-
search Unit, Universitätsklinikum Essen
Essen, Deutschland
6. Abteilung für Medizinische Psychologie
und Medizinische Soziologie, Ruhr-Univer-
sität Bochum, Bochum
Deutschland
7. Abteilung Allgemeinmedizin Department
für Versorgungsforschung, Universität
Oldenburg, Oldenburg
Deutschland
8. Medizinische Klinik II, Helios Klinikum Kre-
feld, Krefeld
Deutschland
9. Gemeinschaftspraxis Pathologie-Hamburg,
Hamburg
Deutschland
10. Innere Medizin II, Helios Klinik Rottweil,
Rottweil und Innere Medizin VI Psychoso-
mat. Medizin u. Psychotherapie, Universi-
tätsklinikum Tübingen, Tübingen
Deutschland
11. Innere Medizin I mit Schwerpunkt Gastro-
enterologie, Klinikum Saarbrücken, Saar-
brücken
Deutschland
12. Faculty of Medicine & Faculty of Health &
Behavioural Sciences, Princess Alexandra
Hospital, Brisbane
Australien
13. Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäß-
chirurgie, Charité - Universitätsmedizin
Berlin Campus Benjamin Franklin, Berlin
Deutschland
14. Pulheim
Deutschland
15. Klinik für Integrative Medizin und Naturheil-
kunde, Sozialstiftung Bamberg Klinikum
am Bruderwald, Bamberg
Deutschland
16. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterolo-
gie, Verdauungs- und Stoffwechselkrank-
heiten, Berlin
Deutschland
17. Klinik für Gastroenterologie, interventio-
nelle Endoskopie und Diabetologie, Klini-
kum Siloah, Klinikum Region Hannover,
Hannover
Deutschland
18. Klinik für Innere Medizin, Martin-Luther-
Krankenhaus, Berlin
Deutschland
19. Berlin
Deutschland
20. Abteilung Molekulare Humangenetik Insti-
tut für Humangenetik, Universitätsklinikum
Heidelberg, Heidelberg
Deutschland
21. Medizinische Klinik, Krankenhaus Vils-
biburg, Vilsbiburg
Deutschland
22. Klinik für Gastroenterologie und Hepatolo-
gie, Universitätsspital Zürich, Zürich
Schweiz
23. Medizinische Klinik II m. S. Gastroentero-
logie 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 Gastro-
enterologie, Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
Deutschland
27. Abteilung für Psychosomatische Medizin
und Psychotherapie, Medizinische Univer-
sitätsklinik Tübingen, Tübingen
Deutschland
28. Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin
und Versorgungsforschung, Universitätskli-
nikum Tübingen, Tübingen
Deutschland
29. Zentrum für Endoskopie, Gesundheitsze-
ntrum Starnberger See, Starnberg
Deutschland
30. Klinik für Innere Medizin – Gastroenterolo-
gie, Diabetologie und Hepatologie, Vivante-
tes Klinikum Neukölln, Berlin, Deutschland

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Teil I - EINFÜHRUNG UND METHODIK	6
Hintergrund und Ziele	6
Grundlagen der Methodik.....	11
Teil II – EPIDEMIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE.....	17
Kapitel 1: Definition und Epidemiologie	17
Kapitel 2 – Pathophysiologie	25
Molekulare und zelluläre Mechanismen	25
Pathophysiologische Rolle des Darm-Mikrobioms	40
Pathophysiologische Rolle psychischer Faktoren	43
Teil III – Diagnosesicherung	48
Kapitel 3 - Diagnostisches Vorgehen bei V.a. RDS	48
Allgemeine Diagnostik	48
Diagnostik Mikrobiom.....	55
Diagnostik Ernährung	56
Diagnostik Psyche	61
Diagnostik: Abgrenzung des RDS von spezifischen Motilitätsstörungen des Dünn- und Dickdarms	63
Teil IV - Allgemeine Therapieverfahren	68
Vorbemerkungen	68
Kapitel 4: Allgemeine Therapieprinzipien und Allgemeinmaßnahmen.....	72
Allgemeine Grundsätze in der Therapie des RDS.....	72
Allgemeinmaßnahmen in der Therapie des RDS	76
Kapitel 5: Ernährung in der Therapie des Reizdarmsyndroms	81
Kapitel 6: Psyche in der Therapie des Reizdarmsyndroms.....	87
Kapitel 7: Mikrobiom in der Therapie des Reizdarmsyndroms: Präbiotika, Probiotika, Antibiotika, Fäkaler Mikrobiomtransfer	91
Kapitel 8: Nicht-symptomspezifische medikamentöse Therapie	98
Kapitel 9: Komplementäre Therapie.....	100
Kapitel 10: Chirurgische Therapie.....	107
Teil V – Gezielte, symptomorientierte medikamentöse Therapie	108
Kapitel 11- Symptom Diarrhoe	108
Kapitel 12- Symptom Obstipation.....	111
Kapitel 13- Symptome Bauchschmerzen/Bauchkrämpfe	115
Kapitel 14-Symptom Blähungen/abdominell Distension/Flatulenz.....	120
Teil VI- Reizdarmsyndrom bei Kindern.....	122
Kapitel 15- Definition, Epidemiologie bei Kindern.....	122
Kapitel 16 – Pathophysiologie bei Kindern	128
Kapitel 17- Diagnostik bei Kindern.....	130
Kapitel 18: Therapie bei Kindern	134
Appendix I: Beispiele für gebräuchliche Therapieschemata von pharmakologischen Behandlungen des Reizdarmsyndroms bei Erwachsenen	141
Appendix II: Diagnose-Kriterien des RDS in historischer Reihenfolge	143
Appendix III: Beispiele von Substanzen in der Entwicklung oder für Substanzen aus anderen Indikationen zum potentiellen Einsatz bei RDS	146
Literatur	149

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	Serotonin Wiederaufnahme (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 gemischem 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 dabei 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), welche die Grundlage der vorliegenden Arbeit darstellt, haben sich Verständnis der Grundlagen ebenso wie Konzepte des praktischen Managements vielfach weiterentwickelt. Verantwortlich hierfür sind insbesondere Fortschritte bei der Entschlüsselung von Pathomechanismen sowie ein Spektrum prospektiver, randomisiert-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 des Patientenforums 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 (Tabelle E-1).

Auch wurden ähnlich wie bei der Vorgänger-Leitlinie 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, 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 verbundener Minderung der Lebensqualität eine systematische und evidenzbasierte Diagnostik und Behandlung.

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, unterstützen 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, so dass weitere Fachgesellschaften/Vertreter sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Patientengruppen wurden angekennzeichnet und um die Nennung von Mandatsträgern gebeten.

Tabelle 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)

Tabelle E-2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

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

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

Tabelle 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 Ehrlert (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 Nahrungsmittel-Allergie, 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 Miehlke (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)
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: Brüden, 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

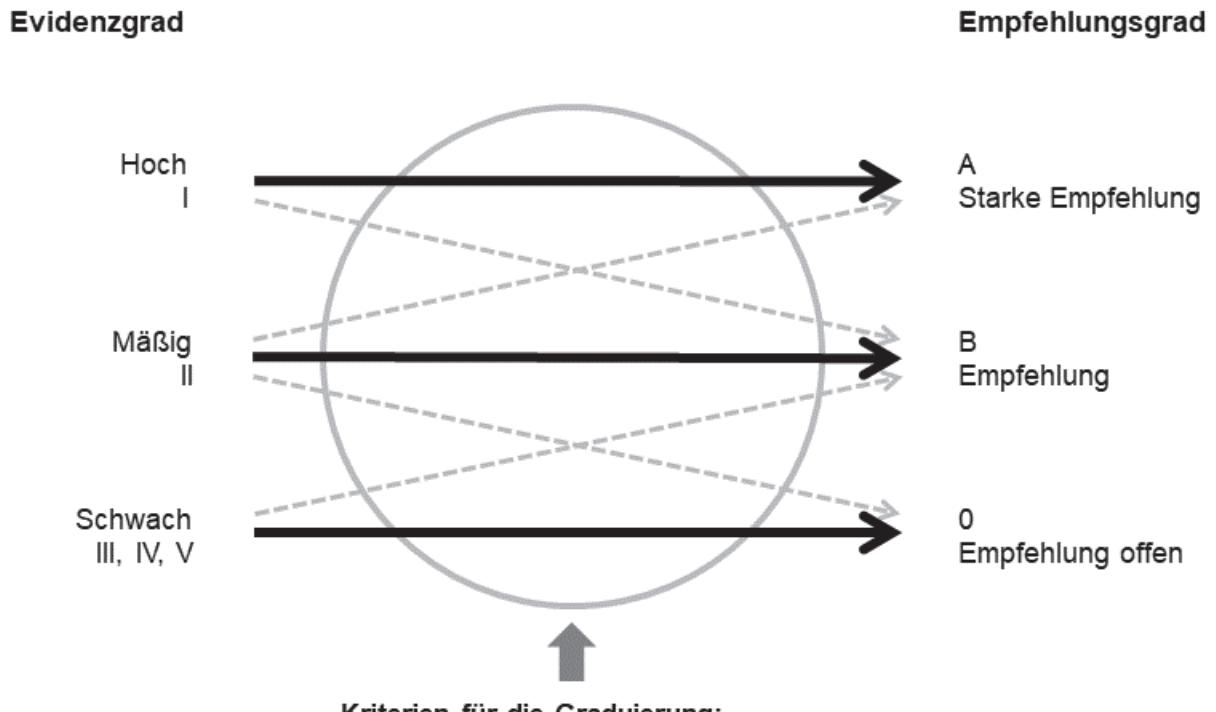
Das methodologische Vorgehen ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. unter <https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/reizdarmsyndrom/> frei verfügbar.

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 Abbildung E-1 angegebenen Gründen auf- oder abgewertet werden. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte außerdem über die Bezeichnungen **soll**, **sollte**, **kann** (Tabelle E-4).

**Kriterien für die Graduierung:**

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektgrößen
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische Verpflichtung
- Patientenpräferenz
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

Abbildung E-1: Schema der Empfehlungsgraduierung**Tabelle E-4: Schema zur Graduierung von Empfehlungen**

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

Die Konsenssstärke wurde gemäß Tabelle E-5 festgelegt.

Tabelle E-5: Einteilung der Konsensstärke

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95

Konsens	> 75 - 95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75
Kein Konsens	< 50

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 Tabelle 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 Konsultationsfassungen 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, Differentialdiagnostik, 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 vorgemerkt. Nach der Überarbeitung wurde die Leitlinie erneut durch die beteiligten Fachgesellschaften freigegeben. Alle Änderungsvorschläge sind im Supplement dargestellt.

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), einer kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten 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 Wissendatenbanken wird angestrebt.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die letzte Überarbeitung dieser Leitlinienaktualisierung erfolgte im März 2021. Die Gültigkeit wird auf fünf 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, so dass 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 Waren Namen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes 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 drei 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 hierdurch relevant beeinträchtigt wird.
3. Voraussetzung ist, dass keine für andere Krankheitsbilder charakteristischen Veränderungen vorliegen, welche wahrscheinlich für diese Symptome verantwortlich sind.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Eine Symptomdauer > 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 verrostet werden. Eine Symptomdauer < 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) symptombasierten 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 Reizdarmsyndroms bisher nur ungenügend von banalen Verdauungssymptomen abgegrenzt

werden. Es ist davon auszugehen, dass hierdurch 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 Tabelle 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 wurden 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 neun Zentren mit Expertise für funktionelle Magendarmerkrankungen in den USA, Kanada und Großbritannien an 843 erwachsenen Patienten mit funktionellen Magendarmerkrankungen überprüft (18). Hierbei lag die Sensitivität für das Reizdarmsyndrom nur bei 62,7%. Eine parallel in den gleichen 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 Magendarmerkrankungen 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 Magendarmerkrankungen und ihren 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 zwei 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. Hier sind jetzt die Tage während eines zweiwöchigen 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 Hippocrates 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, irritable Colon-Syndrom) (26). Chaudhary und Truelove (27) beschrieben zwei unterschiedliche klinische Subtypen, nämlich ein spastisches Colon mit Abdominalschmerzen und Wechsel von Obstipation und Diarrhoe bzw. eine schmerzlose Diarrhoe.

In neuerer Zeit wurde durch Cluster Analysen versucht, diese Patienten näher zu charakterisieren.

Grundlage hierfür 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 hierfür Arbeiten an selektierten und unterschiedlichen Patientenkollektiven vor, in denen durch Cluster-Analyse 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 Gastrointestinaltraktes. 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). Hiernach haben nach sieben Jahren 55% der Reizdarmpatienten weiterhin RDS-Beschwerden, 13% werden beschwerdefrei und 21% zeigen eine Symptomminderung, die dann nicht mehr den Rom I Kriterien entsprachen. Die Prognose des Reizdarmsyndroms ist abhängig von der Länge der Krankengeschichte. Patienten mit einer langen Krankengeschichte weisen eine geringere Wahrscheinlichkeit der Besserung auf. Hierbei ist ein permanenter Lebensstress prognoserelevant. 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, Cholezystektomie) 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. Hiervon 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 langanhaltenden Beschwerden. Prävalenz und Inzidenz sind abhängig von den benutzten Definitionen (Manning, Kruis, Rom I, II, III), der Anzahl der verwendeten Kriterien innerhalb der Definitionen, dem Vorhandensein von Arztbesuchen (33-90% der Patienten nehmen keine Arztbesuche war, 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). Hierbei ist die Wahrscheinlichkeit eines Arztbesuches 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). Hierbei 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. Hierbei beeinflusst die Anzahl 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 Reizdarm-Verwandten ebenfalls ein Reizdarmsyndrom zu entwickeln ist etwa 2-3 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 natürlichem Vorkommen des Reizdarmsyndroms haben nicht zwischen den Reizdarmsubgruppen Diarrhoe-dominant (RDS-D, 1/3 der Fälle), Obstipations-dominant (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 fällt mit höheren Einkommen (50, 52).

Statement 1-6:

Es gibt bisher keine etablierte Konsensus-Definition zum RDS-Schweregrad.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Es gibt 3 verschiedene validierte Schwerograd-Scores mit unterschiedlicher Penetranz. Bei allen wird kritisiert, dass diese Scores vornehmlich die ärztliche Sichtweise des Schweregrades 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 beinhaltet Schmerz, Distension, Darmfehlfunktion, 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 beinhaltet als Hauptkriterien Schmerz, Vorliegen einer funktionellen Erkrankung sowie die Anzahl 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 Schwergrad 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).

Patienten-bezogene (vom Patienten empfundene) Schwerogradmessungen bzw. Einflüsse: Eine Konsensus-Definition des RDS-Schweregrades fehlt. Daher wird an den o. g. Scores kritisiert, dass sie zu sehr die Arzt-Sicht zu Schwerogradfaktoren in den Fragebögen 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 Schwerogradmessung 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, so dass 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 Schweregrades 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 Erfassungsinstrumenten (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 beinhalten physische Symptome wie Schmerz und Blähungen sowie psychosoziale Variablen wie Achtsamkeit, Katastrophengefühle, Ängstlichkeit, Depression und krankheitsbezogene Angst. Die Schwere der gastrointestinalen Symptome und deren Häufigkeit sind relevant, aber nicht der wesentliche 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 gaströ-ösophagealer Refluxkrankheit, Diabetes mellitus Typ II, 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 verringelter Wert. Auch verglichen mit den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II 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 gastro-ösophagealen 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 geringe 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 geringen 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 verminderter 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 bis 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 so genannten 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 Gesamt-Lebenszeitprävalenz für mindestens eine kriteriumsgemäße psychische Erkrankung zwischen 38% und 100% angegeben; die Mehrzahl der Studien, die Patienten mit psychischen Erkrankungen nicht von vornehmlich 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 bis 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 bis 59%, Patienten mit generalisierter Angststörung an 26 bis 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 zwei Drittel 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 Stuhlunregelmäßigkeiten 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, welche 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 Kolontransitzzeit kombiniert mit der Gallensäure-Konzentration 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-Hirnachse angesehen (124). Diese Störungen haben demnach ihre Ursachen zentralnervös (Hirn), peripher (Darm), in der Darm-Hirn Kommunikation (Achse) oder in unterschiedlichen Kombinationen der drei Komponenten. Dabei verwirrt häufig die Gewichtung der drei Komponenten. Streng genommen sollte man von Störung der Darm-Hirnachse nur bei Fehlfunktion im Darm oder in den sensorischen Signalwegen vom Darm zum Gehirn sprechen. Falls primäre eine zentralnervöse Störung oder Fehlfunktionen motorischer Signalwege vom ZNS zum Darm (Gehirn und/oder Rückenmark) vorliegen, sollte der Begriff Hirn-Darmachse 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-Hirnachse assoziiert sein. Die pathophysiologisch relevanten Faktoren sind in Tabelle 2-1 zusammengefasst.

[Expertenkonsens, Konsens]

Tabelle 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 Protease-vermittelten Funktionen
10. Verändertes Fettsäuremuster im Stuhl
11. Mikrostrukturelle Auffälligkeiten sowie veränderte Signalverarbeitung in verschiedenen Hirnarealen
12. Reduzierte parasympathische 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

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 kolo-rektale 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 auf Grund 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, die bei der Gallensäureaufnahme – und Sekretion 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 48h 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 Gesamt-Gallensäuren und eine reduzierte Desoxycholsäure Konzentration (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 intestinale Barrierefunktion bei RDS einherzugehen scheint. Darüber hinaus konnte neben strukturellen Veränderungen des Darmepithels auch eine mukosale Immunaktivierung gepaart mit einer Dysbiosis der Microbiota 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 „barriereforschenden“ 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, welches gastrointestinale Störungen durch frühkindlichen Stress induziert, kam es ebenfalls zu einer langanhaltenden, cholinerg vermittelten Erhöhung der Sekretion im Ileum (141).

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

Kommentar

Die Magen-Darmwand 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. Hierzu zählen Sensoren des ENS, des Parasympathikus und enteroendokrine Zellen im Epithel des Magen-Darmkanals. 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 schmerhaft (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 Mertz et al. Studie löste schnelle Dehnung, die eher phasische Muskelaktivität widerspiegelt, eine Hypersensitivität aus während langsame, rampenförmige Dehnung von RDS-Patienten toleriert wurde. Kolon- und Rektum-Sensitivität 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 Hapten-induzierten 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 Sigmadehnung 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 Segmentes 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 solche, die das sensorische Neuropeptid Substanz P exprimieren, beschrieben (149). Substanz P wird von enterischen Nervenzellen und von Schmerzfasern ausgeschüttet, die den Transienten Rezeptor Potential 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 has-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 Desensitivierung gegenüber, welches therapeutisch genutzt werden kann. So reduzierte eine 6-wöchige Therapie mit Chili-Kapseln die rektale Hypersensitivität und postprandiale abdominelle Beschwerden bei RDS-D-Patienten.

Zunehmend werden auch der TRPV4, TRPA (ankyrin) 1 und TRPM (melastatin) 8 Rezeptor als pathogenetisch relevant bei RDS erachtet. Die Expression des Arachidonsäuremetabolits 5,6 Epoxyeicosanetriensäure (5,6 EET) ist in RDS-Schleimhautbiopsien erhöht (151). 5,6 EET ist ein TRPV4 Agonist und vermittelt über diesen Rezeptor im Tiermodell viszrale 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 vermittelte viszerale 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 extra-neuronal exprimiert sind und durch Expression z. B. im intestinalen Epithel, aber auch in Immunzellen des Darms

potentielle 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 spielt 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 Anzahl epithelialer Immunzellen gefunden. Inzwischen ist die Beziehung zwischen der Anzahl epithelialer Immunzellen und den positiv infektiös auftretenden RDS Symptomen nicht mehr so eindeutig (157). Dies mag an der begrenzten Aussagekraft der ausschließlichen Erhebung der Immunzelldichte 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 Interleukin 6, 8 und 1 β , sowie Macrophage Inflammatory Protein 1 β Spiegel. Die 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 *Flavonifractor plautii* Flagellin IgG (MDR254), *Tannerella sp.* Elongationsfaktor IgA (CBir8), *E. faecalis* Sal A IgG (EF20), *F. plautii* Pyruvatsynthase IgG (rlB16), *Bacteroides fragilis* HSP90 IgG (P3), und *B. vulgatus* ABC Transporter ATP-Bindungsprotein IgG (rlB19) (158). Darüber hinaus fanden sich abhängig von einem durch *Campylobacter*, *Salmonellen* oder *Shigellen* Infektion ausgelösten PI-RDS Pathogen-spezifische 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 Toxin (cytolytic 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 konsensalen 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 Serotonininkonzentration 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 Schutzfilmes 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 Antibiotika-Therapie 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 pro-inflammatorischer 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 Immunzelldichte oder als erhöhte Zytokin-, Chemokin- oder Antikörper-Spiegel 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 pro-inflammatorischen 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 mononuklearen 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 Opioide (152).

Bei RDS-Patienten ist eine erhöhte Mastzelldichte 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 Mastzelldichte, 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 Mastzelldichte 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 pro-inflammatorische 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 einer stärkeren 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 erhöhen 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, so dass ihre Kontraktilität abnimmt (170). Es bleibt zu klären, ob die kontraktile Beeinträchtigung bei RDS wirklich durch Zellschädigung oder vielmehr durch Rezeptor-

Desensibilisierung als Ausdruck einer funktionellen Adaptation hervorgerufen wird.

Bei schweren Formen von RDS wurde eine enterische Ganglionitis beschrieben (171).

Kurze, akute Applikation 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 Blutes) 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 wurden (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 Neurone 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 Anzahl

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 5-HT Produktion findet dort statt. 5-HT aus enteroendokrinen Zellen und enterischen Nervenzellen ist ein Schlüsselmolekül 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 serotoninproduzierender 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 Serotonin Wiederaufnahme Transporter (SERT) Expression. Außerdem besteht eine Assoziation zwischen RDS und SERT-Polymorphismen (186). RDS-Patienten weisen veränderte mukosale Serotonininspiegel auf, ohne dass die Serotonin-Rezeptorexpression verändert ist. Zudem wurden inzwischen mehrere Polymorphismen in Serotoninrezeptorgenen mit RDS assoziiert gefunden, welche von funktioneller Relevanz sind (186). Es zeigten sich zudem erhöhte 5-HT Spiegel in RDS-D welche mit dem Auftreten des funktionell relevanten Serotonintransporter-Genen Promotorpolymorphismus einhergingen (187).

Eine erhöhte Serotoninfreisetzung wurde auch im Zusammenhang mit erhöhter Schmerzwahrnehmung gefunden (188). Neben den erhöhten Serotonininspiegeln finden sich auch erhöhte NPY und Endothelininspiegel nach akutem Stress (189).

Bei RDS wurden prä- und postprandial Änderungen des Serotonininspiegels bzw. der Serotoninmetaboliten im Blut beschrieben. Patienten mit RDS-D haben prä- und postprandial erhöhte Serotoninplasmaspiegel, sehr wahrscheinlich als Konsequenz eines reduzierten Serotonin-Metabolismus 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 Serotonininspiegel auf, ohne dass die Serotonin-Rezeptorexpression verändert ist (191). Patienten mit postinfektiösem Reizdarmsyndrom weisen eine Hyperplasie serotoninproduzierender enterochromaffiner Zellen auf (153).

Außerdem wurden neben veränderten 5-HT und 5-HIAA Spiegeln inzwischen bei RDS-Patienten verminderte Kynureninsäure (einem alternativen Serotonin-Abbauprodukt) Spiegel 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 die gleiche Arbeitsgruppe einen Zusammenhang mit verändertem Serotonin-Metabolismus, 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, welche Veränderungen im Serotonin-Metabolismus widerspiegeln zu scheinen. 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 PARs sind Zell- und insbesondere Spezies-spezifisch. 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 viszrale 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 Hypersensitivität. 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 des RDS Schleimhautbiopsieüberstandes auf humane enterische Nervenzellen wird fast ausschliesslich durch Proteasen und der 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). Mit Hilfe der Kombination von Elastase 3a, Cathepsin L und Proteasome alpha subunit-4 konnte mit einer Vorhersagegenauigkeit von 98% RDS und Kontrollen unterschieden werden. Die Spezifität und Sensitivität in dieser Studie mit einer kleinen Patientenzahl

lag bei jeweils 98%. Falls dies in größeren Studien bestätigt wird, wäre das Proteaseprofil ein interessanter Biomarker Kandidat. 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 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 nicht-viszeraler Stimuli durch diese Hirnregionen erscheint eine plausible Erklärung für die Assoziation zwischen RDS und psychischen Faktoren. Bei RDS-Patienten wurde 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 Cortisolauftwachreaktion bei Patientinnen mit RDS im Vergleich zu gesunden Kontrollen und RDS-Patientinnen mit unterschwelligen 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. Hier erhärteten sich für das RDS Assoziationen mit Genen unterschiedlicher Signaltransduktionswege und Funktionen/Systeme, welche bereits in anderen Statements abgedeckt sind. Hierzu 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* (*□-Klotho*), *FGFR4* (*fibroblast growth factor receptor 4 gene*) und *GPBAR1* (*bile acid receptor gene*), welche in die Synthese, den Transport und die Exkretion von Gallensäure involviert sind, mit beschleunigtem Kolon-Transit 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, welche 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 M member 8*) beim RDS (227-229).

Darüber hinaus erschienen bislang vier Genom-weite Assoziationsanalyse Studien (GWAS). In drei dieser Studien wurden für das RDS prädisponierende Regionen auf der Basis von populations-basierten Kohorten im Humangenom identifiziert. RDS wurde in zwei Studien mit Rom III Kriterien oder die Arztdiagnose vom Probanden erfragt. Außer in einer Studie wurde die genomweite Signifikanzschwelle von $p=5\times10^{-8}$ in keiner der Studien erreicht. Dennoch konnten teilweise Regionen in Fall-Kontrollstudien, in welchen 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 ($p>5\times10^{-8}$) 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*, *KDELR2/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-Darmtrakt und der Leber hin, welche 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. Hierzu zählen traumatische Erlebnisse, physischer und psychologischer Stress, der Einfluss von pathogenen Keimen und Veränderungen der Mikrobiota. Epigenetisch relevante Mechanismen, welche durch diese Umweltfaktoren moduliert werden, sind direkte Modifikationen der DNA wie die Methylierung und Histon-De-acetylierung (234). Die Erforschung epigenetischer Veränderungen beim RDS steckt noch in den Kinderschuhen. *Bis dato* wurde lediglich eine Methylierungsstudie zu RDS veröffentlicht, in welcher sich zeigte, dass Gene, welche bei oxidativem Stress und neuronaler Funktion eine Rolle spielen, in Blutzellen differentiell 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 Potential Vanilloid Type 1 (TRPV1)* welche mit einer erhöhten viszeralen Sensitivität einherging (186). Des Weiteren wurde 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, welche in diesem Fall mit einer erhöhten Expression der *Tight Junction Proteine Claudin-2 (CLDN2)*, *Cingulin (CGN)* sowie vermutlich des Serotoninrezeptors 5-HT₄R einhergeht. Außerdem scheint dies einerseits die Darmbarrierefunktion und andererseits 5-HT4-Rezeptor vermittelt die 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, welche 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-342-3p im Blut von RDS-Patienten (186). hsa-miR-150 scheint mit Schmerz assoziiert zu sein, während hsa-miR-342-3p Zielgene zu regulieren scheint, welche in der 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 Species *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 Breitspektrum- Antibiotika 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 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 erlaubt, 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 Bakterien-Profilanalysen 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, das

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 nicht-infektiöse) 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 neurotropen 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 „schmerhaft“ 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 schmerhaft zu bewerten, ist demnach nicht alleinig durch eine erhöhte Schmerzsensitivität erklärbar (256). Die Wahrnehmung, Bewertung und das Berichten von gastrointestinalen Symptomen wird 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, so 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

Erlertes 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 extra-intestinale 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 induzierte 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 zugrundeliegenden 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. Kindheitstraumata 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 sind 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 Querschnittsstudien erlauben prospektive Studien vorsichtige Schlussfolgerungen zu Ursache-Wirkungszusammenhängen (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 hier die psychiatrische Komorbidität bedeutsamer zu sein scheint als die Stressbelastung alleine. 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 gastrointestinale 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 Stress-assoziierte 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 des gastrointestinalen Abschnitts (Ösophagus, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Enddarm) sowie der Art, Intensität und Dauer des Stressors unterscheiden (296). Die Variabilität der Effekte und Komplexität der zugrundeliegenden Mechanismen ist nicht zuletzt dadurch erklärbar, dass Stresseffekte durch Veränderungen in der Aktivität und Funktionalität verschiedenster 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 Tabelle 2-1).

Auch chronischer Stress oder frühkindlicher Stress in der Vorgeschichte verändern die Aktivität und Funktionalität der Stress-Achsen, insbesondere die HPA-Achse, und beeinflussen 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 hier 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 zugrundeliegende 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 zwei Komponenten erfüllt sein:

- A) Anamnese, Muster und Ausmaß der Beschwerden sind mit einem Reizdarmsyndrom vereinbar.
- B) Andere relevante Krankheiten, welche 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 Beschwerdekonstellation und -schwere (vergl. Definition; 1-1) sowie weiterer anamnestischer Kriterien (z. B. Dauer und Dynamik der Symptome im Verlauf, Symptom-Auslösung durch einen Darminfekt etc.) geweckt (306, 307).

Ad B) Relevante Differentialdiagnosen in Abhängigkeit des Leitsymptoms sind in Tabellen 3-1 und 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 schließt 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 differentialdiagnostischen Wertigkeit des Fehlens solcher Alarmsymptome s.u.

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 Differentialdiagnosen ausgeschlossen sind. Dies wurde durch mehrere Studien gezeigt, in denen über Nachbeobachtungszeiträume zwischen zwei und dreißig 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 Differentialdiagnosen 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 respektablen 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 dem Fehlen sogenannter Alarmsymptome grundsätzlich nicht gelingt. Dies ist von großer praktischer Bedeutung im konkreten Einzelfall, weil einem Teil dieser Differentialdiagnosen 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 Differentialdiagnosen sind in Tabelle 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 Differentialdiagnosen, die ebenfalls grundsätzlich zu bedenken bzw. auszuschließen sind:

- **CED:** Mehrere Metanalysen 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 die wahre Ursache der Beschwerden) im Verlauf der nächsten 5 Jahre konstant deutlich gesteigert. Somit manifestiert sich ein beträchtlicher Teil der CED erstmalig klinisch als klassisches RDS, insbesondere bei Patienten ohne fassbare entzündliche Aktivität. Von besonderer Relevanz ist hierbei 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 (5.100 Patienten). Auch hier wird eine signifikante Symptomüberlappung zwischen mikroskopischer Colitis und RDS-D gefunden. Wichtig ist hierbei 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 Metanalysen 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).

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

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Kolorektales Karzinom (bei Symptomdauer seit <1 Jahr) • Ovarialkarzinom (bei Symptomdauer seit <2 Jahre) • CED (insbesondere M. Crohn; auch bei langjähriger Symptomdauer) • Mikroskopische Kolitis (bei Leitsymptom Diarrhoe; auch bei langjähriger Symptomdauer) • Zöliakie (auch ohne Diarrhoe; auch bei langjähriger Symptomdauer) |
|--|

Empfehlung 3-5:

Zusätzlich sollten weitere potentiell kausal therapierbare Krankheiten und Störungen, die sich ebenfalls mit RDS-Symptomen präsentieren können, individuell und gezielt in die differentialdiagnostischen 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 differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden; suggestive Hinweise können sich durch anamnestische, oft aktiv zu erfragende Aspekte ergeben (Tabelle 3-2). Die differentialdiagnostisch ebenfalls wichtigen Motilitätsstörungen im engeren Sinne werden in einer aktuellen S3-Leitlinie abgehandelt (Keller et al, ZfG 2020).

Tabelle 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 (Beckenbodendysynergie, Anismus, Beckenbodenspastik.
- Gynäkologische Ursachen (insbes. Adnexitiden; Ovarialzysten etc) (333, 372-378)

Empfehlung 3-6a:

Vor der Festlegung der Diagnose RDS soll eine gründliche Basisdiagnostik durchgeführt werden (Tabelle 3-3).

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Tabelle 3-3: Untersuchungen, die bei der diagnostischen Erst-Abklärung 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 (incl. Zöliakie-AK und Stuhluntersuchungen auf intestinale Entzündungsmarker (Calprotectin u. a.) sowie Erreger (u. a. Lamblien)).
- Abdomensonographie
- Gynäkologische Vorstellung

Empfehlung 3-6b:

Anschließend sollten in der Regel noch zusätzliche, individuell ausgewählte Untersuchungen durchgeführt werden (Tabelle 3-4).

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Tabelle 3-4: Zusätzliche Untersuchungen, die bei der diagnostischen Erst-Abklärung 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 klinischen Verdacht; s. Tab. 3-1 und 3-2)
- Individuell bildgebende Verfahren (bei konkretem klinischen Verdacht; s. Tab. 3-1 und 3-2)

Kommentar:

Die Notwendigkeit der differentialdiagnostischen 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 der Ileokoloskopie und ÖGD nebst gezielter Biopsiegewinnung (siehe Tabelle 4-1-6B) (317, 319, 336, 379, 380).

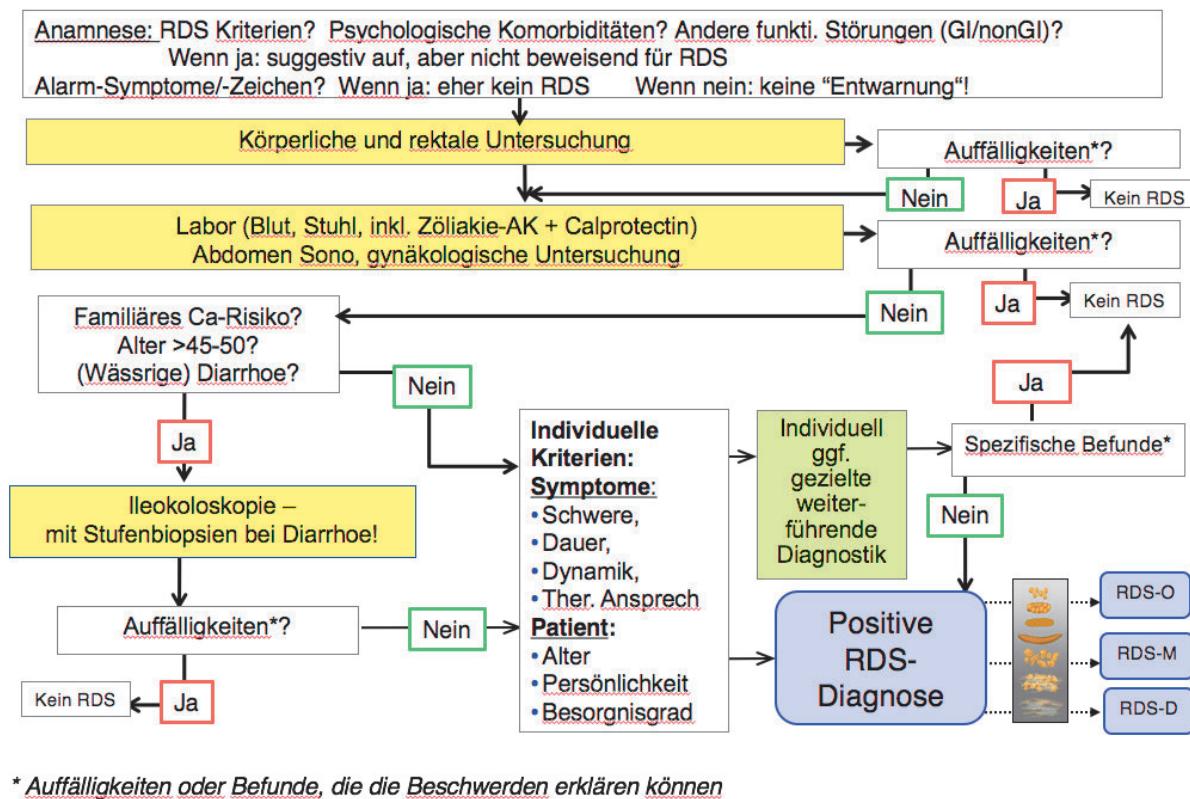
Der relevante differentialdiagnostische Wert einer Stuhl-Calprotectin-Bestimmung ist inzwischen gut belegt (381-385) : deutlich erhöhte Werte weisen mit beträchtlicher Treffsicherheit auf einen (meist) entzündlichen Prozess im Darm hin. Allerdings ist zu bedenken, dass bei isolierten Entzündungen des 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 kann umgekehrt ein RDS als Ursache von Beschwerden nicht „beweisen“.

Bei entsprechendem klinischen 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 Abbildung 3-1 schematisch skizziert.

Abbildung 3-1:

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.)



Empfehlung 3-7:

Patienten mit typischen RDS-Symptomen ohne Diarrhoe können -nach negativer Basis-Diagnostik- 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 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 zugrundeliegende Störung nachweisen (30, 336, 389, 390). Eine besondere, teilweise noch unterschätzte Bedeutung kommt hierbei dem Gallensäurenverlustsyndrom zu (320, 331, 364). Die Diagnose wird üblicherweise „ex juvantibus“ mittels (deutlichem) therapeutischem Ansprechen auf Colestyramin gestellt (siehe auch Statement 11-3); der relativ aufwendige, isotopenbasierte SeCHAT-Test wird in beim differentialdiagnostischen „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 Stuhldiagnostik auf pathogene Keime sollte bei V.a. RDS vom Diarrhoe-Typ oder Misch-Typ erfolgen.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Bei Patienten mit chronischer Diarrhoe lässt sich in der Mehrzahl der Fälle eine identifizierbare und therapierbare zugrundeliegende 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. Salomonellendauerausscheider) oder latent über mehrere Wochen mit moderaten Symptomen persistieren (400). Beim Vorliegen einer Reiseanamnese ist die Lambliasis eine wichtige Differentialdiagnose (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 karmensalen 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 zu Gunsten 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 potentiell stark stimulierenden Amylase und Trypsin-Inhibitoren (ATI's) vermittelt werden könnte (409)

Diagnostik Ernährung

Empfehlung 3-12:

Bei anamnestischen Hinweisen auf eine Nahrungsmittel-Unverträglichkeit sollte zur Identifizierung der Symptom-Auslöser ein Ernährungs-Symptom-Tagebuch geführt und im Anschluss eine zunächst zeitlich befristete gezielte probatorische Eliminationsdiät der identifizierten Symptom-Trigger 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 Ernährungs-Symptom-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-Atemtest 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 Patienten-Schulung 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 sahen 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, Fruchzucker-haltigen, Getreide-haltigen oder Histamin-haltigen Lebensmitteln sollten als Differentialdiagnosen zugrundeliegende Kohlenhydrat-Malabsorptionen, Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität (NZNW-WS) 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 Nahrungsmittel-Allergie (z. B. bei begleitenden Allergie-Symptomen 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 Nahrungsmittel-Allergien 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 Kohlenhydrat-Elimination bessert, aber nicht restlos verschwindet, als RDS klassifiziert werden sollte. Da es aber in der Praxis viele unvermeidbare Überschneidungen zwischen RDS und Kohlenhydrat-Intoleranzen 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 Kohorten-Studie wurde bei über 90% der Patienten mit RDS eine Kohlenhydratmalassimilation gefunden, die in verblindeten oralen Expositionen bestätigt wurden. 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 ist eine interdisziplinäre Abklärung und eine allergologische Mitbetreuung angezeigt, um mit den weiterführenden Testverfahren wie Ernährungs-Symptom-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 einem ärztlich überwachten Eliminations- und Expositionsversuch.

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 Serum-Titer 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 chronische 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 durchgeföhrten 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-/Gluten-freie Diät erfolgen mit anschließender gezielter Re-Exposition (anzustreben als „placebo-kontrollierter Provokationstest) zur Prüfung einer zugrundeliegenden Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizen-/Gluten-Sensitivität (NCGS/NCWS)¹.

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

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar 3-15 a und 3-15b:

Bei anamnestischer Auslösung oder Verschlimmerung der Beschwerden durch Getreideprodukte ist differentialdiagnostisch 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 FOD-MAPs, 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, so dass hier eine klare Abgrenzung zum Reizdarmsyndrom erfolgen sollte (431). Eine subjektive Gluten-/Getreide-Unverträglichkeit 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).

Aktuell ist ein Nachweis nur mittels gezielter Elimination und Re-Exposition durchführbar, hierbei bestehen aber hohe Placebo- und Nocebo-Raten. 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 Nocebo-kontrollierte) Gluten-Re-Exposition entsprechend der 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 Gluten-Provokation bei gleichzeitig deutlicher Symptomlinderung

unter einer low-FODMAP-Diät (434) liefert zudem Hinweise, dass die Symptomatik der NCGS nicht immer eindeutig auf Gluten zurückzuführen ist, 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-/ Weizen-freien Ernährung gibt und dass eine Gluten-/Weizen-freie Ernährung ballaststoffarm ist und daher eine adäquate Ballaststoffsupplementierung erforderlich werden kann. In Anbetracht dieser nachteiligen Aspekte, der unklaren Epidemiologie, der unzureichend definierten Diagnosekriterien, dem hohen Placeboeffekt und der zumeist verbundenen Einschränkung der Lebensqualität die Indikation für eine langfristige Gluten-/Weizen-reduzierte 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 Histamin-haltige Nahrungsmittel kann eine zeitlich befristete Histamin-arme Diät mit anschließender gezielter Re-Exposition zur Prüfung einer zugrundeliegende Histamin-Unverträglichkeit versucht werden. [Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar:

Eine subjektive Histamin-Unverträglichkeit 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 Labor-Diagnostik 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. 75mg 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 Fragebögen, 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 Fragebögen 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 Symptomverlauf eine Rolle beim Reizdarmsyndrom spielen: Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass kindliche Traumatisierungserlebnisse 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 forsches Vorgehen und 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 hierbei Hinweise auf eine somatische Erkrankung, soll diese differentialdiagnostisch 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 Dünn- und Dickdarms

Neben den in bereits in den Tabellen 3-1 und 3-2 angesprochenen Differentialdiagnosen eines RDS ist es ebenfalls wichtig zu beachten, dass sich auch spezifische Motilitätsstörungen des Dünn- und Dickdarms mit RDS-Symptomen manifestieren können. Während bei milderden 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 Differentialdiagnose zum RDS in Betracht gezogen und abgeklärt werden.

In diesem Kapitel sollen vor allem die möglichen Differentialdiagnosen als Abgrenzung zum RDS vorgestellt werden. Die ausführlichen Erläuterungen zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der spezifischen Motilitätsstörungen des Dünn- 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 Dünn- 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 Dünn- 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 sind neben mehreren Abschnitten des tubulären Gastrointestinaltraktes 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 (Beckenbodendyssynergie, Anismus, Beckenbodenpastik).

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Kommentar:

Die CIPO ist eine schwere intestinale Motilitätsstörung, die intermittierend oder chronisch zu (Sub-)Ileussymptomen (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-Traktes 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 angeborenen tonisch-kontrahiertes, damit funktionell obstruiertes distales Darmsegment mit konsekutiv massiv prästenotisch dilatiertem Darm charakterisiert. Ursache ist das segmental völlige Fehlen von enterischen Nervenzellen (Aganglionose) im Plexus myentericus und submucosus Neuronen der beiden enteralen Plexus (451, 460).

Die STC ist charakterisiert durch eine starke, das Krankheitsbild dominierende Verzögerung des Colontransits (cave: sekundäre Verzögerung des Colontransits bei Stuhlentleerungsstörung möglich). Betroffene (meist junge Frauen) sprechen oft selbst auf eine hochdosierte Laxantienbehandlung nicht an (461-463). Die Beckenbodendyssynergie ist definiert als frustrane 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 Sphinkterapparates beruht (463). Sekundäre Störungen von Dünnd- und Dickdarmmotilität treten als Folge von Erkrankungen wie Dumping-Syndrom, bakteriellem Dünnd-

darmüberwuchs, 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 zugrundeliegende 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 differentialdiagnostische 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 Colontransit (STC), Nachweis einer Beckenbodendyssynergie (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 Differentialdiagnosen (mechanische Obstruktion!), die Identifizierung sekundärer Formen, die Aufdeckung der zugrundeliegenden 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 Acetylcholin-Esterase (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 Colontransitstörung (STC), Stuhlentleerungsstörung und Obstipation bei normalem Colontransit („normal transit constipation“, NTC). 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. Hiermit korrespondiert das breite Spektrum der potentiell wirksamen Behandlungsprinzipien, deren Effekte im Einzelfall praktisch nicht vorhergesagt werden können.

Pathophysiologisch können miteinander interagierende somatische und psychosoziale Faktoren zur 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 Somatisierungsneigung 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 des Ausmaßes 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 Teams 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 an Hand der Anamnese stellen (272).

Tabelle 4-1: Schwergrade 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. Fehltage in Schule; Krankschreibungen: Leicht: 0-5%; Mittelschwer: 6-10%; Schwer: >10%

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 dabei 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 nicht-medikamentösen Ansätzen, von denen die verschiedenen (pathogenetischen, diagnostischen und therapeutischen) Aspekte der Ernährung sowie komplementäre Verfahren von besonderer praktischer Bedeutung sind.

Ernährung: Das Thema „Ernährung“ im Kontext des Reizdarmsyndroms (RDS) wird kontrovers diskutiert. Ein Einfluss der Ernährung bei der Entstehung des RDS ist pathophysiologisch nicht gesichert. Ein Einfluss der Ernährung auf die Symptomentstehung und Symptom Schwere ist erkennbar. Daher sind ernährungsmedizinische / ernährungstherapeutische Maßnahmen sinnvoller Bestandteil eines Therapiekonzepts für Patienten mit einem RDS.

Nachdem 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 Erwartungshaltung 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/Weizen-Sensitivität, NCGS/NCWS) sind 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, setzen eine ärztliche Indikationsstellung und Aufklärung zu den entsprechenden Diäten zwingend voraus. Hierbei 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.

Komplementäre und alternative Behandlungen: 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 beinhaltet, dass die angewendeten Behandlungsmethoden additiv, d. h. als Ergänzung zu konventionellen Standardtherapien angewendet werden. Verfahren, welche die konventionellen Standardtherapien ausschließen, werden als „alternative Therapieverfahren“ bezeichnet.

Die Bezeichnung „alternative Therapieverfahren“ spiegelt dabei in der Regel nicht die übliche Anwendungssituation in Deutschland wider, da komplementärmedizinische und naturheilkundliche Therapien keinesfalls ein Selbstverständnis beinhalten, 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 beinhaltet neben konventionellen Therapieverfahren naturheilkundliche und komplementäre Selbsthilfestrategien und Module der Lebensstilmodifikation, um so ein individuell optimales Therapiekonzept für den einzelnen Patienten zu gestalten.

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. Hierzu 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). Bezuglich 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, welche auf etablierte medikamentöse Therapien nicht ansprechen, erfordern in der Regel eine besondere Expertise. Hierzu 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 sollten dem Patienten neben einem nachvollziehbaren Behandlungskonzept mit realistischen Behandlungszielen grundsätzlich auch ein plausibles individuelles Krankheitsmodell der Symptomgenese vermittelt werden.

Es sollten dabei auch über den Zusammenhang zwischen Stress bzw. Emotionen und somatischer Symptomatik informiert werden. Mögliche (bedrohliche) Differentialdiagnosen sollten (ggf. durch interdisziplinäre Zusammenarbeit) für den Patienten überzeugend ausgeschlossen sein.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar

Psychophysiologische Erklärungsmodelle, die im Sinne einer ‚reattribution technique‘ Symptome mit Emotionen in Verbindung setzen, können hilfreich sein (470). Eine positive Arzt-Patienten-Beziehung führt zu einer geringen Anzahl an Rekonsultationen (310, 471). Hierbei ist es zudem sehr wichtig, bedrohliche Differentialdiagnosen (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 Beschwerdebesserung 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)

Hierfür können validierte Fragebögen eingesetzt werden.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar

Validierte Fragebögen erleichtern Erfassung und Verlaufsbeurteilung von Art und Intensität der Beschwerden. Hierfür kommen für die deutsche Sprache revalidierte Versionen u.a. der NIH PROMIS GI-Symptom-Scale, der IBS-SSS, der GSRS-IBS und der SAGIS in Betracht (478-480). Davon ist der GSRS-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 hierbei 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, sukzessiv 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, gemischten Stuhlverhalten vorgenommen werden (17). Diese Beschwerden sind mit unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen assoziiert, sodass es für die Pharmakotherapie diverse Ansatzpunkte gibt, die sukzessiv 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 nicht-medikamentöse Behandlungskonzepte.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

- b) Hierüber 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 essentiell, um Reizdarmbeschwerden langfristig erfolgreich zu behandeln (484, 485).

Empfehlung 4-6:

Auf Grund 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 nicht-medikamentöser 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 hierfür 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, gemischten 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 Diarrhöedominantem 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 Symptom-Schwere sondern damit, wie sehr die Symptome das tägliche Leben beeinflussen (60). Für eine entsprechende Evaluation ist im Allgemeinen eine ausführliche Anamnese ohne spezielle Fragebögen 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 Lebensstil-Empfehlungen beim Reizdarmsyndrom können nicht gegeben werden. Der Patient kann aber Ernährungs- und Verhaltensvorgaben erhalten.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Dabei sollten diese 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:

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. hierzu 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 (fünfmal 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, oraanale 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 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 untersuchten, 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 Internet-basierter 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, welche die Wirksamkeit von kognitiv-behavioralen Stressmanagementprogrammen entweder mit einer Kontrollgruppe oder einer Placebointervention verglichen. In zehn dieser

Studien war die Hauptintervention eine Form des Stressmanagements oder der Entspannungstherapie. Insgesamt verglichen vier Studien (123 Patienten) den Einfluss eines Stressmanagementprogramms bzw. einer Entspannungstherapie auf die Symptomschwere nach zwei Monaten mit "usual care" oder einer Warteliste. Hier zeigte sich ein moderater Effekt mit einer Effektstärke (SMD) von 0.5 (95% CI 0.02 to 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% CI 0.25 to 1.01). Eine weitere Studie mit insgesamt 20 Patienten, welche ein Stressmanagement bzw. Entspannungstherapie mit einer Placebo-intervention verglich, zeigte einen kleinen bis moderaten Effekt mit einer Effektstärke von 0.49 (95% CI -0.41 to 1.38). Bezuglich dem Symptom Bauchschmerz zeigte eine kleinere Studie (n=20) mit einer Effektstärke von SMD = 1.04 (95% CI 0.09 to 1.98) nach 2 Monaten einen großen Effekt eines Stressmanagements bzw. Entspannungstrainings auf die Schmerzsymptomatik im Vergleich zu usual care zw. Warteliste. In drei weiteren Studien mit insgesamt 158 Patienten zeigte sich hingegen kein relevanter Unterschied in Hinblick auf Bauchschmerz. Im Vergleich mit Placebo zeigte sich in zwei Studien mit insgesamt 64 Patienten kein Unterschied nach 2 Monaten, jedoch nach 3 Monaten konnte mit einer Effektstärke (SMD) 1.00 (95%CI 0.37 to 1.65) ein großer Effekt nachgewiesen werden (55, 495-498).

In 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% CI 0.05 to 1.01) gefunden werden, in einer weiteren Studie mit insgesamt 98 Patienten zeigte sich nach 3 Monaten hingegen kein Effekt -0.08 (95% CI -0.47 to 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 zwei Studien mit insgesamt 167 Patienten zeigte sich nach 6 Monaten ein moderater Effekt mit einer Effektstärke (SMD) von 0.50 (95% CI 0.19 to 0.81), der nach 12 Monaten jedoch nur noch bedingt nachzuweisen war (SMD = 0.43 (95% CI -0.10 to 0.96)). Hinsichtlich Bauchschmerz 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% CI -0.06 to 0.74), nach 12 Monaten 0.28 (95% CI -0.12 to 0.68)). Hinsichtlich der Lebensqualität zeigten die zwei Studien mit insgesamt 167 Patienten nach 6 und 12 Monaten keine Effekte mehr (0.24 (95% CI -0.48 to 0.95) bzw. 0.26 (95% CI -0.36 to 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 in 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 einen Trend für eine Verbesserung auch nach 6-12 Monaten gezeigt werden, jedoch ist die Datenlage hier sehr dünn und zum Teil widersprüchlich.

Im Rahmen einer systematischen Literatursuche mit Metaanalyse konnten insgesamt zehn randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 886 Patienten identifiziert werden, welche die Wirksamkeit von geführten Selbsthilfemaßnahmen (Guided self-help interventions, Maßnahmen unterschiedlicher Art

und Technologien, welche die Verbesserung der Selbsthilfefähigkeiten der Patienten zum Ziel hatten, und welche spezifisch durch eine Person aus dem Gesundheitswesen geleitet wurden) identifiziert werden. Die Dauer der untersuchten Interventionen zur Verbesserung der Coping-Strategien reichte von 4 bis 13 Wochen. Vier Studien untersuchten ein 4- bis 6-wöchiges Selbsthilfeprogramm und in einer Studie betrug die Behandlungsdauer 7 Wochen. In fünf Studien betrug die Behandlungsdauer 9 Wochen oder länger. In fünf Studien wurden Online-Selbsthilfe-Programme evaluiert. In vier Studien war der Kontakt zum Therapeuten Teil der Intervention. Die Nachbeobachtungszeit betrug zwischen 3 und 12 Monate (Median = 4,5 Monate). Verglichen mit den Kontrollbedingungen war die Effektstärke mittel für die Abnahme der IBS-Symptomschwere ($SMD = 0,72$; 95% -Konfidenzintervall: 0,34-1,08) und groß für die Erhöhung der Lebensqualität der Patienten ($SMD = 0,84$; 95% Konfidenzintervall: 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 Online-basierte Interventionen effektiver sind als andere Selbsthilfeformate. Bemerkenswerterweise fanden sich große In-Group-Effekte in der Meta-Analyse vor der Behandlung zu beiden Symptomen ($SMD = 1,21$; 95% CI: 1,00-1,42; $z = 11,21$; $P <0,0001$) und Lebensqualität ($SMD = 0,83$; 95% CI: 0,59-1,07; $z = 6,81$; $P <0,0001$), was auf langanhaltende Wirkungen hinweist (499-507).

Kapitel 5: Ernährung in der Therapie des Reizdarmsyndroms

Einleitung

Das Thema „Ernährung“ im Kontext von Reizdarmsyndrom (RDS) wird kontrovers diskutiert. Ein Einfluss der Ernährung bei der Entstehung des RDS ist pathophysiologisch nicht gesichert. Ein Einfluss der Ernährung auf die Symptomentstehung und Symptomschwere ist erkennbar. Daher sind ernährungsmedizinische / ernährungstherapeutische Maßnahmen sinnvoller Bestandteil eines Therapiekonzepts für Patienten mit einem RDS.

Nachdem 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 Erwartungshaltung 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/Weizen-Sensitivität, NCGS/NCWS) sind 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, setzen eine ärztliche Indikationsstellung und Aufklärung zu den entsprechenden Diäten zwingend voraus. Hierbei 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 Nahrungs-mittel-Unverträglichkeiten (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 hierzu 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. Hier bestehen Hinweise, dass diese Diät auch über einen längeren Zeitraum (Untersuchungszeitraum bis 18 Monate) ohne Auftreten von Mängelerscheinungen 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]

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 Reizdarm-Patienten (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.

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

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 könnte sie eine sinnvolle, ergänzende, empirische Therapie insbesondere bei RDS-Patienten mit Obstipation sein, die wenige Ballaststoffe zu sich nehmen (513, 514). Auch lassen die aktuell vorliegenden Studien keine für alle Patienten allgemeingültige Therapieempfehlung zu. Einer solchen steht die Heterogenität der im Einzelfall führenden pathophysiologischen Veränderungen, die dem RDS zugrunde legen, 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 Abdominalbeschwerden 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 hydrolisiertem 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 abdominellen Schmerzes unter Einnahme von löslichen Ballaststoffen. Bei Nichtansprechen eines verwendeten löslichen Ballaststoffes 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 mit 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 (2x3.4 g) und Methylcellulose (2x2 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 drei Phasen: Elimination, Toleranzfindung, Langzeit-Ernährung) empfohlen werden³.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Empfehlung 5-9 b:

Bei Obstipation als dominantes Symptom kann eine low-FODMAP-Diät (in drei Phasen: Elimination, Toleranzfindung, Langzeit-Ernährung) empfohlen werden³.

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Empfehlung 5-9 c:

Eine begleitende medizinische Ernährungsberatung sollte empfohlen werden³.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Kommentar:

Fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyoole (FODMAPs) sind kurzkettige Kohlenhydrate, die im Dünndarm schlecht absorbiert werden. Sie werden spätestens im Dickdarm osmotisch aktiv und werden hier rasch fermentiert, so dass 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 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 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 haben eine Verbesserung der Symptome beim RDS unter einer Restriktion von FODMAPs nachgewiesen (421, 515, 529-531). In einer randomisierten, einfach blinden cross-over

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

Studie wurden 30 Patienten mit RDS und 8 gesunde Kontrollen über jeweils 21 Tage mit einer low-FODMAP – Kost oder einer normalen Kost (hier australische Ernährung mit einem moderaten Anteil ein 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, gebläht sein 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, gebläht sein, Stuhlkonsistenz, Stuhlfrequenz und dringliche Stuhlentleerungen.

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 dominantem Symptom ist die Stärke der Empfehlung schwächer. Hier *kann* die low-FODMAP Diät eingesetzt werden. Bei Reizdarmpatienten mit einer Obstipation ist unter einer low-FODMAP 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, Patientenwünschen, 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 fachdisziplin-übergreifender 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 nachgewiesen wirksamen Bestandteilen teilweise krankenkassenfinanzierter, multimodaler Therapieprogramme bis hin zu kommerziellen Angeboten unklarer Wirksamkeit, wie z. B. 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 zwei bis drei 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 Online-basierte Interventionen möglicherweise effektiver sind als andere Selbsthilfeformate, wobei diese Aussage durch weitere Untersuchungen untermauert werden sollte.

Empfehlung 6-3:

Psychotherapeutische Verfahren (siehe Tabelle 6-1) sollen bei passender Indikation (siehe Tabelle 6-2) als Teil des Behandlungskonzeptes angeboten werden.

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Tabelle 6-1: Geeignete psychotherapeutische Verfahren bei RDS

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

Tabelle 6-2: Indikationen für Psychotherapie bei RDS

- Mittelschwere bis schwerwiegende gastrointestinale Beschwerden, welche 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 medizinische 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 durchgeföhrter (unauffälliger) Diagnostik)

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 am 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 Internet-basierte Therapie, allerdings ist die Datenlage aktuell 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 Organ-spezifisches Verfahren gilt die Bauch-gerichtete Hypnose (gut-directed hypnosis, GDH), die in Deutschland allerdings meist nur an spezialisierten Zentren verfügbar ist. Hier 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 Psychotherapie-Motivation 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 dabei hauptsächlich Elemente der Entspannungstherapie, Biofeedback, Patientenedukation und CBT. Aufgrund guter metaanalytischer Datenlage (540) scheint hier eine Empfehlung gerechtfertigt, wobei im Einzelfall selbstverständlich geprüft werden muss, aus welchen Komponenten ein multimodales Programm besteht. Achtsamkeitsbasierte Therapieformen zeigten in Studien bei IBS kleine bis moderate Effektgrößen; aufgrund der geringen Anzahl 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 therapierefraktären RDS ohne Obstipation erwogen werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Eine Meta-Analyse aus fünf 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 Placebo-Niveau (547). Die wichtigste klinische Studie aus den in dieser Meta-Analyse berücksichtigten Arbeiten ist die „Target 1/2-Studie“, die an 1260 RDS-Patienten ohne Obstipation zeigte, dass Rifaximin, 3 x 550 mg über 2 Wochen, im Vergleich zu Placebo eine signifikante Besserung von globalen Symptomen (primärer Zielpunkt) und von Blähungen, abdominellen 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 abdominellen Schmerzen (Hauptzielpunkt), 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 Stammes 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 Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz zusammenzufassen.
- 2) Viele dieser Studien weisen Besonderheiten auf, welche 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 hierdurch 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 Sub-Differenzierungen 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 randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs) belegt: Die nachfolgende Evidenzbeurteilung basiert dabei 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 zum einen weitere zehn aktuelle systematische Übersichten und Metaanalysen identifiziert (552-560), von denen vier 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, welche die Einnahme von lebenden Probiotika mit Placebo vergleichen. 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 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, welche die Einnahme von Probiotika mit Placebo vergleichen. 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). Hierzu 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 drei o.g. systematischen Übersichten eingeschlossen und deshalb in der vorliegenden Bewertung ausgeschlossen, um Dopplungen zu vermeiden (564-568); weitere drei 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 vier bis acht 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 Leibscherzen, gestörter Stuhlgang). In sechs Studien (508, 571, 572, 577,

583, 585) wurde weder für die Gesamtpopulation noch 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 hierbei aber, dass es sich z.T. auch um kleine Studien mit Pilotcharakter handelt, deren (vorläufige) Ergebnisse in konfirmativen Studien zu bestätigen wären.

Bifidobacterium infantis 35624: Zu diesem Stamm liegen fünf RCT vor (582, 588-590). Unter achtwöchiger Behandlung von 80 RDS-Patienten war eine Dosis von 10^{10} KbE mit gebesserten Leibscherzen und Blähungen assoziiert (588). In einem weiteren RCT an 362 Frauen mit RDS mit drei verschiedenen Dosierungen waren 10^8 KbE (die mittlere Dosis) für vier Wochen ebenfalls wirksam (589). Bei 275 weiteren Patienten fanden sich ebenfalls günstige Effekte (582). Dem gegenüber stehen zwei negative Studien an 302 bzw. 117 Patienten (582), (590).

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

Bifidobacterium animalis DN173010: 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 werden 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 Stuhlunregelmäßigkeiten war das Präparat überlegen (593).

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

Lactobacillus brevis KB 290, natürlicherweise in Kefir enthalten, erreichte in einer Placebo-kontrollierten 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 zwei RCTs (12 Wochen) besserten sich bei RDS-Patienten

hierunter 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 17938) 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: Hierzu wurden in den RCTs teilweise leichte Überlegenheit gegenüber Placebo, ansonsten eher uneinheitliche Effekte beobachtet (586, 601), (602).

Bacillus coagulans MTCC 5856: In drei RCTs wurden positive Effekte auf RDS-Symptome nachgewiesen: in einer kleinen Placebo-kontrollierte Studie an 36 neudiagnostizierten Patienten mit RDS vom Diarrö-Typ waren nach 90-tägiger Behandlung Blähungen, Diarrö und abdominelle Schmerzen gegenüber der Placebogruppe verbessert (575). Weitere RCTs bestätigten die Wirkung auf Diarröen (603) bzw. Blähungen (604).

Escherichia coli DSM 17252: Dieses Suspensionspräparat enthält ein Bakterienkonzentrat bestehend aus $1,5 - 4,5 \times 10^7$ lebenden Zellen und Autolysat) und war in einem RCT an 298 Patienten mit RDS für die RDS-typischen Symptome wirksamer als Plazebo (605).

Saccharomyces cerevisiae boulardii: In einem RCT (8 Wochen) an 179 RDS-Patienten mit abdominellen Schmerzen und Unwohlsein war das Präparat gegenüber Plazebo 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 Plazebo 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 Kombinations-Präparat „LAB4“ (bestehend aus zwei Stämmen von *Lactobacillus acidophilus* CUL60/NCIMB 30157 und CUL21/NCIMB 30156, *Bifidobacterium lactis* CUL34/NCIMB 30172 und *Bifidobacterium bifidum* CUL20/NCIMB 30153 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 Plazebo (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 dabei 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 dadurch 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).

Tabelle 7-1. In randomisierten, kontrollierten Studien an Patienten mit RDS positiv getestete probiotische Stämme bzw. Multispeciespräparate (Exemplarische Auswahl)

Probiotischer Stamm	Referenzen
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	(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.

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), so dass unklar ist, was hier 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 auf Grund mangelnder Evidenz (553). Zwischenzeitlich haben noch zwei 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 Trans-galactooligosaccharide gegen Placebo verglichen und zeigten global, sowie bei einzelnen Symptomen gute Wirkungen. Darüber hinaus erfüllten sie auch die Grundidee von Präbiotika, indem die fäkalen Bifidum Bakterien Anzahl erhöht wurden (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. Neben dieser präliminären Evidenz bleibt eine Vielzahl komplexer technischer, ethischer und Sicherheitsfragen derzeit noch ungelöst

Kapitel 8: Nicht-symptomspezifische medikamentöse Therapie

Empfehlung 8-1:

Für eine Therapie mit Pankreasenzyme bei RDS kann keine Empfehlung abgegeben werden

[Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Kommentar:

Zu dieser Fragestellung liegen weiterhin keine verwertbaren Studien zum Einsatz von Pankreasenzyme 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 Placebo-kontrollierten klinischen Studien (soweit verwertbar) zeigen aber überwiegend negative Resultate oder allenfalls positive Hinweise in post-hoc Subgruppen-Analysen.

In einer randomisierten Multi-Center, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie erhielten 185 RDS-Patienten (Rome III) entweder Mesalazin 3x800 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 Placebo-kontrollierten Studie an 136 RDS-Patienten (Rome III) wurde 2x2 g Mesalazin pro Tag über 3 Monate mit Placebo verglichen. Mesalazin hatte gegenüber Placebo keinen signifikanten Einfluß auf den abdominalen Schmerz, Stuhlbeschaffenheit oder den Prozentsatz der Patienten mit zufriedener Symptombesserung. Erst eine post hoc durchgeführte Subgruppen Analyse 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 Placebo-kontrollierten 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 evaluiert. Ebastin reduzierte die rektale Sensitivität bei der Barostat Dehnung, verbessert die Symptomfreiheit (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 beinhaltet, dass die angewendeten Behandlungsmethoden additiv, d. h. als Ergänzung zu konventionellen Standardtherapien angewendet werden. Verfahren, welche 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 von konventioneller und komplementärer Methoden von integrativer Medizin. Ein multimodaler Therapieansatz im Sinne der Integrativen Medizin beinhaltet 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 Meta-Analyse 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 sind 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 (Tabelle 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 annum (Spanischer Pfeffer, Capsaicin) zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede zu Placebo hinsichtlich Blähungen und Schmerzen. Außerdem gab es deutliche Abbruchsraten 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 *Gwakhyangjeonggisan* (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 abdominelle Schmerzen im speziellen. Iberis Amara (bittere Schleifenblume) allein hatte keine positiven Effekte (631). In dieser 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 schneidet es schlechter ab als Placebo (633). Das tibetanische Phytopharmakon Padma Lax (Gemisch aus 15 Pflanzenextrakten (u. a. Anthrachinon-haltig!) und Mineralien (u. a. Natriumsulfat und Magnesium!) zeigte sich nach drei 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 Kümmelölauflagen 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 erwärmteten 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 sechs 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 potentiell 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 Tabelle 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 verringriger 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 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 sechs RCTs (N = 664) kommt zu dem Schluss, dass Akupunktur effektiv in der Behandlung des RDS ist. Es wurde allerdings nicht zwischen den verschiedenen Subtypen oder verschiedenen Symptome 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. Subgruppenanalyse zu RDS-D favorisierten auch Moxibustion mit Akupunktur

- keinen 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 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.

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 annum (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		
Externe Phytotherapeutika					
Heiße Kümmelölauflagen (635)					x
4. Diverse					
Körperliche Bewegung (490, 491, 656)			x		
Self-management support interventions (657)					
Comprehensive care management (496)		x	x		x

Tabelle 9-1 zeigt weder Evidenzgrade noch Empfehlungsgrade auf, weil die Studienlage hierfür 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 konnte. Die Evidenzbeurteilung basiert auf der vorstehend im Detail beschriebenen systematischen Literatursuche.

Empfehlung 9-5:

Zu TCM und Kampo kann keine Empfehlung abgeben werden.

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar:

Kampo: Ein Review (648) mit zwei 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 weiterer systematischer 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 hier 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 Symtome 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 aktueller 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 Darm-Massage können dem Patienten angeboten werden.

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar zu Osteopathie:

Die fünf innerhalb der Meta-Analyse betrachteten primären Outcomes waren in drei 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 drei 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 drei 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 erwirkte. 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 to treat“) zeigte, dass **Fußreflexzonenmassagen** im Vergleich zu normalen Fußmassagen keine signifikanten Verbesserungen bei abdominalen Schmerzen, Diarrhoe, Obstipation und abdominaler 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 Rectums 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 obstrierten 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 therapierefraktären 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 Reizdarmtypen 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. Hierzu 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 therapierefraktären 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-blinde Placebo-kontrollierte Studien zeigen eine therapeutische Wirksamkeit von Loperamid bei RDS (670-672). Dies gilt insbesondere für die Symptome Stuhlkonsistenz und Stuhldrang, aber auch für abdominelle Beschwerden. Dabei berichtet die erste dieser drei 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-prädominan tem RDS mittels SeHCAT-Test 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 ausprägtem, aber auch mittelgradigem Gallensäurenverlust sehr erfolgreich (96, respektive 80%), wie in einer Meta-Analyse gezeigt werden konnte.

Empfehlung 11-4:

Colesevelam kann zur Behandlung des Symptoms ‚Diarrhoe‘ eingesetzt werden

[Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Kommentar:

Der pathophysiologische Hintergrund ist wie beim obig beschriebenen Colestyramin. Eine open-label Studie (673) an RDS-D Patienten mit Nachweis eines Gallensäureverlustsyndrom, welche mit Coles-evalam behandelt wurden, zeigte eine gute Wirksamkeit.

Empfehlung 11-5:

Zu Racecadotril als Therapie des Symptoms ‚Diarrhoe‘ kann keine Empfehlung abgegeben werden.

[Empfehlungsgrad 0, 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 Wirksamkeits-Evidenz (Evidenzklasse 1a) Abstufung wegen relevanter Einschränkungen:

Überzeugende Effekte in mehreren RCTs (674-679), allerdings selektiver Einsatz erforderlich: Insbesondere keine Anwendung bei Patienten nach Cholezystektomie (Kontraiindikation), 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 USA eingesetzt. Die Vermarktung begann in einzelnen EU-Ländern, wurde allerdings infolge problematischer Preisfindung nicht auf weitere Märkte ausgedehnt und ist aktuell (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 Wirksamkeits-Evidenz (Evidenzklasse 1a) Abstufung wegen relevanter Einschränkungen (s. u.).

Die Wirksamkeit von 5-HT₃-Antagonisten beim Diarrhoe-prädominanatem RDS wurde in einer Vielzahl von prospektiven, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien sowie in den daraus resultierenden Meta-Analysen nachgewiesen (680-685). Dabei konnten die Hauptsymptome ‚Diarrhoe‘ (=Stuhlfrequenz und Stuhlconsistenz) und ‚Bauchschmerzen‘ signifikant und klinisch relevant gebessert werden. Zudem fanden sich weitere signifikante positive Effekte u. a. auf den ‚imperativen Stuhldrang‘ sowie die Krankheits-spezifische 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 Wirksamkeits-Datenlage 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.
- 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. Hierzu 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 symptomspezifischen 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 Netzwerk-Metaanalyse 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 Linaclobid 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 Natriumphosphattabletten 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) Zweitlinien-Therapie des Symptoms „Obstipation“ bei RDS-O beschränkt sich auf die Behandlung einer konventionell behandelungsrefraktären 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 placebo-kontrollierten Studien als effektiv in der Therapie der chronischen Obstipation, was sich auch in Meta-Analysen 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 placebo-kontrollierte, 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 (potentiell 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 Laxantien-refraktärer Obstipation und insbesondere bei begleitenden Bauchschmerzen und Blähungen empfohlen werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

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

Linaclotid stimuliert als Guanylatzyklase-C-Agonist via den 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 Meta-Analysen (706, 708-711) aus drei 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 fürs 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 Evidenz-Daten 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 Wirksamkeits-Evidenz (Evidenzklasse 1a) Abstufung wegen Einschränkungen in der Verfügbarkeit (s. u.):

Eine Meta-Analyse (706) aus drei 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 Diarrhoerate der Sekretagoga durch bevorzugte Wirkung im oberen Dünndarm). Ein Diarrhoe-bedingter 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 Therapie-refraktärem RDS-O erwogen werden.

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Trotz guter Wirksamkeits-Evidenz (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 CIC-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 potentiell 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 Meta-Analysen aus zwei bzw. drei 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 Lubiproston 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. Hierzu 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, Butylscopolaminumbromid, Pfefferminzöl) mit Placebo verglichen, zusammengefasst.

Es zeigte sich ein positiver Therapiereffekt für das Symptom Schmerz (58 % Spasmolytika versus 46 % Plazebo, 13 Studien, 1392 Patienten, RR 1.32; 95% CI 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 % CI 1.25-1.77, p < 0.0001, NNT 5) und für eine Verbesserung der Einzelsymptomscores (37 % Spasmolytika versus 22 % Plazebo, 4 Studien, 586 Patienten, RR 1.86, 95 % CI 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% CI 0.57 - 0.81), für Otilonium (4 RCTs, 435 Patienten) bei 0.55 (95% CI 0.31 - 0.97), Hyoscin (3 RCTs, 426 Patienten) bei 0.63 (95% CI 0.51 - 0.78) und für Pfefferminzöl (4 RCTs, 392 Patienten) bei 0.43 (95% CI 0.32 - 0.59) (724).

NICE (390) fasste sechs Studien zusammen, welche 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 als 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 Meta-Analyse zu neun 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 sind 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-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Duloxetin 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% CI 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% CI 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% CI 0.56-0.79) und eine NNT für eine globale Symptombesserung von 4 (95% CI 3-6). Auch in der Metanalyse von Xie et al. (730) führte die Behandlung mit TCAs⁵ (5 Studien, 428 Patienten) zu einer signifikanten globalen Symptombesserung (RR=1.36, 95% CI 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% CI 2.00-8.7).

Grund für Abwertung der Empfehlung von TCA um eine Stufe trotz guter Evidenz für co-analgetische 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 Gesamttherapiekonzeptes 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 % CI = 0.51-0.91) und eine NNT für eine globale Symptombesserung von 4 (95% CI 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% CI 0.83-2.28). Grund für Abwertung der Empfehlung von SSRI um zwei Stufen wegen der inkonsistenten Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten und der fehlenden Zulassung von SSRI für das RDS.

SNRI Duloxetin

Zu dem Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer Duloxetin liegen 3 unkontrollierte Studien (44 Patienten, Studiendauer 12 Wochen) vor. In zwei Studien war das Vorliegen einer komorbidien Majoren Depression (732) bzw. einer generalisierten Angststörung (733) Einschlusskriterium. In allen Studien

⁴ Desipramin 150 mg, Trimipramin 50 mg, Amitriptylin 10 mg oder 12,5 mg Doxepin 50 mg oder 75 mg, Nortiptylin 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 or 50 mg, Fluoxetin 20 mg, Citalopram 20 mg oder 40 mg. 1 Studie mit Imipramin 50 mg und Citalopram 40 mg

führte Duloxetin 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 Fluoxetin 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% CI 1.18-2.25); die Number needed to harm (NNTH) für eine Nebenwirkung lag bei 9 (95% CI 5-111); schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Für den SNRI Duloxetin verzeichnete eine Studie eine hohe Abbruchrate (7 von 15 Patienten) wegen Nebenwirkungen (734). In der Metanalyse von Xie et al. (730) war die RR für einen Abbruch wegen Nebenwirkungen weder in der TCA-Gruppe 1.92 (95% CI 0.89-4.17) noch in der SSRI Gruppe 1.5 (95% CI 0.67-3.37) signifikant. Bei älteren Patienten sollten Trizyklika auf Grund anticholinriger Nebenwirkungen möglichst nicht zur Anwendung kommen.

Empfehlung 13-6 (=12-5):

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

[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Kommentar:

Siehe Kommentar zu Empfehlung 12-5.

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 zwei RCTs war Paracetamol nur in Kombination mit Butylscopolamin Placebo überlegen (737, 738). Auf Grund der potentiellen 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. Auf Grund der unzureichenden Studienlage, der bekannten potentiellen schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen und vor allem aufgrund des erhöhten Sucht- und Abhängigkeitspotentials bis hin zu dem Risiko einer tödlichen Überdosierung erfolgt eine Verschärfung der negativen Empfehlung für klassische µ-Opiod-agonistische Schmerzmedikamente.

Hingegen wurden Kappa-Opiod-Agonisten (z. B. Fedotozine oder Asimadoline) untersucht, wobei die Datenlage keine eindeutige, überzeugende Wirksamkeit belegt. Es zeigten sich meist nur in Subgruppen-Analysen positive Effekte. Die Verträglichkeit schien gut zu sein (739-742). Bisher ist keine Substanz der Kappa-Opiod-Agonisten irgendwo zugelassen und verfügbar, so dass 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/abdominell Distension/Flatulenz

Einleitung

Dem Gefühl von Blähungen können verschiedene Mechanismen zu Grunde liegen (747). Durch Insufflation eines inerten Gases in den Dünndarm und rektale oder anale Wiedergewinnung konnte gezeigt werden, dass bei Gesunden Luft unabhängig von flüssigen oder festen Darminhalt transportiert werden kann und es erst bei Insufflation großer Luftmengen zum 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 Laufe 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 ventro-kaudaler Redistribution des Darms eine Rolle (748).

Eine weitere Gruppe von RDS-Patienten klagt trotz normalem Gastransport und ohne objektivierbare abdominelle Distension bei Luftinsufflation im Bereich des Dünnd- oder Dickdarms über Blähbeschwerden (749). Als Mechanismus wird hier 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) objektiverer abdomineller Distension fanden sich vermehrt Patienten mit RDS-O und häufig eine viszerale Hypersensitivität. 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 Tabelle 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 Placebo-kontrollierte 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 Placebo-Kontrolle, so dass hier 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 Laxantien-refraktärer 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 Diagnosenlisten 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 Jahre 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, so dass 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 „funktionellen 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. Die Anwendbarkeit und Validität der Rom-Kriterien ist 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 mit einer geringeren Prävalenz der Diagnosen, aber einer unveränderten Verteilung auszugehen (758).
2. Alternative Konsensus-Kriterien 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 hier eine gewisse Hilfestellung in Form beobachtbarer Kriterien.
4. Die meisten der wenigen vorliegenden Studien zu Diagnostik und Therapie beruhen auf der Rom-Definition (Tabelle 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 alleine beweist nicht, dass die Beschwerden rein funktionell bedingt sind (761).

Ein Problem in der Abgrenzung der verschiedenen Unterformen funktioneller abdominaler 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).

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.

Tabelle 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

Textkasten 15-1:

Diagnostische Kriterien des Reizdarmsyndroms nach Rom IV

Alle der 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 Stuhlconsistenz/-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 4x/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 Gesamtprävalenz für das Kindes- und Jugendalter von 16,4% ausgegangen, für den Reizdarm 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: Gesamtprävalenz 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 z. B. Kopfschmerzen, als auch für psychiatrische oder psychosoziale Störungen, wie z. B. Angststörungen, oder häufigen Fehlzeiten in der Schule oder am Arbeitsplatz, einhergehen.

[Expertenkonsens, 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). Weltweit zeigen Daten aus Selbstbeobachtungsfragebögen 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 acht prospektiven Kohorten-Studien, 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 abdominellen Beschwerden verursachten.

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 z. B. 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. Hierfür 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 erhöhte 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 z. B., Aufmerksamkeit/Ablenkung, Stress und Coping-Strategien beeinflusst werden (788-790). Mädchen mit RDS haben eine verminderte endogene Schmerzinhibition (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 (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 Histamin-Intoleranz oder einer Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität als mögliche Differential-Diagnosen 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, so dass viele Zöliakiepatienten auch die Kriterien eines Reizdarmsyndroms erfüllen. Insofern soll zunächst in allen Fällen eine Zöliakie formal ausgeschlossen werden.

Trotz Ausschluss einer Zöliakie beginnen viele Familien ex juvantibus mit einer glutenfreien Ernährung. Wenn darunter eine Symptombesserung eintritt, deutet dies entweder auf einen Plazeboeffekt, eine Weizenmehlallergie oder Weizenunverträglichkeit hin (Mansueto et al., 2015). Zum Nachweis einer Weizenmehlallergie oder Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität (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 schmerz-assoziierten 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 vermehrter 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 Differentialdiagnosen 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 okkulter) 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), so dass Labordiagnostik unverzichtbar ist. Auch gibt es keine Beweise dafür, dass klinische Charakteristika wie die 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 Labor-Untersuchungen:

- BB, CRP und/oder BSG, Lipase, GPT, Gamma-GT, ges IgA, Gewebstransglutaminase-IgA-AK, TSH, Kreatinin, BZ
 - Urinstatus
 - Stuhl auf Giardia lamblia-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 Differentialdiagnosen 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 Basislabortests 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 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 anderseits gering, da Erhöhungen auch als Folge von Infektionen vorkommen, so dass immererregerbedingte Erkrankungen ausgeschlossen werden müssen.

Untersuchungen aus den Niederlanden ergaben in einem vergleichbaren Kollektiv eine relativ hohe Rate eines Parasitennachweises. Aufgrund der Bedeutung von Giardia lamblia und Dientamöba fragilis in der Pathogenese des RDS, sollten Stuhluntersuchungen auch diese Erreger berücksichtigen (809). Die Pathogenität von Dientamöba 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 **Sonographie** wurde keine Evidenz nachgewiesen (807, 811). Bei vielen Pädiatern hat sich die Sonographie 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 Kohlenhydratmalabsorptionen und der ähnlichen Symptomatik beider Störungsgruppen wird eine diesbezügliche Diagnostik bei entsprechender Anamnese empfohlen. In Frage kommen probatorische Eliminationsdiäten (beide Kohlenhydrate zusammen!) oder H²-Atemteste. Sinnvoll sind solche Teste nur, wenn signifikante Mengen der entsprechenden Kohlenhydrate verzehrt werden.

Die Relevanz einer Fruktosemalabsorption für die RDS-Symptom wird in zwei 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 Atemteste hin (813). Deswegen sollte die Relevanz eines positiven Atemtests durch Karenz und Exposition geprüft werden. Atemtests können darüber hinaus Hinweise auf eine bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung 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 Selbstbeobachtungsfragebögen 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 Fragebögen 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 hierbei 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 sowohl bei Kindern mit 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 werden. 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 sechs 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 Jahren, 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 niedrige Qualität der Studien bei den Medikamenten, bei denen ein geringer Effekt nachgewiesen wurde. Ein schwacher Effekt in Bezug auf Symptomverbesserung wurde für verkapselftes Pfefferminzöl gefunden (OR 3.3 (95% CI 0.9-12.0) (825) und für Cyproheptadin bei der Reduktion der Schmerzfrequenz und -stärke (RR 2.43, 95% CI 1.17-5.04 respektive RR 3.03, 95% CI 1.29-7.11) über einen Beobachtungszeitraum von nur 2 Wochen (826).

Amitriptylin zeigte in einer Studie eine 15% Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität gegenüber Plazebo, in einer zweiten Studie nicht (827, 828). Famotidin erbrachte nur einen Benefit bei den globalen Symptomen (OR 11.0; 95% CI 1.6-75.5; P= .02). Polyethylenglycol mit Tegaserod verbesserte gegenüber einer Monotherapie mit Polyethylenglykol die Schmerzintensität (RR 3.60, 95% CI 1.54-8.40) (829).

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

In Zukunft könnten auch neuro-stimulatorische Therapien eine nicht-pharmakologische 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 erschweren Stuhlentleerung bei Kindern und jugendlichen beruht hauptsächlich auf der Anwendung osmotischer Laxantien. Dabei hat sich Macrogol (Polyethylenglykol) in verschiedenen Präparationen und Molekulgrößen 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 in Frage; 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 Monate. 14 der Studien schlossen Kinder unter der Diagnose „Rez. Bauchschmerzen“ nach Apley oder funktionelle Abdominalbeschwerden ein; nur fünf wurden bei einer Population von Reizdarmpatienten durchgeführt. 13 inkludierten Interventionen mit Probiotika (Diskussion siehe bei Statement 23), vier 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 mit FODMAP-Diät oder eine „typische amerikanische Kost“, unterbrochen von 5 Tagen wash-out mit der normalen Ernährung. Es kam unter FODMAP-Reduktion zu einer Reduktion der Bauchschmerzepisoden 1.1 ± 0.2 (SEM) Episoden/d versus 1.7 ± 0.4 , $P < 0.05$. Im Vergleich zur Normalnahrung zu Hause (1.4 ± 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 Beobachtungszeiträumen reicht die Evidenz nicht zu einer Empfehlung aus.

In der Studie von Wirth et al. wurden 103 Kinder mit funktionellen Bauchschmerzen randomisiert und 51 bekamen eine Empfehlung einer fruktosereduzierten Ernährung, ohne dass vorher entsprechende Diagnostik durchgeführt worden war. Nach 2 Wochen kam es in der Gruppe mit Fruktosereduktion zu einem signifikanten Rückgang der Schmerzintensität von einem Median 5,5 auf 4 zurück und änderte sich in der Kontrollgruppe nicht (5,3 zu 5). In der Diätgruppe hatten sowohl die Atemtest-positiven als auch die –negativen Patienten eine signifikant niedrigere Schmerzintensität (-2 bzw. -1,75). Die Schmerzfrequenz reduzierte sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Ein positiver H2-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 Differentialdiagnose und nicht als ursächlichen 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 0, Konsens]

Kommentar:

Zur Anwendung von Probiotika liegt die bereits erwähnte Cochrane Analyse vor (833). Darüber hinaus gibt es drei weitere Reviews (835-837).

Fünf der berichteten Studien verwendeten Lactobacillus rhamnosus LGG, 3 Lactobacillus reuteri, einer Lactobacillus 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 Fructo-oligosaccharide. 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 zwei 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% Konfidenzintervall (CI) -0.98 bis -0.12; 6 Studien; 523 Teilnehmer). Auch ergab sich eine Verminderung der Schmerzstärke (SMD -0.50, 95% CI -0.85 bis -0.15; 7 Studies; 575 Kinder). Die Wahrscheinlichkeit einer Besserung des Bauchschmerzes war bei Probiotika-behandelten Kindern höher als bei Plazebo (odds ratio (OR) 1.63, 95% CI 1.07 bis 2.47; 7 Studien; 722 Kinder). Dieser Effekt war besser in der Subgruppe von Kindern mit RDS (OR 3.01, 95% CI 1.77 to 5.13; 4 Studien; 344 Kinder). Die geschätzte „number needed to treat“ (NNTB) lag bei acht Kindern, um bei einem Kind eine Besserung der Schmerzsymptome zu erreichen.

Insgesamt wird die Evidenz aufgrund eines unklaren BIAS-Risiko, 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 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 randomisiert kontrollierten Studien bei FAPD gezeigt (844, 845). Vier Studien mit insgesamt 175 Kindern ergaben einen direkten post-interventionellen Behandlungserfolg der kognitiven Verhaltenstherapie gegenüber den Placebo-Gruppen (846-849). Ein kognitives deutschsprachiges, verhaltenstherapeutisches Programm für Kinder von 7 bis 12 Jahren mit funktionellen Bauchschmerzen und deren Eltern „Stop-FAP with Happy Pingu“ ergab ebenfalls eine Schmerzreduktion und 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 Copingstrategie ein (846). Dieses Schulungsprogramm wird aktuell 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% CI 2.41 – 19.07; p= 0.0003) und suggeriert einen Effekt der Hypnotherapie (838). Die Schmerzintensität wurde in drei Studien deutlicher gesenkt als in der Kontrollgruppe (851-853). In dieser Cochrane Analyse wurde die Qualität nach GRADE aufgrund der niedrigen Teilnehmeranzahl und dem hohen Risiko für einen Bias als niedrig eingestuft (838). Zweidrittel der Patienten aus der niederländischen Studie waren auch noch nach 5 Jahren in Remission (855). Eine individuelle Hypnotherapie durch einen Therapeuten erscheint hierbei 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 gibt 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. Hierbei 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. Die Indikationsstellung, Überprüfung von möglichen Kontraindikationen sowie die individuelle Dosierung liegen allein in der Verantwortung des Verschreibers.

Tabelle A-1: Beispiele von gängigen Therapieschemata bei der pharmakologischen Behandlung des RDS von Erwachsenen

Präparate (alphabetisch geordnet)	Dosierung	Anmerkung
Alosetron Tabletten	2x tgl. 0,5 bis 1 mg Tabletten	Nur bei therapierefraktärer Diarrhoe; nur in den USA im Rahmen eines Verschreibungsprogrammes zugelassen. Obstipation als bekannte Nebenwirkung beachten; Aufklärung über ischämische Colitis als mögliche seltene NW
Amitriptylin Tabletten	Dosis einschleichen: z. B. Beginn mit 1x tgl. 12,5 mg oder 1 x tgl. 25 mg (typischerweise abends), Steigerung z. B. im Wochentakt um weitere 12,5 oder 25 mg bis insgesamt 1x tgl. 50 mg oder maximal 1x tgl. 75 mg	Dosierung niedriger als bei der antidepressiven Behandlung, verzögter Eintritt der positiven Wirkung bei im Gegenzug oft frühzeitig einsetzenden Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Mundtrockenheit, u. a.
Butylscopolamin 10 mg Dragees	3-5 x tgl. 1-2 Dragees	
Butylscopolamin (8 mg) /Paracetamol (800 mg) Suppositorium	bei akuten Schmerzen bzw. Schmerzverschlimmerung, bis zu max. 4 x tgl. für wenige Tage	Keine Dauertherapie!
Flohsamenschalen	2-6 x tgl. 1 Meßlöffel bzw. 1 Beutel; jeweils mit je 150 ml Wasser	Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten
Iberogast (Lösung)	3 x tgl. 20 Tropfen	CAVE Anwendungsbeschränkungen! wegen Lebertoxizität
Lactulose Saft	1-4 x tgl. 10-20 ml	Dauertherapie möglich
Linaclotid Kapseln (290 µg)	1x tgl 1 Kapsel	Bei Auftreten von Durchfall Dosisreduktion sinnvoll
Loperamid 2 mg (verschiedene Zubereitungsformen)	Dosierung nach Bedarf, z. B. 1 x 2 mg bei jedem flüssigen Stuhlgang (bis zu ca. 5-8 x tgl.)	Dosis kann gesteigert werden, so lange der Patient noch Durchfall hat; Dauertherapie möglich und manchmal notwendig; Bei frühmorgendlichen Durchfällen prophylaktische Einnahme am Vorabend sinnvoll

Lubiproston Tabletten	2 x tgl. 8 µg für RDS-O; 2 x tgl. 24 µg für chronische Obstipation	Nur in den USA und in der Schweiz zugelassen
Mebeverin 135 mg bzw. 200 mg retard Tabletten	3 x tgl. 135 mg oder 2 x tgl. 200 mg retard	
Ondansetron (als Tablette oder als Tropfen)	Dosis einschleichen: Beginn mit 4mg 1x tgl., bei Bedarf langsam steigern bis zu 8mg 3 x tgl.	Off-Label; Obstipation als bekannte Nebenwirkung beachten; Aufklärung über ischämische Colitis als mögliche seltene NW
Paroxetin	Dosis einschleichen: z. B. Beginn mit 1x tgl. 10 mg (typischerweise morgens), Steigerung z. B. im 1-2-Wochentakt um weitere 10 mg bis insgesamt 1x 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 x 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 Joghurt-Zubereitungen enthalten
Prucaloprid 1 oder 2 mg	1 x tgl. 2 mg bei Erwachsenen bzw. 1 x tgl. 1 mg bei Personen > 65 Jahre	Zulassung nur für chronische Obstipation
Rifaximin 550 mg Tabletten	3 x 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

Appendix II: Diagnose-Kriterien 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?	+34
Leiden Sie unter Blähungen?	
Leiden Sie an unregelmäßigem Stuhlgang?	
2. Leiden Sie unter diesen Beschwerden seit mehr als zwei 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

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)

3 Monate lang andauernde oder rezidivierende Symptome von abdominellem Schmerz oder Irritation, welche

- 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 abdominellen 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. peranaler Schleimabgang
5. Blähungen oder Gefühl der abdominellen Distension

Die Rom III- Kriterien (8)

Für mindestens 3 Tage pro Monat während der vergangenen drei 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, welches nicht als Schmerz beschrieben wird. Bei pathophysiologischer Forschung und in klinischen Studien sollte eine aktuell bestehende Schmerz-/Unwohlseins-Frequenz 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 Stuhlconsistenz (hart/klumpig oder breiig/wässrig)
3. Mühsame Stuhlentleerung mit starkem Pressen
4. Gesteigerter Stuhldrang
5. Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung
6. Peranaler 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 drei Monaten, zusammen mit mindestens 2 der nachfolgenden Kriterien*:

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

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

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

Zunehmende Erkenntnisse der physiologischen Vorgänge sowie der Reizdarmsyndrom-assoziierten 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 Beispiele 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 potentiell wirksam beim RDS erwiesen haben. Die Zusammenstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Mast Zell-Stabilisatoren – Ketotifen und Cromoglycinsäure

Nachdem Mastzellen eine mögliche Transmitterrolle bei der viszeralen Hypersensitivität besitzen, wurde der Mastzellstabilisator Ketotifen in Placebo-kontrollierten Studie bezüglich der rektalen Sensitivität und der klinischen Symptomatik bei der RDS-Patienten in einer Fall Kontrollstudie mit 60 RDS-Patienten evaluiert (164). Ketotifen erhöhte zwar die Schmerz-Schwelle 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 abdominellen Schmerz und die anderen RDS Symptome und verbesserte die QoL unabhängig vom Sensitivitätsszustand des Rektums, so dass 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 prolangierten 6-monatige Gabe von Di-Natrium Cromoglycinsäure (n=18) oder Plazebo auf die Gen Expression von Immunmarkern und die gastrointestinalen Symptome untersucht (862). Die Behandlung mit DSCG normalisierte die erhöhte Gen Expression der RDS-D Patienten und verbesserte im Vergleich zu Placebo die abdominelle Schmerzsymptomatik und die Stuhlkonsistenz.

Andere alternative neue Therapieansätze

Na-Butyrat

In einer prospektiven Studie wurden 66 Patienten mit IBS über 3 Monate mit micro-verkapselten Na-Butyrat im Vergleich zu Placebo behandelt. Nach 4 und 12 Wochen zeigt sich eine Reduktion der Defäkationsschmerzen, während die gastrointestinalen Symptome, die abdominellen Schmerzen und die Flatulenz nicht signifikant reduziert wurden (863).

Alpha-Galactosidase

Randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblind Studie 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 Gesamtbeschwerden, die Anzahl der Tage mit Blähungen und Flatulenz. Es zeigt sich jedoch kein Einfluss auf die abdominellen Schmerzen oder die Abdominelle Distention (864).

Larazotide

Substanz die die Intestinale Permabilität verbessern soll. Bei RDS-Patienten noch nicht getestet (865).

Chenodosochocholic Acid

Induziert in einer Dosis von 750–1000 mg/d spontane Darmentleerungen, erhöht aber eventuell die abdominellen Schmerzen (866).

Elobixibat (A3309)

Oral wirksamer Inhibitor des ilealen Gallensäure Transporter (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 Phosphat Absorption. Es verbessert die Stuhlkonsistenz und die Stuhlfrequenz und zeigt sich in einer Phase II Studie eine Verbesserung der Blähbeschwerden und die abdominellen Schmerzen (870-873).

Piromelatine

Melatonin mit positivem Effekt auf die gastrointestinale Symptome, einer Stimulation des gastrointestinalen Transits (874, 875).

LX-1031

Tryptophan Hydroxylase Inhibitor der die periphere Serotonin Synthese 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 (Kremezin)

Intestinales Bindemittel und Adsorbanz, die in einer prospektiven Studie die intestinale Symptomatik bei IBS Patienten verbesserte (879, 880).

Ibodutant

NK-2 Rezeptor Antagonist verbessert in einer großen prospektiven Plazebo-kontrollierten Studie signifikant den abdominalen Schmerz, die gastrointestinale Symptom und die QoL (881).

Tiropramide

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

Literatur

1. Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Classen M, Enck P, et al. [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. Z Gastroenterol 2011;49:237-293.
2. Phillips B DM, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B.. 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, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. Br Med J 1978;2:653-654.
5. Kruis W, Thieme C, Weinzierl M, Schüssler P, Holl J, Paulus W. 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, Heaton KW, Kruis W. Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. . Gastroenterol Int 1989;2:92-95.
7. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut 1999;45 Suppl 2:II43-47.
8. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006;130:1480-1491.
9. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016;150:1393-1407.
10. Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. 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, Mulvihill C, Wiltgen C, Zinsmeister AR. Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. Gut 1990;31:77-81.
13. Rao KP, Gupta S, Jain AK, Agrawal AK, Gupta JP. 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, Park SM. 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, Heymann-Monnikes I, Holtmann G, Layer P. [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, Chang L, Chey W, Crowell MD, Keefer L, et al. Development and Validation of the Rome IV Diagnostic Questionnaire for Adults. *Gastroenterology* 2016;150:1481-1491.
19. Enck P, Frieling T, Schemann 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, Schemann M, Pehl C. [Irritable bowel syndrom--a misnomer?]. *Z Gastroenterol* 2011;49:577-578.
29. von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J, McMaster J, Rich G, Shah A, Koloski N, 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, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56:1770-1798.
31. Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, Mitchell CM, Cramer EM, Lowman BC, Burger 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, Moore R, Jenkins P, Sullivan G. 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;107:41S-50S.
34. Smith RC, Greenbaum DS, Vancouver JB, Henry RC, Reinhart MA, Greenbaum RB, Dean HA, 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, Talley NJ. 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. Kettell 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, Rathmann W, Giani G. 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, Baro E, Caldwell E, Cucala M, Diaz-Rubio M, 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, Axon AT, Moayyedi P. 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, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd, Talley NJ. 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, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, Talley NJ, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104 Suppl 1:S1-35.
48. Hauser W, Marschall U, Layer P, Grobe T. The Prevalence, Comorbidity, Management and Costs of Irritable Bowel Syndrome. *Dtsch Arztbl Int* 2019;116:463-470.
49. Saito YA, Talley NJ, L JM, Fett S, Zinsmeister AR, Locke GR. 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, Hopkins JS, Ameen V, Hamm LR, Cook SF, 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, Dennis EH, Barghout V. 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, Wigington WC. 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, Yamanaka G, Sasaki T, Kuboki T. 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, Katz LA, Gudleski GD, Holroyd K. 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, Turner MJ, van Tilburg MA, Gangarosa LM, Chitkara DK, 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, Siproudhis L, Ducrotte P, Zerbib F, Grimaud JC, 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, Feld AD, VonKorff M, Turner M. 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, Ford MJ. 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, Diamant NE, Creed FH, Thompson D, Read NW, et al. Functional bowel disorders. A multicenter comparison of health status and development of illness severity index. *Dig Dis Sci* 1995;40:986-995.
61. Sperber AD, Carmel S, Atzmon Y, Weisberg I, Shalit Y, Neumann L, Fich A, 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, Sjodin 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, Jones RH, Longstreth GF, Mayer EA, Peacock RA, 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, Norrback KF. 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, Tack J, Abrahamsson H, Simren M. Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology* 2007;133:1113-1123.
67. Spiegel B, Strickland A, Naliboff BD, Mayer EA, Chang L. Predictors of patient-assessed illness severity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2536-2543.
68. Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, Mayer E. 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, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten SJ. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1538-1551.

71. Camilleri M, Mangel AW, Fehnel SE, Drossman DA, Mayer EA, Talley NJ. 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, 3rd, Taub E. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life. *Dig Dis Sci* 1996;41:2248-2253.
73. Brun-Strang C, Dapoigny M, Lafuma A, Wainsten JP, Fagnani F. 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, Kahler KH, Frech F, Groves D, Ofman JJ. Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS. *Am J Manag Care* 2005;11:S17-26.
75. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000;119:654-660.
76. Frank L, Kleinman L, Rentz A, Ciesla G, Kim JJ, Zacker C. 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, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. 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, Tomenson B, Palmer S, Rigby C, Guthrie E, 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, Mayer E. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:547-552.
80. Borgaonkar MR, Irvine EJ. Quality of life measurement in gastrointestinal and liver disorders. *Gut* 2000;47:444-454.
81. Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, DiCesare J, Puder KL. 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, Read NW, Finger T, Bergmann JF, Fraitag 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, Jr. 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, Sherbourne CD. 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, Dewanwala A, Naliboff B, Representing the IOSRG. 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, Stewart TJ, Iacobucci GJ, Spiegel BM. 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, Karpefors M, Akkermans LM, Bayati A, Simren M. 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, Lee R, Singh S, Roberts L. 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, Jr. The irritable colon syndrome and psychiatric illness. *Dis Nerv Syst* 1973;34:151-157.
92. Young SJ, Alpers DH, Norland CC, Woodruff RA, Jr. 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, Ballenger JC. Prevalence of psychiatric disorders in patients with irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 1993;34:229-234.
94. Walker EA, Gelfand AN, Gelfand MD, Katon WJ. 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., Moss C, Fagerholm R, Yagla SJ, Summers R. The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric illness. A family study. *Psychosomatics* 1998;39:45-54.
96. Miller AR, North CS, Clouse RE, Wetzel RD, Spitznagel EL, Alpers DH. The association of irritable bowel syndrome and somatization disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13:25-30.
97. North CS, Downs D, Clouse RE, Alrakawi A, Dokucu ME, Cox J, Spitznagel EL, 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, Spitznagel EL. 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, Li L, Amos D, Jiranek G. 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, Ballenger JC, Brock CD, Brener W. 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, Alfrey H, Bowers M, Stenchever MA. The prevalence of chronic pelvic pain and irritable bowel syndrome in two university clinics. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1991;12:S65-75.

106. Mauder 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, Summers R. 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, Asmundson GJ, Goodwin RD, Kubzansky L, Lydiard RB, et al. Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:208-225.
111. Gros DF, Antony MM, McCabe RE, Swinson RP. 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, Gupta S, Kaplan D, Masand PS. Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review. *Am J Ther* 2003;10:61-67.
113. Cohen H, Jotkowitz A, Buskila D, Pelles-Avraham S, Kaplan Z, Neumann L, Sperber AD. 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, Keane TM, Lloyd-Travaglini C, Averbuch T, Samet JH. 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, Daci K, Fitzgerald S, Laday Smith S, Tan G, et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia among women veterans: prevalence and association with psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther* 2008.
116. Mayer EA, Craske M, Naliboff BD. Depression, anxiety, and the gastrointestinal system. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 8:28-36; discussion 37.
117. Perkins SJ, Keville S, Schmidt U, Chalder T. 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, Weissman T, Lavins BJ, Murray CW. 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, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, Niesler B, 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, Carlson P, Acosta A, Bharucha AE, Burton D, 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, Low PA, Sweetser S, Burton D, Baxter K, 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, Burton D, McKinzie S, Zinsmeister AR. Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort. *Neurogastroenterol Motil*;22:293-e282.
128. Ng C, Danta M, Kellow J, Badcock CA, Hansen R, Malcolm A. Attenuation of the colorectal tonic reflex in female patients with irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:G489-494.
129. Fukudo S, Kanazawa M, Kano M, Sagami Y, Endo Y, Utsumi A, Nomura T, 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 Veen PP, Steenvorden M, Steens J, van der Schaer PJ, Brussee J, Masclee AA. Recto-colonic reflex is impaired in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:653-659.
131. Lembo T, Munakata J, Naliboff B, Fullerton S, Mayer EA. Sigmoid afferent mechanisms in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1997;42:1112-1120.
132. Serra J, Villoria A, Azpiroz F, Lobo B, Santos J, Accarino A, Malagelada JR. Impaired intestinal gas propulsion in manometrically proven dysmotility and in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*;22:401-406, e491-402.
133. Peleman C, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Donato L, Zinsmeister AR. 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, Donato L, Lueke A, Camilleri M. 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, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, Cremon C, 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, Santos J. 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, Fortea M, Pardo-Camacho C, Perez-Berezo T, Alonso-Cotoner C, 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, Boukhettala N, Aziz M, Leclaire S, Vandaele N, Antonietti M, 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, Bornstein JC, Lindstrom E, Sjovall H. 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, Frandsen S, Bagley K, Li Y, Moeser AJ. 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, Schemann M. Sensory transmission in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:1-19.
143. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. 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, Kellow JE. Distension technique influences the relationship between colonic and rectal hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:206-210.
145. Scanzi J, Accarie A, Muller E, Pereira B, Aissouni Y, Goutte M, Joubert-Zakeyh J, 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, Kodner A, Lembo T, Chang L, Silverman DH, 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, Yianguo Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S. 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, Vanbrabant W, Mondelaers S, Kollmann P, Kreutz F, 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, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff 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, Liebregts T, Adam B, Grasby DJ, Isaacs NJ, et al. Sensory neuro-immune interactions differ between irritable bowel syndrome subtypes. *Gut* 2013;62:1456-1465.
153. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. 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:S114-115.
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, Alcala AN, Jaep KM, Gormley RP, Maue AC, Christmann BS, et al. Immunological Biomarkers in Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *J Travel Med* 2015;22:242-250.
159. Liebregts T, Adam B, Bredack C, Roth A, Heinzel S, Lester S, Downie-Doyle S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;132:913-920.
160. Bashashati M, Moossavi S, Cremon C, Barbaro MR, Moraveji S, Talmon G, Rezaei N, et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30.
161. Wood JD, Liu S, Drossman DA, Ringel Y, Whitehead WE. Anti-enteric neuronal antibodies and the irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:78-85.
162. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, 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, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702.
164. Klooster TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, 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, Wehkamp J, Foell D, Michalsen A, Musial F, 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, Bozymski EM, Woosley JT, Sartor RB, Davies MJ, Johnson DA, 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, Vasina V, Cremon C, Gargano L, Bellacosa L, 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, Pan L, Yao SK. 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:G801-806.
170. Guarino MP, Barbara G, Cicenia A, Altomare A, Barbaro MR, Cocca S, Scirocco A, et al. Supernatants of irritable bowel syndrome mucosal biopsies impair human colonic smooth muscle contractility. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29.
171. Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. 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, Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, 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, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, 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, Vignali S, Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, 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, Kugler EM, Klooster T, Wouters M, Donovan J, 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, Pehl C, Kurjak M, Gotzberger M, Schulte-Frohlinde E, 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, Dooley J, Cibert-Goton V, Alpizar YA, Valdez-Morales EE, 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, Hausken T. 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, Lomholt-Beck B, Hatlebakk JG, Hausken T. 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, Linden DR, Farrugia G. 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, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015;161:264-276.
186. Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojskic L, Bengtson MB, Friedman E, Nikcevic G, Demetriou CA, 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, Ghoshal UC. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *J Gastrointestin Liver Dis* 2012;21:31-38.
188. Cremon C, Carini G, Wang B, Vasina V, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, 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, Duranti E, de Bortoli N, Fani B, Albano E, 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, Keevil B, Houghton LA. 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, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Crowell MD, 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, Kruimel JW, Leue C, Masclee AA. 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, van Eijk HM, Lindsey PJ, Dekker J, Buurman WA, 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, van Eijk HM, Dekker J, Buurman WA, Masclee AA. 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, Ludidi S, Keszthelyi D, Hesselink MA, Clemens CH, 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, Demir IE, Ceyhan GO, Zeller F, Kreis ME, 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, Leveque M, Eutamene H, Cartier C, Ait-Belgnaoui A, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic lumenal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008;57:591-599.
198. Annahazi A, Gecse K, Dabek M, Ait-Belgnaoui A, Rosztoczy A, Roka R, Molnar T, 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, Samsom M. 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, Lopez C, Jaramillo JO, Desormeaux C, Cenac N, 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, Li Q, Vignali S, Ostertag D, Meng C, 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, Rolland C, Barbaro MR, Brierley SM, Barbara G, 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, Hong JY. Imaging brain mechanisms in chronic visceral pain. *Pain* 2015;156 Suppl 1:S50-63.
205. Mertz H, Morgan V, Tanner G, Pickens D, Price R, Shyr Y, Kessler R. 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, Hofmann C, Shaker R. 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, Derbyshire SW, Suyenobu B, Vogt BA, Mandelkern M, 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, Kusunoki H, Ishii M, Sato M, Kamada T, 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, Bajaj H, Mazzadi S, Bienenstock J, Collins SM, 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, Jacobsen MB. 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, Madroszkiewicz D, Ciecko-Michalska I, Bugajski A, Thor PJ. 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, Chen SL. 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, Pace F, Malesci A, Pagani M, Lucini D. Autonomic nervous system dysregulation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:423-430.
214. Heitkemper M, Jarrett M, Cain K, Shaver J, Bond E, Woods NF, Walker E. 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, Burr R, Levy RL, Feld A, Hertig V. Autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2001;46:1276-1284.
216. Mazurak N, Seredyuk N, Sauer H, Teufel M, Enck P. 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, Ohman L, Le Neve B, Tornblom H, Cvijovic M, 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, Tilburg MAV, Gangarosa LM, Fukudo S, Drossman DA, 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. Chatoo M, Li Y, Ma Z, Coote J, Du J, Chen X. 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, Nater UM. 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, Schwizer W, Fried M, Ehlert U. 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, Le QT, Jamil A, Bai Y, Ho N, 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, Houghton LA, Dwee H, Fortea M, Assadi G, 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, Bonfiglio F, Zheng T, Assadi G, Rafter J, 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, Hadizadeh F, Kuech EM, von Kockritz-Blickwede M, Thingholm LB, 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, Koloski N, McEvoy M, Peel R, D'Amato M, 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, Niesler B, Zucchelli M, Rivera NV, Schmidt PT, 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, Hadizadeh F, Zheng T, Cenit MC, Tigchelaar E, 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, Hadizadeh F, Bujanda L, Bresso F, Agreus L, 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, Keeling PW, Quigley EM. IBS: An epigenetic perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:465-471.
235. Mahurkar S, Polytarchou C, Iliopoulos D, Pothoulakis C, Mayer EA, Chang L. 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, Yang GG, Wu WJ, Shao SX. 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, Quigley EM, Marchesi JR. 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, Rinttila T, Paulin L, Corander J, Malinen E, 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, Aarnikunnas J, Tuimala J, Paulin L, Makivuokko H, 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, Rinttila T, Nikkila J, Krogius-Kurikka L, Kajander K, Malinen E, Matto 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, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. 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, de Vogel J, Knol J, Ben-Amor K, Akkermans LM. 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, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, Simren M. 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, Crouzet L, Del'homme C, Marquet P, Martin JC, 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, Salojarvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, Zaitoun 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, de Vos WM. Microbial signatures in post-infectious irritable bowel syndrome--toward patient stratification for improved diagnostics and treatment. *Gut Microbes* 2015;6:364-369.
247. Mahershak N, Ringel Y, Katibian D, Lundqvist A, Sartor RB, Carroll IM, Ringel-Kulka T. Fecal and Mucosa-Associated Intestinal Microbiota in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2018;63:1890-1899.
248. Villarreal AA, Berger FJ, Benrud R, Gundrum JD. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *WMJ* 2012;111:17-20.
249. Tap J, Derrien M, Tornblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Dore J, Storsrud S, 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, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Tornblom H, 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, Collins SM, Marshall JS, Walters SJ, Read NW. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet* 1996;347:150-153.
252. Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S, Garcia Rodriguez LA. 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, Hoelzl R, Holmes KD, Anthony J, Shabsin HS, et al. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;98:1187-1192.
255. Naliboff BD, Munakata J, Fullerton S, Gracely RH, Kodner A, Harraf F, Mayer EA. Evidence for two distinct perceptual alterations in irritable bowel syndrome. *Gut* 1997;41:505-512.
256. Dorn SD, Palsson OS, Thiwan SI, Kanazawa M, Clark WC, van Tilburg MA, Drossman DA, 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:G141-154.
260. Boeckxstaens G, Camilleri M, Sifrim D, Houghton LA, Elsenbruch S, Lindberg G, Azpiroz F, et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility - Sensation. *Gastroenterology* 2016.
261. Mikocka-Walus A, Turnbull D, Moulding N, Wilson I, Andrews JM, Holtmann G. 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, Forsting M, Schedlowski M, Gizewski ER. 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, Van Oudenhove L, Simren M. 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, van Tilburg MAL, Van Oudenhove L, Tack J, Whitehead WE. 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, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:131-139.
266. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, Murphy TB, et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016.
267. Levy RL, Whitehead WE, Von Korff MR, Feld AD. Intergenerational transmission of gastrointestinal illness behavior. *Am J Gastroenterol* 2000;95:451-456.
268. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. 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, Whitehead WE. 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, Keefe F, Hu YJ, Toomey TC. 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, Gallo-Torres HE, Lembo A, Mearin F, Norton NJ, 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, Wooley S, Blackwell B. 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, Tack JF, Simren M, Van Oudenhove L. 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, Videlock EJ, Shih W, Presson AP, Mayer EA, Chang L. 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, Tuftin M, Walker EA, Bond EF, Levy RL. 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, Workman P, Windgassen S, Moss-Morris R. 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, Badcock CA, Kellow JE. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut* 1998;43:256-261.
282. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. 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, Walker MM, Holtmann G, Koloski NA, Talley NJ. 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, Vettorazzi E, Rose M, Broicher W. 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, Rowell D, Carosella AM, Powell C, Sanders K, 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, Kolosky NA, Talley NJ, Holtmann G. Anti-TNFalpha 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, Coutinho SV. V. Stress and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G519-524.
291. Fukudo S. Stress and visceral pain: focusing on irritable bowel syndrome. *Pain* 2013;154 Suppl 1:S63-70.

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, Stains J, Conde F, Olivas TI, Fass R, 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, Bjornsson ES, Abrahamsson H, Simren M. 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, Forsting M, Schedlowski M, Gizewski ER. 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, Stacker KH, Goebell H. 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, Wang L. 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:G173-177.
298. Liebregts T, Adam B, Bertel A, Lackner C, Neumann J, Talley NJ, Gerken G, 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:G927-941.
300. O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. 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, Cryan JF. Stress-induced visceral pain: toward animal models of irritable-bowel syndrome and associated comorbidities. *Front Psychiatry* 2015;6:15.
303. Osadchiy 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, Malekzadeh R. 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, Chang L, Chey W, Crowell MD, Keefer L, et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology* 2016.
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, van der Horst HE. 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, Talley J, Chang L. 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, Chiu SY, Liao CS, Chen HH, Yang KC, 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, Erichsen R, de la Cour ZD, Gregersen H, Sorensen HT. 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, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. 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, Malhotra A, Spiegel BM, Moayyedi P. 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, Fleming KM. 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, Azamar-Jacome AA, Ramirez-Ceervanes KL, Aedo-Garces MR, Meixueiro-Daza A, 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, Oshima N, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, 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, Akinseye A, Riddle MS. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012;12:55.
330. Guagnazzi D, Arias A, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2016.
331. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. 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, Beaugerie L, Bouhnik Y, Savoye G, Colombel JF, Dyard F, Hourmand-Ollivier I, 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, Low K, Azziz R, Pimentel M. 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, DaCosta LR, Groll AG, Simon JB, Djurfeldt M. 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, Levy RL, M VONK, Turner MJ, Drossman DA. 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, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P, Ford AC. 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. Ilnyckyj A, Graff LA, Blanchard JF, Bernstein CN. Therapeutic value of a gastroenterology consultation in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:871-880.
338. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, Kirsch I, 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, Johansson S, Olbe L. 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, Muntz HG. 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, Urban N, Gough S, Schurman KM, Patras J, 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, Schildkraut JM. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol* 2003;90:75-82.

344. Friedman GD, Skilling JS, Udaltsova NV, Smith LH. 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, Sharp D. 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, Fakhrejahani 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, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* 2000;89:2068-2075.
348. Olsen CM, Cnossen J, Green AC, Webb PM. 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, Jordan S, Dick ML, Green AC. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:232-239.
350. Smith LH, Morris CR, Yasmeen S, Parikh-Patel A, Cress RD, Romano PS. Ovarian cancer: can we make the clinical diagnosis earlier? *Cancer* 2005;104:1398-1407.
351. Minderhoud IM, Oldenburg B, Wissemeyer JA, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. 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, Irvine EJ. 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, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, Lobo AJ. 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, O'Regan P, Cronin CC, Quigley EM, Shanahan F. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1463-1467.
356. Zipser RD, Patel S, Yahya KZ, Baisch DW, Monarch E. 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, Drewes AM. 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, Park YO, Yoon SY, Lee J, Yang DH, 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, Leroy AM, Ducrotte P. 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, Hegyi P, Cazacu IM, Pecsi D, Fabian A, 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:e13527.
361. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P. 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, Misra A. 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, Sinha SK, Singh K. 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, Vijayvargiya P, Acosta A, Nelson AD, Murad MH. 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, Mansueti P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, Brusca I, 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, Cogliandro RF, Stanghellini V, Barbara G. Diagnostic challenges of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017;63:119-129.
368. Jarbrink-Sehgal ME, Andreasson A, Talley NJ, Agreus L, Song JY, Schmidt PT. Symptomatic Diverticulosis Is Characterized By Loose Stools. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1763-1770 e1761.
369. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Giorgetti GM, Brandimarte G. 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, Aiello F, Brandimarte G. 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, Zullo A, Imperiali G, De Francesco V, Panella 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, Forman A. 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, Ohlsson B. 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, Allaire C. 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, Burgell RE. 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, Valentini L, Bengtsson M, Ohlsson B. Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients--A case-cohort study. *BMC Womens Health* 2015;15:59.
378. Wu CY, Chang WP, Chang YH, Li CP, Chuang CM. 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, Nojko B, Rubenstein JH, Dobhan RR, Greenstein JK, Cash BD. 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, Jiang B, Huang Y. Organic colonic lesions in 3,332 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, Kandala NB, Shyangdan D, Arasaradnam R, Clar C, 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, Goel A, Chey WD. 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, Luo LS, Tu JF, Zhang CJ, Xu X, 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, Hungin AP. Faecal biomarker patterns in patients with symptoms of irritable bowel syndrome. *Frontline Gastroenterol* 2016;7:275-282.
385. Sood R, Gracie DJ, Law GR, Ford AC. 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, Di Camillo M, Caprilli R. 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, Drewes AM. 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, Du L, Dai N. 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, Alsina M, Farre C, Gonzalez C, Buxeda M, 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. www.nice.org.uk 2008.
391. Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganiere M, Verrier P, et al. Rectal distension 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, Barken D, Carroll S, Pan H. 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, Thielemans L, Gohlmann HW, Van Den Wyngaert I, Thielemans T, 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, Zhernakova A, Ludwig T, Ramiro-Garcia J, Baranska A, Swertz MA, 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, Fowler E, Markward N, Hanaway P, McBride T, 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, Marsh E, Lembo A, Mirocha J, Leffler DA, 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, England JD. Whipple's disease. *J Neurol Sci* 2017;377:197-206.
402. Vazquez Guillamet LJ, Saul Z, Miljkovich G, Vilchez GA, Mendonca N, Gourineni V, Lillo N, 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, Rabodonirina M, Girault V, Wallon M, Cozon G, 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, Pascua-Garcia R, Santos J. 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, Lied GA, Roseth AG. 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, Maxeiner J, Reissig S, Waisman A, Schuppan D, 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, Bengtsson U, Simren M. 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, Wiedbrauck F, Schirra J. [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, Christensson AC, Ohlsson B. 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, Fett S, Zinsmeister AR, Locke GR, 3rd. 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, Lovett E, O'Morain CA. Patient knowledge and educational needs in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:39-43.
419. Felber J, Aust D, Baas S, Bischoff S, Blaker H, Daum S, Keller R, 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, Gibson PR. 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, Jackson M, Rao SS. 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, Kumar D. 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, Whorwell PJ. 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, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Lepp U, 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, Knol EF, Strobel S, Vieths S, Kleine-Tebbe J. 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, Jain SS, Surude RG, Shah VB, Contractor QQ, 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, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, Cellier C, 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, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. 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, Catassi G, Verma AK, Gatti S, Catassi C. 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, Murray JA, Marietta E, O'Neill J, Carlson P, 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, Klötter HJ, Lorenz W, Wagner PK. 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, Adamic K, Kosnik M, Rijavec M. 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, Schäfert R, Sattel H, Roenneberg C, Henningsen P. 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, Herzog W. 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, Venkatanarayanan N, Lim DY, Yeo WS. 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, Mostoufi S, Golnari G, Reis V, Cuneo JG. 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, Barbara G, Salvioli B, Corinaldesi R. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:440-452.
450. Seidl H, Pehl C, Schepp W, Schmidt T. [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, Stanghellini V, De Ponti F, Corinaldesi R, Moses PL, et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2004;126:1872-1883.
453. Di Nardo G, Blandizzi C, Volta U, Colucci R, Stanghellini V, Barbara G, Del Tacca M, 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, Bruder E, Farrugia G, Geboes K, Gershon MD, et al. Gastrointestinal neuromuscular pathology: guidelines for histological techniques and reporting on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Acta Neuropathol* 2009.
455. Kirsch R, Riddell RH. Histopathological alterations in irritable bowel syndrome. *Mod Pathol* 2006;19:1638-1645.
456. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallory JS, 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, Benninga MA. 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, Hasler WL, Prather CM, Rao SS, Wald A. 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, Riegel B, Fraedrich K, von Wulffen M, Gappmayer K, 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, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, Singh S, 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. Aiarzaguena JM, Grandes G, Gaminde I, Salazar A, Sanchez A, Arino J. 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, Mokkink HG, Bleijenberg G. 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, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut* 2000;46:78-82.

473. Bertram S, Kurland M, Lydick E, Locke GR, 3rd, Yawn BP. The patient's perspective of irritable bowel syndrome. *J Fam Pract* 2001;50:521-525.

474. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Stalman WA, Knotterus JA, Hoes AW, Muris JW. 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, Morris C, Hu Y, Bangdiwala S, Hankins J, 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, Melmed GY, Chang L, Whitman C, Khanna PP, 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, Becker N, Friedrich D, Stokes CS, Lammert F, 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, von Wulffen M, Shah A, Hoelz H, Kutyla M, 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, Lundqvist S, Westman B, Simren M. 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, Posserud I, Mayer M, Raeen H, Bolus R, 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, Puli SR. Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Review. *Curr Rheumatol Rev* 2016;12:13-26.

485. Laird KT, Tanner-Smith EE, Russell AC, Hollon SD, Walker LS. 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, Bolus R, Shetzline M, Mayer EA, Chang L. 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, Chung WS, Lee HR, Chung KY, Lee ES, 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, Sadik R. 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, Bajor A, Sadik R. 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, Boeckle M, Pieh C. 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, Zhang Q, Wang LL, Liao XF, He DW, 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, Jarrett ME, Heitkemper MM. 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, Tapp L, Coleman N, Yardley L, Smith P, 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, Cain KC, Burr RL, Feld A, Barney P, et al. Self-management for women with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:585-596.
497. Hunt MG, Moshier S, Milanova M. Brief cognitive-behavioral internet therapy for irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther* 2009;47:797-802.
498. Ljotsson B, Hedman E, Andersson E, Hesser H, Lindfors P, Hursti T, Rydh S, 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, Hedman E, Lindfors P, Andreewitch S, Ruck C, 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, Hedman E, Lindfors P, Ruck C, Hursti T, 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, Spence MJ. 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, Spreeuwenberg P, van Dulmen S. 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, Hertig VL, Rosen SN, Heitkemper MM. 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'Keeffe M, Jansen C, Martin L, Williams M, Seaman L, Staudacher HM, Irving PM, 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.
509. Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, 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, Blackshaw LA, Andrews JM, Krumbiegel D. 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, Newman V, Hollenbach KA, Thomson CA, Pierce JP. 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, Valenti A, Iascone E, Marmo R, Lamazza 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, Hoes AW, de Wit NJ. 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, Carrara M, Bottone E, Veridianelli G, Battaglia G, 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, King EA, Kosztowski M, Wick EC, Stein EM. 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, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, 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, Korpela R. 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, Friday P, Mardini H, Arnold G. 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. Querro AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003460.
526. Hebbden JM, Blackshaw E, D'Amato M, Perkins AC, Spiller RC. 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, Filloon T, Allgood G, Sutton M, Hunt T, 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, Shepherd SJ, Irving PM, Biesiekierski JR, Smith S, 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, Morris CB, Hankins J, Weinland SR, Westman EC, 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, Ball S, Jackson K. 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, Gibson PR, Muir JG. 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, Latella G. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017;9.

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, Garami A, Szabo I, Illes A, Solymar M, 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, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. 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:S133-137.
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, Rubin G, Quartero AO. Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006442.
540. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. 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, Yu Q, Chen M. Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *J Psychosom Res* 2014;77:1-12.
542. Altayar O, Sharma V, Prokop LJ, Sood A, Murad MH. 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, Hauser W. 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, Mikulits A, Michalski M, Kazemi-Shirazi L, Kulnigg-Dabsch S, 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, Ronel J, Herrmann M, Henningsen P. Non-specific, functional, and somatoform bodily complaints. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:803-813.
546. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. 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, Lembo A, Chey WD, Yu J, Paterson C, 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, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, 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, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, Paterson C, 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, Moayyedi Pd. 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, Scott SM, Whelan K. 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, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, 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, Abdollahi M. 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, Abdollahi M. 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:S27-35.
558. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, Li Y. 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. Cayzeele-Decherf A, Pelerin F, Leuillet S, Douillard B, Housez B, Cazaubiel M, Jacobson GK, 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, Kim H. 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, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, Simonsen MH, 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, Ahmad Z, Azam Z, Usman MW, Shamim S, 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, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, Serra J. 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, Kruimel JW, Mulder L, van der Vaart IB, Conchillo JM, 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, Bjarnason I. 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, Lee SP, Lee KN, Jun DW, Lee HL, 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, Myung SJ, Park KS, Sohn CI, Rhee PL, 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, Takagi T, Naito Y. 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, Ghafoori SM, Eshraghi A. 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, Boaz M, Dickman R, Berliner S, Halpern Z, 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.
573. Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahen S, Riahi A. 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, Mannikko S, Taalikka M, Tennila J, Tarpila A, 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, Sivakumar A, Ali F, Pande A, Majeed 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, Sandionigi A, La Ferla B, Schiano I, Michelotti A, 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, Kuwano Y, Nishida K, Nakayama J, Kutsumi H, 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, D'Angelo G, Di Renzo TA, Bibbo S, Migneco A, et al. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointestin Liver Dis* 2014;23:387-391.
580. Pineton de Chambrun G, Neut C, Chau A, Cazaubiel M, Pelerin F, Justen P, Desreumaux P. 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, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, Martin FP, 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, Peykar MS, Taghipour G, Tayebi A, Hashemi H, 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, Cayzeele Decherf A, Maudet C, Housez B, Cazaubiel M, Justen P. 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, Visser J, Roux S. Randomized clinical trial: effect of *Lactobacillus plantarum* 299 v on symptoms of irritable bowel syndrome. *Nutrition* 2014;30:1151-1157.

586. Thijssen AY, Clemens CH, Vankerckhoven V, Goossens H, Jonkers DM, Masclee AA. 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, Seo JG, Shin CM, Kim N. 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, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, 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, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, 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, Picard C, Mouret M, Mercier CH, Matuchansky C. 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, Gerhardt MF, Myara A, Bouvier M, Bouley C, 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, Gschwender M, Popp K. 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. Nobæk S, Johansson ML, Molin G, Ahrne S, Jeppsson B. 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. Niedzielin 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, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO. 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, Moriguchi N, Takemura T. 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, Lee JH, Son HJ, Chang DK, Kim YH, 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, Vaisman N. 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, Stern U, Zunft HJ. 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, Norimah AK, Goh KL. 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, Klosterhalfen S. 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, Stephens D, Burton DD, Baxter K, Thomforde G, 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, Kyronpalo S, Rasmussen M, Jarvenpaa S, Zoetendal EG, 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, Plummer S, Garaiova I, Barker ME, Corfe BM. 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, Tzortzis G, Gibson GR. 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, Gargano L, Cogliandro RF, De Giorgio R, Bartesaghi G, 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, Rassokhina OA, Elin AF. Clinical, endoscopical 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, Basilisco G, Bazzoli F, Bellini M, Benedetti A, et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut* 2016;65:82-90.
615. Lam C, Tan W, Leighton M, Hastings M, Lingaya M, Falcone Y, Zhou X, 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, Stoddard GJ, Hale DC. Double-blind placebo-controlled study of mesalamine in post-infective irritable bowel syndrome--a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1159-1164.
617. Balemans D, Mondelaers SU, Cibert-Goton V, Stakenborg N, Aguilera-Lizarraga J, Dooley J, Liston A, 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, Jain P, Denadai-Souza A, Viola MF, Alpizar YA, 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, Ghorbani A, Ansari R, Malekzadeh R. 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, Wei M, Grimsgaard S. Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004116.
624. Shi J, Tong Y, Shen JG, Li HX. 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, Schindler G, Lindner M, Stutzer H, Kohnen R, 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, Lu M, Pan Q, Zheng L, Li Q, 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, Mendall M. 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, Seo JG, Chung WS, Ryu B, Kim J, 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, Lüdtke R, Rampp T, Dobos G, Langhorst J. 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, Hotz J. 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, Whitehead WE. 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, Almazar-Elder AE, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Locke GR, Talley NJ. 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, Shapiro H, Ginsberg G, Ligumsky M. 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, Lüdtke R, Cramer H, Dobos G, Langhorst J. 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, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. 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, Sternlieb B, Zeltzer LK, Tsao JC. 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, Min LS, Shen X, Berman BM, Lao L. 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, Lu Y, Xu Q, Chen X, Lin J. 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, Miao J, Wong H, Song L, Sung JJ. 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, Luo D. 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, Sun X, Tang Y, Cheng J, Wang T, 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, Ito T, Morikiyo S, Kimura Y, Murakami M. Effects of Kampo on functional gastrointestinal disorders. *Biopsychosoc Med* 2014;8:5.
649. Peckham EJ, Nelson EA, Greenhalgh J, Cooper K, Roberts ER, Agrawal A. 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, Graham C, Ford MJ. 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, Whitehead WE. 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-Fattah M, Sajed-Nia F, Abdollahi M, Zali MR, Alizadeh AH, 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, Wilson S, Fatek M, Roalfe A, Singh S. 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, Sun X, Tang Y, Cheng J, Wang T, 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.
659. Zhang W, Sun JH, Pei LX, Wu XL, Zhou JL, Chen L. Traditional Chinese medicine for treatment of irritable bowel syndrome: An overview of systematic reviews and Metaanalyses. *World Chinese Journal of Digestology* 2014;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, Fryer G. 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, Loffeld RJ. 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, Drewes AM, Gregersen H, Buntzen S, Laurberg S, 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, Buntzen S, Krogh K. Three-year follow-up of sacral nerve stimulation for patients with diarrhoea-predominant and mixed irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2016.
666. Fassov J, Lundby L, Worsoe J, Buntzen S, Laurberg S, Krogh K. 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, Buntzen S, Krogh K. 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, Laurberg S. 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, Laurberg S, Ehlers L, Krogh K. Cost-effectiveness analysis of sacral nerve stimulation as treatment for severe irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2016;18:O30-36.
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, Holdsworth C, Barends D. 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, Boldingh A, Dyer RB, Zinsmeister AR, Lueke A, et al. Effect of colestevam 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, Schey R, Dove LS, Andrae DA, Davenport JM, et al. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med* 2016;374:242-253.
675. Dove LS, Lembo A, Randall CW, Fogel R, Andrae D, Davenport JM, McIntyre G, 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, Dove LS, Covington PS. Eluxadoline Demonstrates a Lack of Abuse Potential 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, Lembo AJ, Dove LS, Covington PS. 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, Dove LS, Covington PS. 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, Covington PS. 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, West CP, Layer P, Camilleri M. Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:545-555.

681. Zheng Y, Yu T, Tang Y, Xiong W, Shen X, Jiang L, Lin L. 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, Zuo X, Li Y. 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, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. 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, Lam C, Marciani L, Singh G, Henry A, 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 Higueras 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, Halphen M. 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, Krassas G, Gullotta J. 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. Szajda MM, Mulder CJ, Felt-Bersma RJ. Differences in taste between two polyethylene glycol preparations. *J Gastrointestin 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, Kurl S, Pettersson T, Happonen P. 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, Halphen M. 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, Pambianco D, Pruitt R, Poulos J, Rank J, 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, Hinkel U, Koehler U, Richter E, Bubeck J. 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, Kazemi S, Shokri-Shirvani J. 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, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:577-583.
701. Sajid MS, Hebbal M, Baig MK, Li A, Philipose Z. 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, Joseph A, Vandeplassche L, Kerstens R. 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, Erwin P, West CP, Murad MH. 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, Theodorou V, Beaufrand C, Ohning G, Fioramonti J, 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, Falck-Ytter Y. 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, Rao SS, Fortea J, Falques M, Diaz C, 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, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, O'Dea C, 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, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, MacDougall JE, 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, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, Shi K, 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, Lavins BJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Currie MG, 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, Rao S, Lembo A, Shao J, Shi K, Lavins B, Shiff S, et al. Efficacy and Safety of Once-daily Linaclotide Administered Orally for 12 Weeks to Patients with IBS-C: Pooled Results from Two Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trials: 2011 - ACG Presidential Poster 1322. *Am J Gastroenterol* 2011;106.
717. Miner P, DeLuca R, La Portilla M, Padila E, Koltun W, Wiltz O, Shailubhai K, 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 Supplement 2.
718. Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, Krause R, Eng P, Kirshoff R, Nguyen A, 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, Burton D, Thomforde GM, Baxter K, McKinzie S, 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:G942-947.
721. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, Ueno R. 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, Liu BH, Li CX, Gao Y, Wu JS, 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, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. 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, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, Moayyedi P. 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, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, Tack J. 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-Wilkon 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.

729. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, 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, Yu T, Wang Y, Jiang L, Lin L. 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, Galfalvy H, Jackson E, Fried J, Rosario M, 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, Ransom D, Lebovitz PJ. 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, Reynolds KA, Pope HG, Jr., Hudson JI. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:423-428.
735. Vahedi H, Merat S, Momtahen S, Kazzazi AS, Ghaffari N, Olfati G, Malekzadeh R. 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, Ghoddoosi A, Malekzadeh R. 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, Quigley EM, Bubeck J, Peil H, Schaefer E. 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, Fox JC, McKinzie S, Stanislav T, Simonson J, 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, Buda J, Wang J, Irish W, Urso D. Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:239-249.
741. Dapoigny M, Abitbol JL, Fraitag 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, Scherrer B, Abitbol JL, Frexinos J. 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, Rhodes P, Hawthorne AB, Thomas GA. 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, Grenshpon R, Dekel R, Waisman G, Ringel Y, Halpern Z. Low-dose naltrexone for the treatment of irritable bowel syndrome: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2006;51:2128-2133.

745. Saito YA, Almazar AE, Tilkes KE, Choung RS, Van Norstrand MD, Schleck CD, Zinsmeister AR, 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, Jones I, Sudworth DP, Gale JD. 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, Quiroga S, Malagelada JR. 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, Bueno L, Andro Delestrain MC. 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, Dapoigny M, Personnic S, O'Mahony V, Andro-Delestrain MC. 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, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology* 2016.
753. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016.
754. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:151-163.
755. Baber KF, Anderson J, Puzanova M, Walker LS. 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, Vandvik PO, Kristensen H, Markestad T. 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, Ramirez-Hernandez CR. 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, Pusatcioglu CK, Velasco-Benitez CA. 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, Kneepkens CM, Vergouwe Y, Buller HA. 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, Williams AE, Swank PR, Shulman RJ. 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, Buller HA. Occult constipation: faecal retention as a cause of recurrent abdominal pain in children. *Eur J Pediatr* 2014;173:781-785.
764. Garralda 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, Diederken K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126982.
767. Gulewitsch MD, Enck P, Schwille-Kiuntke J, Weimer K, Schlarb AA. 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, Benninga MA, Dijkgraaf MG. 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, Warmuth A, Daughtry C, Schulz CA. Chronic Pain in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment of Primary Pain Disorders in Head, Abdomen, Muscles and Joints. *Children (Basel)* 2016;3.
772. Waters AM, Schilpzand E, Bell C, Walker LS, Baber K. 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, Passchier J, Berger MY. 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, Shamir R. 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, Shulman RJ, Self MM, Franciosi JP, Saps M, 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, Rosh JR. 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, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006;55:1754-1759.
778. Bengtson MB, Aamodt G, Vatn MH, Harris JR. 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, Videlock EJ, Presson AP, Naliboff BD, Mayer EA, Chang L. Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:385-390 e381-383.
783. Rosen JM, Kriegermeier A, Adams PN, Klumpp DJ, Saps M. 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-Schonlein purpura leads to functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci* 2011;56:1789-1793.
787. Saps M, Pensabene L, Turco R, Staiano A, Cupuro D, Di Lorenzo C. Rotavirus gastroenteritis: precursor of functional gastrointestinal disorders? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:580-583.
788. Keszthelyi D, Troost FJ, Simren M, Ludidi S, Kruimel JW, Conchillo JM, Masclee AA. Revisiting concepts of visceral nociception in irritable bowel syndrome. *Eur J Pain* 2012;16:1444-1454.
789. Liu X, Silverman A, Kern M, Ward BD, Li SJ, Shaker R, Sood MR. 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, Cole SW, Baldi P. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:592-605.
791. Williams AE, Heitkemper M, Self MM, Czyzewski DI, Shulman RJ. 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, Diaz MA, Mandal D, Raza S, Weidler EM, 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, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, de Vos WM, 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, Tsai CM, McMeans AR, Luna RA, Versalovic J, 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, Douwes Dekker I, Benninga MA, Tabbers MM, Vlieger AM. 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, Jahnel J, Hauer AC. 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, Altman S, Lucas A, Birmaher B, Di Lorenzo C, et al. Recurrent abdominal pain, anxiety, and depression in primary care. *Pediatrics* 2004;113:817-824.
803. Campo JV, Bridge J, Lucas A, Savorelli S, Walker L, Di Lorenzo C, Iyengar S, 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, Gormally S, Harty S, Bourke B, Drumm B. 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, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Squires RH, Jr., 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, Blanck MH, Ott A, Lisman-van Leeuwen Y, Berger MY. 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, Chan KY. 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, Berrang J, Hensel K, Langer T, Heusch A. 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, Deckers-Kocken JM. 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, Lauritano EC, Pantanella A, Fundaro C, Gasbarrini A. 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, Beck JE, Haman K, Shears AR, Horst SN, 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, Fan J, Lu H. 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, Rosenstein PF, Onorato M, Bravender T, Campo JV. 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, Mezoff AG, Lynch-Jordan A, Kashikar-Zuck S. 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, van Tilburg MA. 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, Garber J, Van Slyke DA, Lipani TA. 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, Benninga MA, Tabbers MM. 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, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, Logan S. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD010973.
825. Kline RM, Kline JJ, Di Palma J, Barbero GJ. 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, Ament ME. 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, Nurko S, Hyman P, Cocjin J, Di Lorenzo C. 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, Papadopoulou A, Ribes-Koninckx C, Thapar N, Gottrand F, 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, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;Cd007570.

832. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, Staiano A, 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, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, Logan S. 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:S25-26.
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, Wieland LS. 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, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, Logan S. Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD010971.
839. Eccleston C, Palermo TM, Williams AC, Lewandowski Holley A, Morley S, Fisher E, Law E. 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, Benninga MA, Tabbers MM. Nonpharmacologic treatment of functional abdominal pain disorders: a systematic review. *Pediatrics* 2015;135:522-535.
841. Levy RL, Langer SL, Walker LS, Romano JM, Christie DL, Youssef N, DuPen MM, 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, Romano JM, Christie DL, Youssef N, DuPen MM, 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, Romano JM, Murphy TB, Walker LS, Mancl LA, 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, Cancela CS, Neto JC, Barbosa TF. 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, Bishop CT. 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, Rebgetz M, Morrison M, Bor W, Gordon A, Dadds M, Shepherd R. 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, Woolford H. 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 Veen SM, Derkx BH, Benninga MA, Boer F, de Haan E. Cognitive behavior therapy for pediatric functional abdominal pain: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013;132:e1163-1172.
850. Warschburger P, Calvano C, Becker S, Friedt M, Hudert C, Posovszky C, Schier M, et al. Stop the pain: study protocol for a randomized-controlled trial. *Trials* 2014;15:357.
851. Gulewitsch MD, Muller J, Hautzinger M, Schlarb AA. 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, Turner M, Blois-Martin N, Ulshen M, Whitehead WE. 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, Tromp E, Benninga MA. 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, Monheim CJ, Chambers AS, Ball TM. 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, Frankenhuys C, Benninga MA. 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, Frankenhuys C, George EK, Groeneweg M, Norbruis OF, Tjon a Ten W, 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, Frankenhuys C, George EK, Groeneweg M, Norbruis OF, Tjon ATW, 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, Benninga MA, Deckers-Kocken JM. 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, Israel DM, Jacobson K, Evans K. 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, Saeed S. 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, Benninga MA. 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, Guilarte M, Gonzalez-Castro AM, Alonso-Cotoner C, Pigras M, 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, Kaczmarek BF, Kaczmarek E, Maik J, Marcinia R, 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, Mallardo S, Barbara G, Cremon C, Alois M, 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, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, Rasmussen H, 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, Burton D, Carlson P, Busciglio IA, Lamsam J, et al. Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colestevolam, on intestinal transit and bowel function. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:159-165.
867. Chey WD, Camilleri M, Chang L, Rikner L, Graffner H. 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, Carreras CW, Du X, Bell N, Koo-McCoy S, 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, Plato CF, Carreras CW, Leadbetter MR, Kozuka K, 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, Charmot D, Navre M, Bueno L. 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:S-57-S-58.
873. Rosenbaum DP, Spencer AG, Jacobs JW, Charmot D. 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, Moochhala SM, Ho KY. 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, Ho KY. 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, Waters SJ, Harris MS. 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:S-69.
878. Hellstrom PM, Hein J, Bytzer P, Bjornsson E, Kristensen J, Schambye H. 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, Harris MS. 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, Sohn CI, Huh KC, Park KS, Kwon JG, 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.